



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO DAVID OLIVEIRA MONTEIRO

Gravidez após doenças oncológicas: é possível?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

ANABELA MOTA PINTO

MARÇO 2017

Índice

Siglas e Acrónimos	3
Resumo	6
Abstract	7
Introdução	8
Materiais e Métodos.....	10
A grávida – um ser fisiologicamente diferente.....	12
Gravidez e células neoplásicas	12
Semelhanças entre células tumorais e células do trofoblasto	12
Propriedades imunológicas da interface feto-materna	14
A gravidez e o (re)aparecimento de doença oncológica	18
Epidemiologia.....	19
A abordagem da grávida com cancro	21
Irradiação.....	22
Quimioterapia.....	25
Tratamento dirigido	27
Cirurgia	28
Conduta obstétrica e perinatal.....	32
Vigilância	32
Termo da gravidez e parto	32
Pós-parto	35
Amamentação.....	35
Prognóstico fetal.....	36
Efeitos fetais das terapêuticas administradas	36
Metástases Fetais	41
Prognóstico materno	44
Gravidez em sobreviventes de cancro	46
Influência da gravidez no curso do cancro	48
Preservação da fertilidade.....	49
Conclusão	60
Agradecimentos.....	62
Referências Bibliográficas	63

Siglas e Acrónimos ¹

RN – recém-nascido

TEV- trofoblasto extravilositário

IGF - *insulin-like growth factor*

MEC - matriz extracelular

VEGF - *vascular endothelial growth factor*

HLA - *human leucocyte antigen*

NK – *natural killer cells*

SI - sistema imune

IFM - interface feto-materna

CD – células dendríticas

uNK – células NK uterinas

IL – interleucina

hCG – gonadotrofina coriônica humana

CCU – cancro do colo do útero

CIN - *cervical intraepithelial neoplasia*

LH – Linfoma de Hodgkin

LNH – Linfoma não-Hodgkin

¹ Quando a tradução do inglês demonstrava alterar o sentido da sigla ou acrónimo, optou-se por manter o inglês.

PPT – parto pré-termo

IG – idade gestacional

TC – tomografia computadorizada

PET – tomografia de emissão de positrões

RM – ressonância magnética

SERMs - moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

SNC – sistema nervoso central

IMG – interrupção médica da gravidez

ESGO – Sociedade Europeia de Ginecologia Oncológica

RCF – restrição do crescimento fetal

EI – espaço intervilositário

PMA – procriação medicamente assistida

RO – reserva ovárica

FO - falência ovárica

FOP - falência ovárica prematura

PF – preservação da fertilidade

FSH - hormona folículo-estimulante

FIV – fertilização *in vitro*

GnRH - *gonadotropin-releasing hormone*

aGnRH – análogos da GnRH

CE – criopreservação de embriões

SHO - síndrome de hiperestimulação ovárica

EO – estimulação ovárica

CO – criopreservação de ovócitos

CTO – criopreservação de tecido ovárico

LHRH – *luteinizing hormone–releasing hormone*

MIV - maturação *in vitro*

CC – cirurgia conservadora

TO - transposição ovárica

Resumo

O diagnóstico de cancro na gravidez é uma situação extremamente complexa cuja frequência se espera vir a aumentar num futuro próximo. A agressividade de determinados tipos de neoplasia, bem como a toxicidade dos tratamentos, simultaneamente à gravidez, tem vindo a aumentar o interesse sobre esta temática. Porém, existem várias questões por responder. Deste modo, procurou-se saber a possibilidade de gravidez a seguir a doença oncológica, abordando as semelhanças fisiopatológicas da gravidez e da carcinogénese, o impacto que a doença oncológica e o seu tratamento têm no prognóstico materno e do recém-nascido (RN), na conduta obstétrica e na fertilidade futura duma sobrevivente de cancro.

Para se esclarecer estas dúvidas, pesquisou-se principalmente a base de dados *Pubmed*, mas também a *Cochrane Library*, *ScienceDirect* e *Scopus* desde Julho até Outubro de 2016.

Verificou-se que as várias modalidades terapêuticas usadas habitualmente no tratamento do cancro na mulher não-grávida podem também ser usadas na grávida, com semelhante eficácia e prognóstico. O tratamento da grávida e a manutenção da gravidez advogam-se na maioria das situações, reservando-se a interrupção médica da gravidez para neoplasias agressivas diagnosticadas no 1º trimestre.

A preservação da fertilidade (PF) é também possível, mas não garantida, devendo-se proceder à escolha dos diferentes métodos de forma personalizada. O potencial evolutivo das demais técnicas augura melhores resultados de PF futuros.

O tratamento eficaz da grávida é compatível com um bom prognóstico materno e fetal. A gravidez não é um fator de risco para cancro e gravidez subsequente a uma doença oncológica não aumenta o risco de recorrência cancerígena. A preservação da fertilidade após doença oncológica é também possível, havendo diferentes métodos que, não sendo perfeitos,

conjugados trazem uma boa hipótese de manutenção de fertilidade. A gravidez após doença oncológica é assim possível, com certas precauções, mas podendo ambicionar um prognóstico materno e da criança semelhante ao da população em geral. Apesar de todas estas ilações, são necessários mais estudos em praticamente todos os tópicos abordados, devidamente elaborados, com um maior período de seguimento, no sentido de se perceber quais os efeitos a longo-prazo no prognóstico materno/fetal das demais terapêuticas.

Palavras-Chave

GRAVIDEZ, NEOPLASIA, PROGNÓSTICO, FERTILIDADE, TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

Abstract

Cancer diagnosis in pregnancy is an extremely complex situation whose frequency is expected to increase soon. The aggressiveness of certain tumors, as well as the toxicity of treatments during pregnancy, has been raising interest in this area. However, the main questions remain unanswered. Thus, it was sought to ascertain the possibility of pregnancy after oncological disease, addressing the pathophysiology similarities of pregnancy and carcinogenesis as well as the impact of oncological disease and its treatment on maternal prognosis and the newborn, in obstetrical management and in the future fertility of cancer survivors. To clarify these doubts, a search was conducted using mainly the Pubmed database, but also Cochrane Library, ScienceDirect and Scopus since July until October of 2016.

It was found that the many therapeutic modalities usually applied in cancer treatment of a non-pregnant woman may also be used in pregnant women, with similar effectiveness and prognosis. Pregnant women's treatment and pregnancy preservation are advocated in most situations, with medical abortion reserved for aggressive neoplasms diagnosed in the 1st

trimester. Fertility preservation is also possible, but not assured, and distinct methods should be chosen in a customized manner. The evolutive potential of the other techniques augurs better results for future fertility preservation.

The effective treatment of pregnant women is compatible with good fetal and maternal prognosis. Pregnancy is not a risk factor for cancer and pregnancies after oncological disease do not increase the risk of cancer relapse. Fertility preservation after oncological disease is also possible, through several different methods that, although not perfect, when combined result in a good probability of maintaining fertility. Pregnancy after cancer is thus possible, with certain precautions, with the maternal and newborn prognosis resembling that of the general population. Despite all these findings, more studies are needed with longer follow-up periods, to realize the long-term effects of such therapeutics.

Keywords

PREGNANCY, NEOPLASM, PROGNOSIS, FERTILITY, DRUG THERAPY

Introdução²

Com este trabalho pretende-se abordar os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a grávida é especialmente suscetível a patologia oncológica, atendendo à passagem transplacentária de células, em processos como as metástases fetais, abordando as várias neoplasias que mais frequentemente atingem a grávida: as ginecológicas, da mama, hematológicas e o melanoma (1–8). Pensa-se que esta incidência vai continuar a aumentar,

²Apesar de o título desta revisão ter um foco muito específico, durante a elaboração da mesma acabei por me aperceber que o cancro durante a gravidez era um assunto sob o qual não me podia alhear.

devido à conceção numa idade materna cada vez mais tardia (2,6–15). Sabe-se que a carcinogénese pode ocorrer por mutações ativadoras de oncogenes, que desencadeiam mecanismos de multiplicação celular exagerada e de invasão de tecidos circundantes, por alterações da matriz extracelular. Naturalmente, este processo ocorrerá com maior preponderância num organismo potencialmente mais suscetível, como o da grávida.

Este trabalho tem também como objetivo perceber qual o impacto que a doença oncológica terá na fertilidade futura duma mulher tratada por uma neoplasia, bem como no prognóstico do RN.

Quanto à fertilidade, já há vários métodos que a permitem preservar. As mulheres em idade fértil, no caso de diagnóstico de qualquer cancro, correm o risco de nunca poderem conceber uma criança com os seus próprios óvulos (16). A criopreservação de embriões isolada ou associada a outros procedimentos é a técnica com maior evidência científica e melhores taxas de gravidez (17,18).

Quanto ao prognóstico no RN, há vários resultados possíveis, que podem variar quer consoante a neoplasia, quer consoante o estágio desta, devido não só à passagem de células malignas através da placenta, mas também pelos efeitos secundários da terapêutica utilizada. Estima-se que após exposição a agentes quimioterapêuticos, 20% dos fetos irão desenvolver malformações anatómicas (19).

O interesse deste trabalho prende-se com o facto de o cancro ocorrer não raramente na gravidez (cerca de 1:1000-2000 gestações) (1–3,5–8,13,19–23). O tratamento materno deve ser otimizado enquanto se tenta minimizar o impacto fetal (1,3,14,23–25). A quimioterapia trará invariavelmente efeitos secundários à mãe, podendo ou não curar a doença, mas adiar o

tratamento para permitir maiores hipóteses de sobrevivência ao feto poderá também ser prejudicial (15,19,26).

Não se sabe exatamente qual o melhor momento para tratar a grávida com doença oncológica. Frequentemente aguarda-se até ao nascimento da criança, que pode ser prematura ou não (2,15,20).

Não é consensual também qual o melhor momento para uma sobrevivente de cancro engravidar. De um modo geral, as taxas de gravidez nesta classe são 40% inferiores às da população geral (1,3,26). O *timing* para engravidar deve ser individualizado, dependendo da idade, da função ovárica, do risco de recorrência e do tempo desde o término da terapêutica (1).

Materiais e Métodos

Na pesquisa para a realização desta revisão bibliográfica foram realizadas pesquisas em Julho (primeira pesquisa a 15-07-2016) e Outubro de 2016 (última pesquisa realizada a 03-10-2016), principalmente na base de dados *Pubmed*, mas também na *Cochrane Library*, na *ScienceDirect* e na *Scopus*.

Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa:

- ("Pregnancy"[Mesh]) AND "Neoplasms"[Mesh]
- Immunologic alterations AND pregnancy AND neoplasms
- Cancer OR neoplasia OR neoplasm OR tumor AND pregnancy
- Cancer OR neoplasia OR neoplasm OR tumor AND pregnancy AND fertility
- Neoplasm mechanism in pregnancy
- Pregnancy in neoplasm survivors
- Fetal metastasis

- Newborn outcome AND neoplasm in pregnancy
- Th1 th2 AND pregnancy
- Epithelial-mesenchymal transition AND pregnancy
- Trastuzumab AND pregnancy

Sempre que possível, foram utilizados termos MeSH; por vezes foram utilizados outros termos que não os MeSH, para abranger artigos cujos termos não estivessem indexados por desses termos específicos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: artigos publicados entre 2006 e 2016; artigo de revisão; língua portuguesa, inglesa ou espanhola; relacionar a gravidez e o cancro, quer na carcinogénese, quer na fisiologia da gravidez; abordar a preservação da fertilidade; abordar o prognóstico, quer materno, quer fetal ou do RN; abordar o impacto do tratamento no embrião/feto/criança e na mãe. Os artigos foram selecionados a partir da leitura do título e do *abstract* com o intuito de abordar a gravidez e o cancro (carcinogénese e fisiologia da gravidez); abordar a preservação da fertilidade; abordar o prognóstico (materno, fetal ou do recém-nascido); abordar o impacto do tratamento no embrião/feto/criança e na mãe

Como critérios de exclusão foram utilizados os seguintes parâmetros: casos clínicos; artigos de línguas que não a portuguesa, inglesa ou espanhola; artigos com mais de 10 anos (pontualmente, utilizaram-se artigos com mais de 10 anos, encontrados a partir dos *Similar Articles* na base de dados do *Pubmed*); artigos demasiado focados num tipo tumoral e/ou na intervenção terapêutica, nomeadamente novas hipóteses terapêuticas.

Pesquisaram-se também artigos por autor, nos casos em que após alguma pesquisa foi visível que o autor tinha já publicado vários trabalhos sobre a matéria a rever.

A própria pesquisa bibliográfica direcionou-nos também para outros artigos após leitura dos que selecionámos.

A grávida – um ser fisiologicamente diferente

Ao debruçarmo-nos sobre a gravidez, mais ainda se queremos elaborar um tratamento para uma neoplasia concomitante, é importante não nos esquecermos que este é um estado que acarreta muitas alterações fisiológicas e anatómicas, desde o aumento de produção de hormonas, o aumento da frequência cardíaca e respiratória, do débito cardíaco, da volémia materna e das variações da tensão arterial. O próprio aumento do tamanho do útero grávido vai trazer alterações ao nível da terapêutica, que serão abordadas nesta revisão.

Pode-se pensar que a gravidez, por ser um período onde é mais frequente a observação por um médico, será também mais fácil detetar sinais/sintomas de neoplasia (4). Se em parte isto é verdade, é importante termos em conta que as alterações fisiológicas da grávida podem camuflar sintomas de neoplasia (1,2,4,5,8,21,27,28), que não são diferentes dos da não-grávida (1,27): nódulos mamários, leucorreias atípicas, alterações cutâneas e adenomegalias (1,26). É preciso estar atento para estas possíveis alterações, pois menosprezá-las poderá levar a um atraso diagnóstico (8) e nunca descurar a história clínica e o exame físico, pois estas serão as bases do diagnóstico de neoplasia na gravidez (4,14).

Gravidez e células neoplásicas

Semelhanças entre células tumorais e células do trofoblasto

Há várias semelhanças entre as células envolvidas na gravidez (estado fisiológico) e as envolvidas no cancro (estado patológico) (29,30). Cinco dias após a fertilização, o zigoto forma 2 tipos celulares, o embrioblasto e o trofoblasto; este último vai proliferar e invadir o endométrio, resultando posteriormente em 2 tipos de células: o sinciciotrofoblasto e o

trofoblasto extraviloso (TEV) (29). O TEV partilha inúmeras semelhanças com as células malignas, desde a sua capacidade de proliferação, invasão, migração e neovascularização (29). Quanto à proliferação celular, as semelhanças residem na atividade aumentada da telomerase (que é máxima no 1º trimestre, diminuindo com a maturação da placenta), bem como nos níveis elevados de survivina, uma proteína que promove a proliferação e inibe a apoptose, que também é sobre-expressa em várias neoplasias (29). Há também semelhanças entre os 2 processos ao nível da via do *insulin-like growth factor* (IGF), utilizado tanto na gravidez como no cancro para proliferação e sobrevivência celulares, quer inibindo a apoptose, quer protegendo as células malignas dos efeitos da quimio e radioterapia (29).

Relativamente à invasão, o TEV adquire fenótipo invasivo à medida que vai rodeando as artérias espiraladas maternas para delimitar o espaço interviloso e possibilitar a exposição ao sangue materno (29). Para isto, ele utiliza um mecanismo na transição epitélio-mesenquimatosa (29–31), que resulta na perda de inibição por contacto célula-célula (29,31), na alteração da conformação da molécula major das *adherent junctions* (a E-caderina, que se transforma em N-caderina: *cadherin switch*) (31). Neste processo, as células alteram propriedades como a adesão celular, adquirem uma maior mobilidade (31) e capacidade de invasão, perdendo as suas características epiteliais, ao mesmo tempo que adquirem características mesenquimatosas (31,32), o que lhes confere a capacidade de invadir a corrente sanguínea (32). Nas neoplasias, este processo é considerado o principal fator para a formação de metástases à distância, (associado posteriormente ao processo inverso): a transição mesenquimatosa-epitelial, que permite às células extravasar da corrente sanguínea e fixar-se em órgãos distantes do tumor primário (32). Já na gravidez, a perda da polaridade celular (com a conseqüente redistribuição das moléculas de adesão na superfície celular) é essencial à interação entre o embrião e as células epiteliais endometriais (31), sem a qual não há uma gravidez bem-sucedida.

Outras semelhanças entre a gravidez e a carcinogénese são também a secreção de proteases, para degradação da matriz extracelular (MEC) e de fatores de crescimento (29,30). Os mecanismos que despoletam o fenótipo invasivo do trofoblasto e das células malignas ainda não estão completamente percebidos (29), mas a semelhança celular entre a placentação invasiva e a metastização torna plausível uma conexão entre estas. Aliás, a teoria do antagonismo pleiotrópico defende que a metastização é uma consequência do fenómeno de placentação (30).

Tanto os fenómenos de mimetismo vasculogénico como de angiogénese (30) são largamente partilhados pelas células do trofoblasto e pelas células malignas (29). Na angiogénese os vasos sanguíneos são formados *de novo*, ao passo que no mimetismo vasculogénico as células trofoblásticas preexistentes (não endoteliais) adquirem um fenótipo vascular, podendo formar estruturas vasculares (29); isto também pode ser observado em cancros agressivos, com a particularidade do gene mig-7 (associado à invasão e mimetização vasculogénica) ser encontrado em várias neoplasias, mas apenas numa situação fisiológica – a gravidez (29). Quanto à angiogénese, substâncias como a as angiopoetinas, os membros da família VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e vias como a mTOR são também comuns quer à gravidez quer ao processo neoplásico (29).

Propriedades imunológicas da interface feto-materna

As células do trofoblasto têm um papel fundamental no desenvolvimento do ambiente imunotolerante aos antígenos paternos (33), através de vários mecanismos, nomeadamente:

- As células trofoblásticas não expressam *human leucocyte antigen* (HLA) de classe I e classe II, impedindo assim que as células T maternas orquestram uma rejeição citotóxica contra os aloantígenos expressos nas células fetais (29,33,34);

- As células citotrofoblásticas extravilositárias (o TEV) expressam o gene não-clássico MHC classe Ib , que codifica para HLA-G, HLA-E (33) que, por sua vez, atuam como agentes tolerogénicos (33), quer através da diminuição das células NK (*natural killer*) periféricas, quer pela indução da ativação de células T CD8+ com função supressora (33).

Tanto na gravidez como no cancro existem células capazes de modular a resposta imune do hospedeiro, criando um ambiente tolerogénico, para possibilitar o crescimento de um feto semialogénico ou de um tumor (29,33,34). Na gravidez, ocorrem alterações no sistema imune (SI) materno, tanto a nível da interface feto-materna (IFM) como a nível sistémico, no sentido de promover a tolerância aos antígenos paternos expressos nas células fetais (33,34) (sem no entanto haver compromisso do SI materno (33,34)). Adicionalmente, são necessários vários fatores imunomoduladores na IFM para haver uma placentação adequada (29,33). Uma grande parte das células decíduais (40%) são células do SI inato (células NK, macrófagos, células dendríticas (CD)) (29). A mais abundante destas é a NK uterina – uNK -, que tal como as NK tumorais, têm maior atividade imunomoduladora que as NK periféricas (29,35).

Uma outra condição importante neste ambiente tolerogénico do cancro e da gravidez é o predomínio de linfócitos Th2 (*T helper*) (29,34). Este predomínio é conseguido por uma multiplicidade de moléculas, tal como a galectina-1 (segregada pelas uNK) (Fig.1), que induz CDs tolerogénicas (29). As CDs, por sua vez vão ter um papel importante tanto na angiogénese como na manutenção de um estado Th2-predominante (29,35). Também a secreção de interleucina(IL)-10 pelos macrófagos contribui para o predomínio de linfócitos Th2 nas duas situações (29,33,34).

No cancro, a polarização Th1/Th2 pelos macrófagos é realizada (em parte) através da ativação do NF-kB (29).

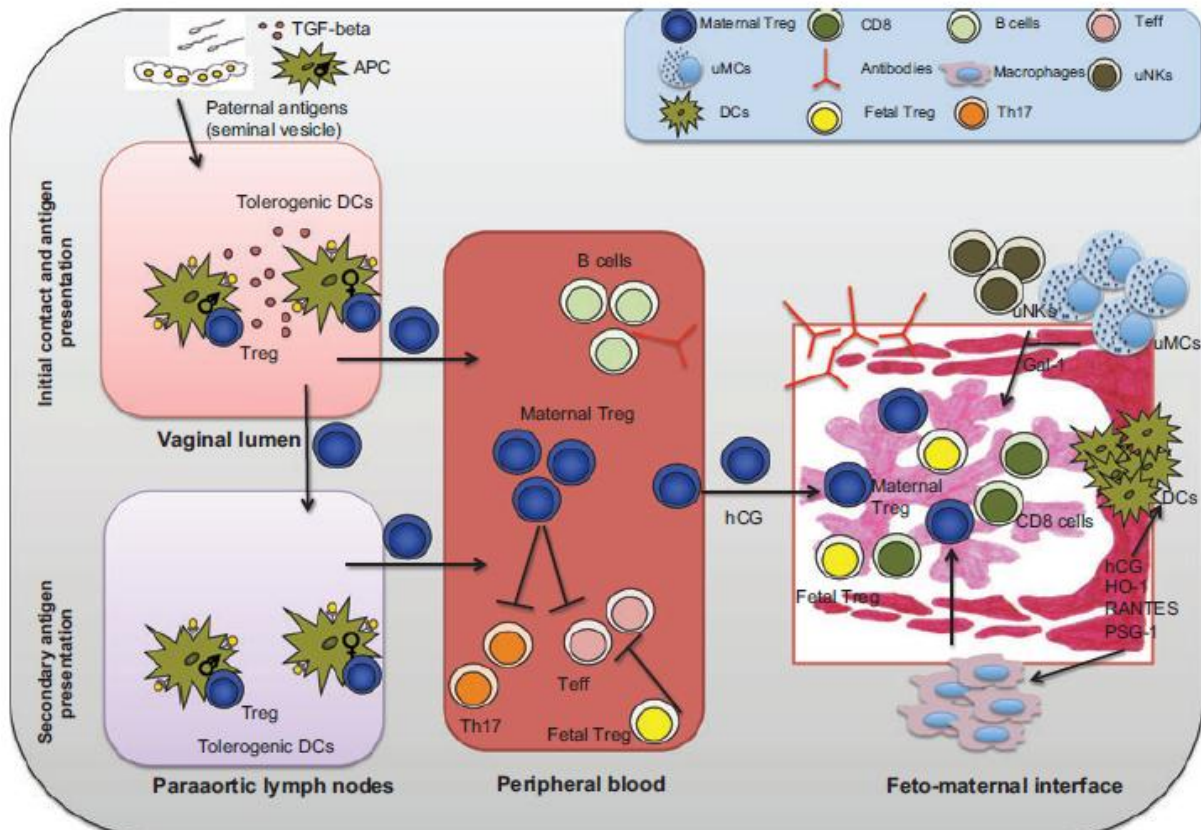


Figura 1 – Vias envolvidas no reconhecimento e tolerância do feto semi-alogênico. Moléculas do SI inato como a galectina-1 ajudam a promover o ambiente tolerogênico necessário ao crescimento do feto. Adaptado de Zenclussen AC., Adaptive Immune Responses During Pregnancy (35), Am J Reprod Immunol. 2013;69(4):291–303, com a permissão de Wiley.

Relativamente às citocinas, estas podem ser subdivididas em 2 grupos: as citocinas Th1, produzidas pelas células Th1, estão envolvidas na imunidade celular, enquanto as citocinas do tipo Th2 estão envolvidas na imunidade humoral (33). É o padrão de secreção das citocinas durante a ativação das células T que conduz à diferenciação destas em células Th1 ou Th2 (33,34).

As células T reguladoras (Treg) estão aumentadas tanto no cancro (29) como na gravidez (29,34). No cancro, as CDs são mantidas num estado imaturo, com o intuito de potenciar o seu estado pro-angiogénico (29) e pró-imunotolerante (35), ao contribuírem para a expansão periférica das Treg; estas, como se sabe, têm um papel fundamental na imunotolerância (29,34,35).

Também as hormonas, para além de essenciais na manutenção da gravidez, influenciam a manutenção de um ambiente imunotolerante (33,35). A **progesterona** inibe as respostas Th1 (33), e promove a polarização Th2, estimulando a produção de IL-4, IL-5 e de IL-10 (33), sendo a presença desta hormona em altos níveis na IFM essencial para uma gravidez bem-sucedida (33,34). A **gonadotrofina coriónica humana** (hCG) atrai as células Treg para a IFM, em sinergia com as quimiocinas, que impedem o acesso de células T clássicas nesse mesmo espaço (35), desempenhando, juntamente com as citocinas, um papel muito importante na promoção da imunotolerância, quer no cancro, quer na gravidez (35). A **prolactina**, cujos níveis aumentam progressivamente durante a gravidez, promove o aumento de citocinas do tipo Th-1 (IL-1, IL-6, IL-12 e IFN- γ). Adicionalmente, tem-se verificado que o estradiol, cortisol e testosterona estão associados a uma produção aumentada de citocinas Th2, resultando numa polarização Th2 da resposta imune (33).

No 1º trimestre, a implantação do blastocisto ocorre num fundo Th1-predominante, ou seja, inflamatório (29). Contudo, tem de haver uma transição da IFM para um estado Th2-predominante, ou seja, imunotolerante, para a gravidez prosseguir (29) – daí que o máximo de imunotolerância seja atingido no 2º trimestre, período onde se pode encontrar também ADN fetal no sangue materno, que contribui também para esta imunotolerância, a par das citocinas e de outros mecanismos já referidos (29). Também na 2ª metade da gravidez a progesterona inibe a secreção de citocinas Th1 e induz a produção de IL-10 e de citocinas Th2 (33). Na gravidez normal, no 3º trimestre, atinge-se um estado Th1-predominante (29) apesar do aumento progressivo dos níveis séricos de citocinas do tipo Th2 (IL-10, IL-4 e IL-6 e IL-13) e da diminuição da maioria das citocinas do tipo Th1 (IL-1, IL-2, IL-12, IFN- γ) evidenciado por *Zen et al.* (33). Isto ocorre, pois apesar de os níveis de células Treg se manterem constantes até ao puerpério, verificam-se várias alterações, como por exemplo o aumento das células NK CD-

16+ que, ao contrário das uNK (CD16-), apresentam já uma atividade maioritariamente citotóxica (29), bem como o aumento dos níveis de prolactina, uma hormona que induz um predomínio de linfócitos Th1 (33).

A gravidez e o (re)aparecimento de doença oncológica

Analisando todas estas características, são evidentes as semelhanças entre os mecanismos de imunotolerância materno-fetais e tumorais, sugerindo um padrão comum (29). A mãe adquire um estado de tolerância fetal, sendo ainda capaz de despoletar respostas imunes normais contra infeções (35). O facto de os tumores utilizarem mecanismos de escape imunológico semelhantes aos da placenta (29) torna a gravidez, em teoria, um período suscetível ao aparecimento de doenças oncológicas, quer *de novo*, quer recidivas. Isto deve-se em grande parte ao facto de este ser um período de imunotolerância, derivado de um estado Th2-predominante – ou seja, mais imunomodulador, ao invés de citotóxico (29) - através de vários mecanismos, alguns dos quais explicitados previamente nesta revisão.

Ideias-chave

- Há várias semelhanças entre as células envolvidas na gravidez e as envolvidas no cancro (29,30);
- O TEV partilha inúmeras semelhanças com as células malignas, desde a sua capacidade de proliferação, invasão, migração e neovascularização (29);
- Tanto na gravidez como no cancro existem células capazes de criar um ambiente tolerogénico, com predomínio de linfócitos Th2, possibilitando o crescimento do feto ou de um tumor;
- Os tumores utilizam mecanismos de escape imunológico semelhantes aos da placenta (29).

Epidemiologia

Segundo uma estimativa da *American Cancer Society* de 2009, o cancro é a 2^a causa de morte de mulheres em idade reprodutiva (8,13,14,36,37). A incidência das doenças oncológicas é aproximadamente 1 em cada 1000-2000 gravidezes(1-3,5-8,13,19-23), o que corresponde a 0.1% das gestações (37). Atualmente, a probabilidade de ser diagnosticada uma neoplasia numa mulher antes dos 40 anos é de 1/49 (17,38). Esperam-se 3500 novos casos de cancro na gravidez por ano nos EUA (24,37) e 4000 na Europa (24). Vários autores acreditam que este número tem tendência a aumentar, por várias razões, mas especialmente devido ao facto das mulheres adiarem cada vez mais a conceção (1,2,6-12) para 3^a e 4^a décadas de vida, principalmente nos países ocidentais (2,3,7,13,14,20,39,40). Apesar da incidência de doença maligna durante a idade reprodutiva não ter aumentado, com o aumento da idade aquando da conceção, aumenta também a incidência de cancro durante a gravidez (6-8,10,13,15,18,20,23,24,26).

Não há um tipo de cancro específico da gravidez (5), nem a gravidez predispõe ao cancro (5,13,14), daí que as neoplasias mais frequentes neste grupo são também as mais frequentes na mulher em idade reprodutiva (3,5,21,24).

O **cancro do colo do útero** (CCU) é o cancro gestacional mais frequente (6,13,23,27,36,41). É difícil calcular a incidência exata desta entidade, pois os estudos não têm os mesmos critérios para a inclusão de uma lesão cervical (23). Todavia, estima-se que cerca de 1-5% destas neoplasias são diagnosticadas durante a gravidez (13,23), com um caso a cada 2000-10,000 gestações por ano (13,14,20). Já as lesões pré-invasivas de CCU (CIN, de *cervical intraepithelial neoplasia*) são muitíssimo mais frequentes (6,20,41). A grande maioria destas lesões acaba por regredir após o parto (3,13,20). Esta neoplasia na gravidez surge cerca de 10 anos mais cedo que em mulheres não-grávidas (14) e o seu prognóstico não parece ser afetado pela gestação (13,14,23), nem a neoplasia afetar de modo significativo o prognóstico fetal (13).

A sobrevivência é também semelhante à da não-grávida do mesmo estágio (3,23,39). Ao contrário da maior parte dos câncros da grávida, o diagnóstico precoce de CCU é muito mais frequente na gravidez (6,8,39) (estádio I três vezes mais comum que nas mulheres não-grávidas (1,3,13)). Isto pode ser explicado por uma vigilância ginecológica mais frequente da grávida (3,6,8,14).

O **cancro da mama gestacional** é definido como o cancro da mama que ocorre durante a gestação, lactação, ou 1 ano após o parto (20,23). É o 2º mais frequente cancro gestacional (13,23), com uma incidência de 1-3:10000 gestações (9,20,23,42). Cerca de 3% de todos os câncros da mama são diagnosticados durante a gravidez, com 7% destas neoplasias diagnosticadas antes dos 40 anos, constituindo 40% de todas as malignidades durante a gravidez (6). Devido às alterações fisiológicas da gravidez, o diagnóstico pode ser atrasado em 2 a 15 meses (13), resultando num risco 2,5 vezes aumentado de cancro da mama de alto grau (13). Aliás, o atraso no diagnóstico é mais associado a um prognóstico desfavorável do que um diferente tipo tumoral (20). Histologicamente, são semelhantes às neoplasias da mama das não-grávidas com a mesma idade (13), sendo mais frequente encontrar tumores hormono-negativos (14), cerca de 40-70% (13), durante a gravidez. Há evidências que o curso natural do cancro da mama não é alterado pela gravidez, nem esta afeta o prognóstico da grávida (13); aliás, o prognóstico é semelhante ao das não-grávidas com o mesmo grau de doença e estado hormonal (3,4,13).

O **melanoma** é o 3º cancro mais frequente na gravidez (13,23), representando cerca de 8% das neoplasias diagnosticadas durante a gravidez (7,13,14,21). Cerca de um terço dos melanomas ocorrem na idade reprodutiva (13), mas a ideia de que a incidência do melanoma na gravidez está a aumentar é errada, devendo-se isso apenas à conceção numa idade mais tardia (23,43). Relativamente ao prognóstico, as conclusões são controversas (14). Estudos recentes

mostram que não há diferença na sobrevivência entre grávidas e não-grávidas (3,13,23), apesar de haver também relatos de sobrevivências mais curtas e pior prognóstico no melanoma da grávida (4,23), devido a uma maior propensão a metastizar (14), sendo o melanoma a neoplasia com maior frequência de metastização transplacentária (7,14,21,22,43).

As **neoplasias hematológicas** compreendem 18% de todas as neoplasias gestacionais (23). Dentro deste grupo de neoplasias, as mais frequentes são o linfoma de Hodgkin (13,14,23) (LH, 6% (23)), linfoma não-Hodgkin (LNH, 4.7% (23)) e leucemias agudas (mielóide e linfoblástica) (14). Estas últimas estão associadas a um mau prognóstico fetal (2). O LH surge frequentemente em estádios iniciais (I-II, 70%), enquanto o LNH apresenta-se em estágio III-IV em 70-80% dos casos (7). Em termos clínicos, o prognóstico do LH gestacional é semelhante ao nas não-grávidas (4,13,14), o mesmo acontecendo para as neoplasias hematológicas em geral (1,36).

A abordagem da grávida com cancro

Tratar a grávida com cancro é um verdadeiro dilema. Lida-se não só com uma vida, mas com duas (44). Anteriormente, devido à incerteza sobre a segurança fetal com os tratamentos (15,20), pensava-se que as únicas hipóteses eram terminar a gravidez para tratar a mãe, muitas vezes induzindo um parto pré-termo (PPT) iatrogénico, com maior morbilidade e mortalidade fetais (15,20); outra opção era esperar pelo fim da gravidez para iniciar a terapêutica, o que reduzia as hipóteses de sobrevivência da mãe (2,15,20). Hoje, curar a grávida já é possível e é o principal objetivo (5,13), tentando um prognóstico semelhante ao da mulher não-grávida (25). Todavia, é preciso ponderar os riscos e respeitar os desejos da mãe, que pode não querer interromper a gravidez, mesmo sendo essa a opção recomendada (36), explicando-lhe os vários riscos do tratamento, o impacto na gravidez e no parto (4). É uma situação especialmente

complexa, por isso uma equipa multidisciplinar (4,5,8,23,26) e uma abordagem individualizada são recomendadas, pesando o risco do cancro em si contra os efeitos letais do tratamento (3,36). Só assim será possível o tratamento eficaz da doença oncológica com bom prognóstico fetal, respeitando uma conduta defendida por vários autores: tentar o máximo benefício para a mãe, com o mínimo de danos para o feto (1,3,14,23–25).

Quando a preservação da gravidez não é o objetivo, deve-se iniciar o tratamento recomendado logo após o diagnóstico (8,14). O tratamento oncológico para uma grávida deve ser o mesmo que para uma não grávida, (5,15,20,23,25,44) pois, por definição, esse tratamento *standard* é o mais eficaz (4). Contudo, os diferentes tipos de tratamento utilizados tem várias implicações, quer na grávida, quer no feto (2), podendo ser necessárias pequenas adaptações para preservar a segurança fetal e materna (4,5,27). Vários estudos relatam não haver diferença na sobrevivência entre mulheres com cancro na gravidez e mulheres com cancro não-grávidas (1,4,13,15,23,27,39,45). Adicionalmente, existem também estudos que comprovam que é possível tratar eficazmente a doença oncológica na grávida sem prejudicar o prognóstico fetal (2,23).

Irradiação

A irradiação, quer diagnóstica, quer terapêutica tem de ser aplicada racionalmente(3). Isto deve-se ao facto de a radiação ionizante ter efeitos tóxicos para o feto (13), dependentes da dose de radiação, da idade gestacional (IG), do campo a irradiar e do número de frações (3,13,14).

Quanto à **irradiação diagnóstica**, durante o 1º semestre, apenas estudos radiológicos absolutamente necessários são justificados (13). Certas técnicas como tomografia

computorizada (TC) (8,23) e a tomografia de emissão de positrões (PET) podem ser contraindicadas pelos altos níveis de radiação (2,26). As radiografias cujo sítio a irradiar na mãe seja distante do feto podem ser executadas com segurança em qualquer período da gravidez (20). Caso seja necessária a realização de radiografias em que o feto pode ser diretamente exposto (nomeadamente do tórax (2,26)) o abdómen deve ser protegido (20).

Resumidamente, estas técnicas são nocivas para o feto, mas podem ser utilizadas caso a dose de irradiação fetal seja a menor possível (e abaixo de 100 mGy (Gray) (4)), sem prejudicar o seu valor diagnóstico (20).

A localização também é importante. A TC abdominal ou pélvica é o exame imagiológico com maior dose de radiação fetal (20,44) e devem ser evitadas (8). Contudo TC da cabeça, coluna cervical, extremidades e tórax, em teoria podem ser realizadas, com proteção abdómino-pélvica (14) de chumbo (13)).

No entanto, devem ser preferidos métodos alternativos sem radiação ionizante, como a ecografia e ressonância magnética (RM) sem contraste (1,2,4,5,8,25,27,28,44). O gadolínio pode causar fibrose sistémica nefrogénica no feto (4), sendo contraindicado por alguns autores (2,4,14). O que está internacionalmente determinado pelas *guidelines* da *European Society of Gynaecological Oncology* é o emprego de RM sem contraste (25).

Naturalmente, a **radioterapia** resulta numa dose fetal de radiação fetal do que a irradiação diagnóstica (20). Em parte devido a esse fator, não é tão frequentemente utilizada na gravidez como a quimioterapia ou a cirurgia (24).

É essencial na radioterapia uma estimativa correta do tamanho, posição fetal e do crescimento durante o tratamento bem como o uso de proteção com chumbo de modo a minimizar a irradiação fetal (5,14). As doses de radiação utilizadas na terapêutica contra o cancro vão dos 30 aos 70 Gy. Contudo, a dose fetal efetiva depende de vários fatores, como o

tamanho da zona a irradiar, a distância para o feto, da própria máquina de radioterapia e da proteção do feto (20). Esta proteção (*shielding*) é importante ao reduzir a dispersão de radiação derivada do colimador; por exemplo, na irradiação do cancro da mama com proteção a dose fetal é inferior a 50 mGy, abaixo dos 100 mGy a partir dos quais a *American Association of Physicists in Medicine* determinou como o limiar a partir do qual é mais provável a ocorrência de anomalias fetais (5,13,24). Aliás, se a dose fetal ultrapassar este limiar, defende-se a interrupção da gravidez (13). Contudo, esta dose raramente é atingida, desde que os tumores estejam suficientemente distantes e seja utilizada proteção adequada (26).

A irradiação pélvica (25,27,44) ou abdominal (25) da grávida está contraindicada. Por exemplo, a irradiação terapêutica do CCU é incompatível com a preservação da vida fetal (14,20,44). A radioterapia na grávida apenas tem lugar em tumores fora da zona pélvica (3,13,14). Segundo *Chhabra et al.* (16), a irradiação uterina foi associada a um risco aumentado de infertilidade, PPT, e complicações obstétricas, relativamente à população geral. Se o tratamento preconizado para determinado cancro for a radioterapia, como por exemplo o CCU ou cancro da vulva, a solução poderá ser continuar com quimioterapia apenas, ou então tem de se interromper a gravidez (2) (especialmente se no 1º trimestre (20,44)), pois a irradiação dessas zonas provocaria morte do embrião/feto (1,14,20,44). Ainda assim, foram já relatadas gravidezes bem-sucedidas após irradiação pélvica (46).

Para pacientes diagnosticadas no final do 2º ou no 3º trimestre, e sempre que possível, a radioterapia deve ser adiada até o pós-parto (1,13,14). O 2º trimestre é considerado o mais seguro para irradiar, porque evita-se o período de organogénese do 1º trimestre e evita-se a irradiação no 3º trimestre onde há pequena distância entre o útero e a zona supradiaphragmática da mãe a irradiar (13,14,20). Segundo as *guidelines* do *International Journal of Gynecological*

Cancer (44), durante o 2º e 3º trimestre a radioterapia da parte superior do corpo com *shielding* é segura.

A situação é mais difícil quando o diagnóstico é realizado no 1º ou na fase inicial do 2º trimestre (14). Há autores que defendem que a radioterapia da parte superior do corpo é segura durante o 1º e 2º trimestres (4,5,24), quando o útero é mais pequeno, e a distância deste à zona irradiada é maior (5), desde que a dose fetal seja inferior a 100mGy (4,24). Contudo, se for necessária a administração de quimioterapia, pode-se adiar a radioterapia até o pós-parto (13); caso contrário, e não se possa adiar a radioterapia, esta pode ser administrada no 1º ou 2º trimestre (24), desde que sejam tomadas todas as precauções referidas previamente (14).

Há autores (3,8,13,26) que advogam que radioterapia não deve ser usada durante a gravidez, devido à dispersão interna de radiação, que propiciará malformações e carcinogénese fetais (2), devendo ser adiada até ao pós-parto, sendo consensual que a radioterapia deve ser adiada sempre que possível, até o feto atingir uma IG mais tardia (20).

Quimioterapia

A principal limitação do uso da quimioterapia era a falta de conhecimento sobre a segurança fetal. Não se sabia como funcionava a passagem transplacentária dos agentes quimioterapêuticos, e por isso o uso destes era reduzido (15).

Hoje em dia sabe-se que a placenta funciona como uma barreira, protegendo o feto de certas agressões (15,24), sendo essencial na segurança da administração de quimioterapia(24). Contudo, a grande maioria dos agentes quimioterapêuticos tem peso molecular inferior a 600 KDa, conseguindo assim atravessar a placenta e alcançar a circulação fetal (13), ainda que numa concentração baixa (2,5). Deste modo, podem induzir vários efeitos adversos no embrião/feto, dependendo da farmacocinética materna, fluxo placentário (5), período gestacional, do tipo de

fármaco, da dose e da duração do tratamento (1,13,14). Quanto à **dose**, esta deve ser a mesma que para as pacientes não-grávidas do mesmo peso e altura (14,25–27). A IG é de importância crucial (2,14,44), sendo importantíssima a determinação exata desta (2,4,25,44) pela data da última menstruação e pela ecografia (2) antes da administração de quimioterapia. Isto é particularmente importante, pois caso a administração de quimioterapia se dê até 14 dias após a concepção, estamos perante um fenómeno “tudo ou nada” (1,4,5,13,24,44) - ou se dá um abortamento, ou o feto tem desenvolvimento normal -; por outro lado, se administrada desde os 14 dias até 8 semanas, há risco acrescido de teratogenicidade (1,5,24,44); já após as 8 semanas, é mais difícil prever, mas são expectáveis problemas como restrição do crescimento fetal (RCF), morte *in utero*, PPT, problemas de fertilidade, cardíacos, renais, neurológicos e/ou carcinogénese (4).

O 1º trimestre, sendo um período de organogénese, é o mais suscetível à teratogénese induzida pela quimioterapia (1,3,8,14,15,23,24,47), estando assim contraindicada durante este período (3,14,23,28). Aumenta também o risco de aborto espontâneo, morte e malformações fetais (3,8,14,23,26,28) (risco de 10% se apenas um fármaco, ou de 20% se combinação de fármacos (3,5,13,14)). Sempre que possível, a quimioterapia deve ser adiada para o 2º trimestre, para reduzir o risco de anomalias fetais (1,13).

Apesar de alguns agentes causarem efeitos adversos independentemente da IG (14), estudos recentes revelam que a administração de vários fármacos (mas não de todos (26)) no 2º e 3º trimestres (após a organogénese) é segura (1,3–5,8,13–15,20,23,24,26,27,36,44,47), com bom prognóstico fetal (8,36,44), sendo aconselhado, nestes casos, a gravidez de termo e o parto vaginal (4). Existe ainda um risco aumentado de efeitos não desejados (14,26), mas os dados apontam para que estes riscos sejam mínimos e aceitáveis, dado o grande benefício da quimioterapia para a mãe (14). Contudo, esta recomendação de administrar quimioterapia após

o 1º trimestre pode não ser exequível em todos os casos, sendo necessárias abordagens personalizadas (26).

O próprio tratamento vai ter implicações no momento do parto (2). O parto até 2 semanas após a última administração de quimioterapia está associado a problemas como pancitopenia (infecções, anemia, hemorragias) (1,4,44), tanto para a mãe como para o feto (1). Assim sendo, o período mais seguro para a administração de quimioterapia vai desde a 14ª semana (20) (para reduzir o risco de teratogenicidade (5)) até, no máximo à 35ª semana de gestação (4,5,15,20,28,44), com um intervalo de 3 semanas entre o último ciclo de quimioterapia e o parto (4,5,13,15,20,25,26,44). Desta forma, diminui-se o risco de ocorrer parto espontâneo no pico da supressão hematopoiética (4,5,13,15,20,26), que acarretaria riscos quer para a mãe, quer para o filho. Respeitando isto, pode-se esperar um parto de termo entre as 37-39 semanas com boa segurança (4), o que é preferível (1,4,15,25,26), uma vez que a prematuridade está fortemente associada a morbidade neonatal e a sequelas a longo prazo (2,4,5,26,44).

Tratamento dirigido

Também os tratamentos dirigidos (hormonais, biológicos) podem ser alvo de utilização no tratamento da doença oncológica. Contudo há várias limitações do uso destes agentes na gravidez. Agentes hormonais (como os moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (24) (SERMs), como o tamoxifeno (26)), inibidores da angiogénese e o trastuzumab são contraindicados durante a gravidez (3,13,24,26,47), pois ou não há conhecimento suficiente sobre a segurança fetal, ou então pensa-se que são teratogénicos (4). O trastuzumab, um anticorpo monoclonal da subclasse IgG1, é utilizado no tratamento do cancro da mama HER-2

positivo e nas neoplasias hematológicas (24), com melhoria da sobrevida e diminuição da recidivas (9,14,24,42,48).

Para os SERMs já foram descritas alterações fetais como malformações crâniofaciais, dos genitais e morte fetal (24). Se a mulher engravida enquanto está sob tratamento com tamoxifeno, deve ser informada do risco de malformações inerentes a esta exposição no 1º trimestre, e a terminação da gravidez deve ser considerada (26).

Não há dados sobre a segurança dos inibidores da tirosina-cinase na gravidez, sabendo-se apenas que atravessam a placenta no 1º trimestre (24,26), havendo dados que sugerem alto risco de abortamento e malformações (26), nomeadamente com o imatinib (24,26), sendo por isso contraindicados (3).

Cirurgia

Naturalmente, o tratamento oncológico da grávida pode também passar pela cirurgia. Aliás, devido à vasta experiência deste tipo tratamento na grávida, a cirurgia é a modalidade terapêutica menos controversa a utilizar na grávida doente oncológica, sendo também a mais utilizada nestas doentes (65,7%) (5,27). Naturalmente, o tipo de cirurgia e o resultado depende da IG e do desenvolvimento fetal (25). Por exemplo, pode-se adiar uma cirurgia se o parto estiver para breve (1,20). Podem ser realizadas operações mais ou menos complexas durante a gravidez, com boa segurança fetal em qualquer trimestre (4,5,8,13,24,26,44) sendo maior o risco fetal no caso de cirurgia no 1º trimestre (1,8,26,44), devido à anestesia geral (14), ao risco de aborto espontâneo e de anomalias congénitas (28).

A cirurgia de neoplasias pélvicas pode ser um desafio para o cirurgião (5,20), devendo ser realizada por cirurgiões experientes (20,27). Por exemplo, a cirurgia para tratamento do

CCU é especialmente complexa, verificando-se 32% de abortamentos num estudo realizado em 19 grávidas (5,27).

Há vários riscos fetais relacionados com a cirurgia, como complicações intra ou pós-operatórias (20), mas também a utilização de anestésicos (20,23,27), que deve ser individualizada (27). Segundo *Milbourne et al.*, ainda que raramente, os anestésicos podem levar a abortamento, especialmente se se verificaram várias exposições (2). Mas segundo *Han et al.*, apesar de quase todos os anestésicos serem teratogénicos em animais, nenhum comprovou ser teratogénico em humanos (27). Apesar de *Cohen-Kerem et al.* defenderem que a cirurgia no 1º trimestre não aumenta o risco de anomalias major, e por isso não deve ser protelada quanto está indicada (8,49), a melhor política é aguardar até a gravidez estar mais evoluída antes do uso de anestésicos (2).

É importante também ter em atenção as alterações fisiológicas da grávida, que alteram a administração de destes agentes (44). Na grávida verifica-se um aumento de consumo de oxigénio (devido às necessidades do útero, placenta e feto) (5,27), havendo o risco de dessaturar mais rapidamente durante uma cirurgia (5,27,44). A oxigenação fetal é totalmente dependente de fatores ligados à mãe, sendo que um ótimo método de garantir o bem-estar fetal é garantir o bem-estar materno (25), mantendo-se parâmetros como a PaO₂, PaCO₂ e fluxo sanguíneo uterino dentro de valores normais (5,27).

O momento ideal para a realização de cirurgia abdominal é no 2º trimestre (1,2,20,25,28), uma vez que a organogénese fetal está completa, e o tamanho uterino ainda permite intervenções intra-abdominais com um risco reduzido de abortamento (14,20,25,28) e PPT (14,20). No 3º trimestre deve ser evitada, pois há risco de provocar um PPT (1,2,28). Em certos casos, pode-se optar por um parto prematuro, com ressecção cirúrgica pós-parto da neoplasia (28).

Devido à expansão uterina, a cirurgia abdominal deve ser evitada (26), pois pode provocar contrações uterinas e levar a abortamento ou PPT (2). Caso não seja possível, a técnica deve ser modificada de modo a adaptar-se às alterações anatómicas provocadas pelo volume uterino aumentado, que desloca outros órgãos, consoante a IG (5). Excetuando estes casos e o cancro genital, a técnica cirúrgica deve ser semelhante à aplicada na doente oncológica não-grávida (5). Segundo *Amant et al.*, a cirurgia abdominopélvica é segura se realizada por uma equipa experiente (20).

Na cirurgia pélvica ou abdominal, deve-se ter especial cuidado com a manipulação uterina, para não se comprometer o suprimento sanguíneo da placenta (20). Em caso de manipulação uterina ou de sinais de trabalho de parto pré-termo é recomendada a administração de tocolíticos (5,25,27,44). Contudo, não é recomendada profilaxia de rotina com estes agentes (5,44).

No período pós-operatório está recomendada a administração de analgésicos (20,25), uma vez que a dor pode induzir contrações pré-termo. Está também recomendada profilaxia para eventos trombóticos (25) e profilaxia antibiótica (20).

A laparoscopia durante a gravidez é considerada segura e eficaz (20,25,44). Alguns autores recomendam adotar esta técnica apenas até às 15-16 semanas de gestação (2), pois mais tarde o aumento do útero grávido vai dificultar a técnica cirúrgica, ao passo que outros (25) indicam que a laparoscopia até as 26-28 semanas é segura. Para idades gestacionais mais avançadas a laparoscopia é possível, de modo seguro, dependendo do procedimento e da experiência do cirurgião (25,44).

Por fim, a cirurgia não deve ser adiada se for fundamental no tratamento (26), nem se estiver em risco a vida da mãe ou do feto (28).

Tabela 1**Opções de tratamento de cancro consoante trimestre da gravidez**

	Cirurgia	Quimioterapia	Radioterapia^a
1º Trimestre	Possível	Contraindicada	Possível com proteção adequada
2º Trimestre	Possível, considerar monitorização da FC fetal se $\geq 24-26$ semanas	Possível se ≥ 14 semanas	Possível com proteção adequada
3º Trimestre	Possível, considerar monitorização da FC fetal	Possível se < 35 semanas	Contraindicada ^b

FC – frequência cardíaca

^a apenas para a parte superior do corpo; a exposição fetal tem de ser calculada

^b deve-se individualizar, pois podem haver casos onde a distância seja suficiente

Adaptado de Best practice & research. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 29, Amant et al., Management of cancer in Pregnancy(5), 741-753, Copyright 2015, com a permissão de Elsevier

Ideias-chave

- O melhor tratamento oncológico para a grávida é, por definição, o mesmo que para a não-grávida (5,15,20,23,25);
- A grávida, quando necessário, deve ser imagiologicamente investigada com ecografia, ressonância magnética sem contraste e radiografia torácica com proteção fetal (2,4,5,20,25,27,28);
- A radioterapia, quando possível, deve ser adiada até após o parto (1,13);
- Durante o 2º e 3º trimestre, a radioterapia da parte superior do corpo com *shielding* é segura (44);
- O 2º trimestre é considerado o mais seguro para a administração de radioterapia (13,14,20);

- A quimioterapia no 1º trimestre é contraindicada (1,3,14,23,28), podendo ser administrada da 14ª à 35ª semana de gestação (4,5,15,20,28);
- É mandatório um intervalo de pelo menos duas semanas entre a última administração de quimioterapia e o parto (1,4,5,13,15,26);
- A cirurgia pode ser realizada em qualquer trimestre, com as devidas adaptações (4,5,13,24,26);

Conduta obstétrica e perinatal

Vigilância

Primeiro de tudo, é essencial excluir anomalias fetais preexistentes antes de iniciar os exames imagiológicos de estadiamento ou o tratamento oncológico (5,15,25). Uma gravidez concomitante com doença oncológica deve ser considerada de alto risco, sendo sensato fazer monitorização fetal regular (26) por ultrassonografia (3,5,15) e cardiotocografia (15), para avaliação fetal (3,5), especialmente antes de cada ciclo de quimioterapia (15). No caso de restrição de crescimento fetal, contrações pré-termo, possibilidade de anemia fetal e tratamento com antraciclinas é necessário cuidado especial (4,5). Aliás, se se planejar realizar tratamento com este agente (frequente nas neoplasias da mama (5), ovário e hematológicas (5)), deve-se fazer um ecocardiograma fetal de base, e ecografias regularmente (4). No caso de tratamento cirúrgico realizado após a 24ª semana (5,26), deve haver uma cuidadosa vigilância do bem-estar materno e fetal (26,44), com monitorização fetal intraoperatória (1,5,44).

É também recomendado o seguimento das crianças até à puberdade(3).

Termo da gravidez e parto

O tipo de parto depende da indicação obstétrica (5). Naturalmente, existem várias vantagens em optar pelo **parto vaginal**, desde hemorragia e risco de infeções reduzidos, menor

duração da hospitalização e melhor preservação da fertilidade (5,25). É recomendado o parto vaginal em todas as grávidas com doença oncológica (3,4,25), exceto se CCU (3,14,15), se cirurgia vulvar durante a gravidez (4,5,15), ou se metástases nos ossos longos ou no SNC (4,5,25). No CCU (excetuam-se os casos de CIN (25)) recomenda-se o parto por **cesariana** (3,14,15,25), evitando traumatismos cirúrgicos na parte inferior do útero (5), pois o parto vaginal pode levar a complicações fatais na episiotomia (4,5,14). Aliás, após a cesariana pode-se realizar tratamento cirúrgico da neoplasia (25). Em pacientes submetidas a cirurgia durante a gravidez devido a cancro vulvar, a cicatrização vulvar e o risco de trauma podem constituir uma indicação para a cesariana (4,5,15,25). Por fim, caso se verifique a existência de metástases nos ossos longos (aumentam o risco de fratura durante o trabalho de parto) deve-se optar também por cesariana (4,5), bem como no caso da existência de metástases no SNC, uma vez que o esforço requerido à grávida durante o parto vaginal pode levar a aumento da pressão intracraniana (4,5).

A interrupção médica da gravidez (IMG) não é justificada pelo cancro em si, pois na grande maioria das vezes não melhora o prognóstico materno (5,13–15,20,23,26,27). Caso se verifique o diagnóstico de neoplasia numa fase inicial da gravidez, a interrupção desta deverá ser considerada (4,8,13,14,26,28), especialmente se o tratamento não puder ser administrado nem adiado (13), pesando os riscos, a probabilidade de cura e os desejos da doente (8). Certas neoplasias, como por exemplo a da mama (3) ou as hematológicas (1,13,26), devem ter esta conduta de modo mais premente, pela urgência de iniciar o tratamento, juntamente com o elevado risco de malformações fetais (3,26). No caso de neoplasia hematológica avançada no 1º trimestre, é recomendada a IMG (1,2,8,13,14) para iniciar quimioterapia (36), de difícil aceitação pela mãe, pois os tratamentos podem causar infertilidade (14) e a gravidez atual pode ser a última oportunidade para conceber. Assim sendo, é por vezes preferível, quando a

neoplasia é diagnosticada no 1º trimestre e se pretende preservar a gravidez, esperar até ao 2º trimestre para iniciar tratamento (13,14,23).

A IMG pode também ser considerada em situações onde é necessário tratamento imediato para tumores pélvicos (20) ou abdominais, em casos de neoplasia agressiva, com disseminação metastática (14), ou se houver relutância dos pais em aceitar o risco inerente à quimio ou radioterapia (14). Por outro lado, no caso de CCU diagnosticado no 1º trimestre, caso a preservação da gravidez seja um objetivo, pode-se adiar o tratamento até ao 2º trimestre, onde se poderá optar pela cirurgia e/ou quimioterapia (20).

Por fim, se a mulher engravida quando já está a efetuar quimioterapia ou tratamento hormonal (por exemplo tamoxifeno (26)), o termo da gravidez deve ser considerado (3,26), pelo risco de malformações fetais inerentes à exposição no 1º trimestre (26). No caso de terapêutica biológica, a situação é diferente, pois os anticorpos monoclonais não atravessam a placenta na fase inicial da gestação (26,50).

O momento do parto depende da data de diagnóstico da neoplasia, mas é após as 35 semanas na maior parte das situações (2), para minimizar os riscos (23). O parto pré-termo (<37 semanas) deve ser evitado (1,15,26), a não ser que se ponha em risco a saúde materna ou fetal ao adiar o parto até termo (15,19,26).

Como já foi dito, relativamente à quimioterapia, deve-se parar a administração desta até à 35ª semana (4,5,13,15,20,25,28), aguardando 3 semanas até ao parto (1,5,13,15,20,25,26,44), evitando assim um parto espontâneo no nadir de neutropenia (4,5,13,15,20,24–26), bem como a presença de citotóxicos no RN (25,44). A administração de quimioterapia não é razão para a IMG, e para além de possibilitar o tratamento atempado da mãe, ainda ajuda a combater a prematuridade iatrogénica (5,15). No caso do PPT ser inevitável, deve-se ter em atenção a

maturidade pulmonar fetal (44). O objetivo será o parto de termo (1,4,15,25,26), entre as 37-39 semanas (1,4,25), evitando assim a morbidade associada à prematuridade (2,4,5,26).

Pós-parto

Se for necessário tratamento oncológico (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, e terapêutica dirigida) no pós-parto, este pode ser realizado de imediato após (4,5,15,25) parto vaginal, e uma semana depois duma cesariana não complicada (4,5,25).

O período pós-parto, especialmente se concomitante com uma neoplasia, é um período de risco para tromboembolismo venoso, devendo ser administrada heparina de baixo peso molecular (4).

Amamentação

Recomenda-se a amamentação (4,5,13), caso possível e a mãe esteja motivada para tal, mas apenas 2 a 4 semanas após o término da quimioterapia, uma vez que foram detetados vários citotóxicos no leite materno (13), que podem causar neutropenia na criança (13). Segundo as *guidelines* da Sociedade Europeia de Oncologia Ginecológica (ESGO) (25), a amamentação durante a quimioterapia não é completamente contraindicada, e a sua segurança deve ter por base as propriedades farmacocinéticas dos diferentes agentes (25). Em caso de dúvida, a amamentação não é aconselhável, até porque há alternativas (25).

Ideias-chave

- O objetivo é o parto de termo (1,4,15,25,26), idealmente entre as 37-39 semanas (1,4,25);
- Sempre que possível, deve-se optar por parto vaginal (3,4,25);
- A IMG não melhora o prognóstico materno (5,13–15,20,23,26,27);

- A IMG apenas deve ser considerada quando se diagnostica a neoplasia no início da gravidez, e se houver necessidade de tratamento imediato (4,13,14,26,28);

Prognóstico fetal

Anteriormente, o tratamento das neoplasias durante a gravidez era muito dificultado devido aos efeitos adversos esperados no feto (5,15,20,27). Porém, recentemente tem havido uma maior preocupação em realizar estudos sobre o prognóstico a longo-termo das crianças expostas a quimio e/ou radioterapia durante a gestação (4,15,24). Os resultados desses estudos têm verificado que o prognóstico destas crianças não é diferente do da população geral (4,15).

Efeitos fetais das terapêuticas administradas

Foram já abordados, ao longo desta revisão, alguns dos efeitos secundários das demais terapêuticas. Em relação à **quimioterapia**, sabe-se que o 1º trimestre é o mais perigoso para o feto (1,3,8,14,15,23,27,28,44,47). Neste trimestre, o risco de abortamento espontâneo, morte fetal e malformações é maior (3,8,14,23,27,28), podendo ocorrer efeitos a curto-prazo como o fenômeno “tudo-ou-nada” nos primeiros dias após a implantação (1,4,5,13,24,44); já no período de organogênese, a administração de quimioterapia tem risco acrescido de resultar em teratogênese (1,5,24,44), sendo que o coração, o tubo neural, os membros e o palato são as estruturas com maior risco de malformações (24). Após a organogênese, podem-se verificar efeitos a longo-prazo como atraso de crescimento, dificuldades cognitivas, problemas de fertilidade e propensão a carcinogênese (4,8,27).

Todavia, o **prognóstico fetal é normalmente bom quando a quimioterapia é administrada no 2º e 3º trimestre** (1,3–5,8,13–15,23,24,27,36,44,47). Continuam a existir alguns riscos, como por exemplo, morte fetal, malformações, RCF (14) e mielossupressão (2)(3,4,8,13,14,20,23,24). Mesmo assim, os dados clínicos apontam para que os fetos expostos

a quimioterapia no 2º trimestre não sofram significantes complicações a longo-termo (1,26,44). Advoga-se então a quimioterapia após o 1º trimestre, pois estes riscos são mínimos e aceitáveis dado o grande benefício da quimioterapia para a mãe (14).

A **radioterapia** gestacional foi já associada a diversos efeitos fetais adversos, nomeadamente RCF (16,26), microcefalia, defeitos oculares (25), defeitos do esqueleto (25) ou morte fetal (16,25,26) (Tabela 2). Os efeitos secundários induzidos pela radiação estão diretamente ligados à idade gestacional: quanto menor for esta, mais efeitos prejudiciais são esperados (20).

Há risco aumentado de carcinogénese durante a infância e adolescência para aqueles expostos a **radiação** durante a gestação (14,26). Apesar dos poucos estudos sobre o prognóstico destas crianças, foi já relatado o nascimento de crianças saudáveis após radioterapia supradiaphragmática gestacional bem-sucedida, sem morbilidade subsequente na infância (13,14), e conclui-se que radioterapia da parte superior do corpo, antes do 3º trimestre e com *shielding* não induz malformações fetais (5).

Tabela 2**Riscos fetais da radioterapia durante a gravidez**

Idade Gestacional (semanas)	Risco
Pré-implantação (1)	Letalidade ^a
Organogénese (2-7)	Letalidade, malformações major ^a , atraso de crescimento ^a , esterilidade, cataratas, outras patologias neurológicas, neoplasia
Vida fetal precoce (8-15)	Letalidade, malformações major, atraso de crescimento, atraso mental ^a , esterilidade, cataratas, neoplasia
Vida fetal média (16-25)	Malformações major, atraso de crescimento, atraso mental, esterilidade, cataratas, neoplasia
Vida fetal tardia (>25)	Atraso de crescimento, esterilidade, cataratas, neoplasia

^a – alta incidência

Adaptado de Best practice & research. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 29, Amant et al., Management of cancer in Pregnancy (5), 741-753, Copyright 2015, com a permissão de Elsevier e adaptado de Stovall, M., Blackwell, C. R., Cundiff, J., Novack, D. H., Palta, J. R., Wagner, L. K., Webster, E. W. and Shalek, R. J. (1995), Fetal dose from radiotherapy with photon beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. Med. Phys.(51), 22: 63–82. doi:10.1118/1.597525, com a permissão de Wiley.

Para os SERMs já foram descritas alterações fetais como malformações crâniofaciais, dos genitais e morte fetal (24).

O risco fetal do trastuzumab parece estar associado à sua administração após o 1º trimestre (1,42). No 1º trimestre, a passagem transplacentária dos anticorpos monoclonais é mínima, por não estarem ainda formados os mecanismos de transporte (1,9,24,26,50). A placenta humana não é permeável às outras 4 subclasses de imunoglobulinas, mas é permeável aos anticorpos da subclasse IgG, sendo que a classe IgG1 parece ser a mais eficazmente transportada (42).

Em casos selecionados, em que outras drogas não possam ser usadas, poderá ser benéfico administrar este agente, pelo seu baixo perigo no 1º trimestre (42,48), ou até em curtos períodos de tempo, com controlo do liquido amniótico, do crescimento fetal e função renal: se sinais de oligohidrâmnios (que pode resultar em PPT (48)), o agente deve ser imediatamente descontinuado (9). Ao descontinuar este agente, a diminuição transitória da função renal

provocada pelo trastuzumab (9,42) é completamente debelada e estes RNs sobrevivem sem sequelas (42). Aliás, nos primeiros 4 meses, o LA é formado pelo sangue materno, e a partir daí passa a ser formado pelos rins fetais (9). Daí que o risco de oligo/anidrâmnios seja maior no 2º e 3º trimestre (1,9).

Por outro lado, existem também estudos onde se verificaram os efeitos de oligo e anidrâmnios também no 1º trimestre (20). Assim sendo, o trastuzumab é genericamente contraindicado durante a gravidez (9,42), especialmente no 2º e 3º trimestre (50) e a sua utilização deve ser restringida a casos absolutamente excepcionais (9,26). Mais ainda, apesar do potencial de cardiotoxicidade do trastuzumab, não foram relatados efeitos cardiotóxicos (48).

Já o rituximab, também um anticorpo monoclonal contra o antígeno CD20 (52), de subclasse IgG1 (48) é mais seguro (3,26), podendo ser administrado sem anomalias congénitas (3). No caso de gravidez acidental sob tratamento com rituximab não é necessária a IMG, desde que se pare o fármaco (26).

Relativamente às intervenções cirúrgicas, a prematuridade (8,2%) e a morte fetal (2,5%) são as complicações mais frequentes (49). *Cohen-Kerem et al.* fizeram uma revisão de 12452 grávidas submetidas a cirurgia, e verificaram que a cirurgia não aumenta o risco de aborto ou de anomalias congénitas (44,49). Contudo, existe uma correlação entre a cirurgia no 1º trimestre e defeitos do tubo neural (25).

A administração de antibióticos, no âmbito da cirurgia, deve ser feita de acordo com as *guidelines*. Antibióticos como as cefalosporinas, penicilinas, eritromicina e clindamicina são seguros durante a gravidez (27), ao passo que as quinolonas (interferem com o desenvolvimento ósseo) e as tetraciclinas (interferem com o desenvolvimento dos dentes) devem ser evitados (2).

O prognóstico fetal depende também do tipo de tumor que a mãe teve. Por exemplo, algumas neoplasias agressivas, como os tumores hematológicos (2,24,26) ou o cancro da mama (3), acarretam um mau prognóstico para o feto (2,3,24,26), especialmente se diagnosticadas durante o 1º trimestre (2). Em estudos realizados para avaliar o prognóstico das crianças consoante o tumor gestacional da mãe, verificou-se:

- CCU: sem anormalidades no *follow-up* até aos 80 meses (23); foi já reportado que no CCU gestacional, o prognóstico fetal é semelhante ao da população normal (13);
- Neoplasias hematológicas: em vários estudos feitos em crianças dos 3 aos 19 anos e cujas mães tinham recebido quimioterapia no 2º e 3º trimestre, não se verificou risco aumentado de malformações ou outras sequelas (23); contudo, num estudo com 215 grávidas com cancro, verificou-se as crianças com menor peso de nascimento eram de mães com tumores hematológicos (24);
- Melanoma: geralmente com bom prognóstico para o RN (23), semelhante ao da população geral (13).

A **prematuridade** foi reconhecida como o efeito adverso mais comum nos RN de grávidas com cancro (1,25). Tem-se verificado que a prematuridade tem uma influência negativa nas capacidades cognitivas da criança (4,5,8,15,20,24,44), tanto a curto como a longo prazo (20,24), sendo provável encontrarmos défices cognitivos na prole destas grávidas (24,44). Aliás, pensa-se que as dificuldades de aprendizagem e outros atrasos de desenvolvimento se devem mais à prematuridade do que à exposição à quimioterapia *in utero* em si (2,8,24). Isto vem sustentar ainda mais a administração da quimioterapia, que reduz os casos de prematuridade (5,15) que, por sua vez, está fortemente associada com morbilidade a longo

prazo (2,4,5,26). Por estes motivos, o parto de termo é sempre um objetivo na grávida com doença oncológica (4,15,25,26).

Metástases Fetais

A metastização é um processo invasivo onde as células cancerígenas deixam o seu local de crescimento primário, migram para novos ambientes e estabelecem tumores secundários (30). Este processo de migração, fixação e crescimento envolve a degradação da MEC e angiogénese (30). A metastização transplacentária (5,15,21,22,25) e fetal (surge em 25% dos casos com invasão placentária (7,13,23,43)) são fenómenos raríssimos, e o menor atingimento fetal face ao placentário pode ser explicado por 2 mecanismos:

- a) O trofoblasto funciona como uma barreira eficaz à invasão das vilosidades coriônicas, reconhecendo e rejeitando os antígenos maternos expressados pelas células cancerígenas (7);
- b) a rejeição imunológica por parte do feto (13,21). Aliás, o desenvolvimento tumoral numa gravidez avançada, pela maior maturidade imunológica fetal, está associado a um menor risco de metastização fetal (21).

A raridade da transmissão materno-fetal do cancro é prova da eficácia destes mecanismos (37).

A disseminação metastática para os produtos da concepção é feita principalmente por via hematogénica (p.e. melanoma (22)), sendo que a via linfática ou invasão por contiguidade é menos frequente (3,7). A circulação materna drena para o espaço intervilositário (EI) (7,13). Histologicamente, a sequestração de células tumorais no EI (3,13) misturadas com o sangue materno foi observada em todos os casos de metastização transplacentária, sugerindo disseminação tumoral hematogénica (7). A invasão das vilosidades coriônicas pelas células tumorais é um forte preditor da existência de metástases fetais (3,7,21,22).

As neoplasias que mais frequentemente invadem a placenta são o melanoma (32% (5,7,13,21)), neoplasias hematológicas (15% (3,5,7,13,21,47)), cancro da mama (13% (7,21)), cancro do pulmão (13% (3,7,47,53)), cancro gástrico (3% (5,13)) e neoplasias ginecológicas (3% (5)). Das neoplasias com maior propensão à metastização transplacentária, destaca-se o melanoma (7,14,21,22,43), responsável por 58% dos cancros com metastização transplacentária (7). Acredita-se que o tropismo do melanoma pelo tecido trofoblástico se deve à sobreexpressão placentária de melanócitos, à expressão de moléculas de adesão, a fatores de crescimento, a fatores angiogénicos e à imaturidade imunológica fetal, que favorecem a disseminação transplacentária (7,13).

Os fatores de risco para esta metastização transplacentária parecem ser: idade materna, primiparidade, local primário da neoplasia (7), número de metástases maternas (7), presença de metástases viscerais na mãe (13,23) e sexo masculino do feto (7,13), compreendendo 75% dos casos de metastização fetal. Se a placenta tiver a presença de metástases, o RN deve ser seguido e examinado frequentemente, para excluir doença metastática (15,23).

Por isto mesmo, é já bastante consensual que, em todas a grávidas com cancro a placenta deve ser examinada após o parto, macroscopicamente e histopatologicamente (3,5,7,13,43), Mesmo assim, sabendo-se da necessidade desta atitude, o exame histológico da placenta não é feito rotineiramente (3). Na maioria das vezes, o envolvimento placentário só é identificado microscopicamente, e por isso é provável que seja mais frequente do que o relatado (21,22). A citologia do sangue materno e do cordão umbilical deve também ser realizada (7).

A presença de metástases na placenta serve de alerta para vigiar o aparecimento de doença oncológica no RN (3,4,25). Neste, a doença metastática manifesta-se maioritariamente na pele (3,43) por nódulos acastanhados, ou por organomegalias (7), especialmente do fígado

(43), devendo este ser examinado para detetar alterações (3,7). Verificando-se a ausência de metástases, deve-se vigiar a criança a cada 6 meses até aos 2 anos (7), com exame físico, radiografia torácica e função hepática (LDH inclusive) (7,43). A ausência de metastização na criança 12 meses pós-parto pode-se traduzir em ausência de risco de metastização (7). Adicionalmente, relatou-se já a resolução espontânea das metástases em algumas crianças (3).

Ideias-chave

- O prognóstico das crianças expostas a quimioterapia e/ou radiação durante a gestação é semelhante do da população geral (4,15);
- A quimioterapia após o 1º trimestre tem riscos, não muito significantes, tendo em conta o benefício materno com o tratamento (14);
- Mais do que a quimioterapia, a prematuridade influencia negativamente o prognóstico fetal (2,8,24);
- A administração de quimioterapia durante a gravidez reduz a prematuridade iatrogénica (5,15);
- Há risco aumentado de carcinogénese durante a infância e adolescência para aqueles expostos a radiação (14,26) ou quimioterapia (4,8,27) durante a gestação;
- Durante o 2º e 3º trimestre, a radioterapia da parte superior do corpo com *shielding* é segura (44);
- A metastização transplacentária e fetal são fenómenos raríssimos (5,15,21,22,25);
- O melanoma é o tumor mais associado a metastização transplacentária (7,14,21,22,43);

- A examinação macroscópica e histopatológica da placenta para detecção de metástases deve ser feita rotineiramente (3,5,7,13,43).

Prognóstico materno

A potencial influência negativa da gravidez no prognóstico materno tem sido motivo de discussão desde há várias décadas. É difícil tirarem-se conclusões devido às diferenças entre os estudos na mulher grávida e na mulher não-grávida (5). Mesmo dentro das grávidas, há vários tipos de tumores, diagnosticados em diferentes idades gestacionais e tratados de maneiras diferentes, o que torna a comparação mais difícil (5). Ainda assim, vários autores (5,13–15,20,23,26,27) concluem que o prognóstico materno não melhora com a IMG, na grande maioria das vezes.

Teoricamente, as alterações fisiológicas da gravidez, como a imunossupressão, a hipervascularização e os níveis hormonais elevados foram descritos como possíveis fatores que agravariam o prognóstico da grávida, especialmente nos tumores estrogénio-dependentes, como o tumor da mama ou o melanoma (5,27). Também o atraso no diagnóstico, pelas razões já referidas nesta revisão, poderá contribuir para um pior prognóstico (5,20,23,27). Como exemplo disto, uma análise de 36 sobreviventes de cancro vulvar na gravidez verificou que este atraso diagnóstico estava associado a menor sobrevivência (27). Outros estudos compararam doentes com cancro da mama gestacional e doentes com cancro da mama não gestacional, ajustado o estágio e a idade (20). As razões de prognóstico desfavorável deveram-se mais ao diagnóstico tardio do que ao comportamento tumoral. Isto porque na gravidez, o diagnóstico precoce de cancro da mama é mais difícil, devido à proliferação mamária (20).

Também num estudo recente de *Stensheim et al.* (39) comparou-se o prognóstico de 42,511 não-grávidas com cancro com 516 grávidas com cancro, dos 16-49 anos (37). Concluiu-se que o diagnóstico de uma neoplasia durante a gravidez ou lactação não aumenta o risco de

morte por causa específica, comparativamente com câncros em mulheres não-grávidas ou não-lactantes (39). Esta conclusão vem em concordância com outros estudos, onde se verificou que o prognóstico da grávida com cancro era semelhante ao da não-grávida com cancro (1,4,13,15,23,27,39,45).

Contudo, existem exceções. O cancro da mama (20) ou do ovário **durante a lactação** (39) apresentam pior prognóstico em comparação com os mesmos tumores na não-grávida (39). Apesar destas conclusões, é uma limitação deste estudo não se saber o estado de portador da mutação BRCA1/BRCA2 nas 15 mulheres lactantes (39).

Adicionalmente, *Stensheim et al.* (39) acreditam não haver uma causa hormonal neste pior prognóstico do tumor da mama ou ovário na lactação, porque se assim fosse, também haveria um pior prognóstico caso estes tumores fossem diagnosticados durante a gravidez, devido à exposição hormonal (39), o que não se verifica. Aliás, existem outros estudos que confirmam que o prognóstico das grávidas com cancro da mama é semelhante ao de pacientes não-grávidas (13).

Também o **melanoma** durante a gravidez se verifica como uma exceção (5,39). Todavia, estas conclusões não são consensuais, havendo estudos (4,23,39) que concluem que a grávida com melanoma tem pior prognóstico, ao passo que existem outros autores que verificam que o prognóstico é semelhante na grávida e não-grávida (1,3,13,23).

Para o melanoma verificou-se ainda que o risco de morte por causa específica era maior nas grávidas do que nas lactantes (39). Não parece que isto se devam aos fatores hormonais relacionados com a gravidez. Pensa-se antes que este pior prognóstico se deva a diversos fatores, nomeadamente: o atraso diagnóstico, a frequente hiperpigmentação durante a gravidez (1,23,39), que leva a que alterações nos nevos sejam desvalorizadas (39). Não foi ainda confirmado que as alterações da melanina na gravidez predisponham ao aparecimento do

melanoma (23). Também o facto de as grávidas terem tido melanomas em zonas de maior risco (cabeça, pescoço e tronco) contribuiu para esse pior prognóstico (39). Quando a comparação entre os melanomas foi ajustada à localização, os resultados não foram tão discrepantes (1,39), fazendo acreditar que, de facto, o melanoma não é afetado por fatores hormonais (39).

Quanto à grávida com CCU, não há diferenças na sobrevivência (relativamente à não-grávida) quando se ajustam os dados ao estágio, idade e período (3,23,39). Por outro lado, se o CCU surgir **após a gravidez**, a taxa de risco de morte por causa específica é significativamente menor. Isto é descrito como “o efeito da mãe saudável” (39), que implica uma escolha de entre as mulheres submetidas a tratamento oncológico e que depois decidiram engravidar (39). Este efeito ocorre também nas mulheres com linfoma ou leucemia surgidos após a gravidez (39).

É importante termos em conta que protelar a o início terapêutica até após o parto pode comprometer o prognóstico materno (20), uma vez que a probabilidade de cura diminui com estádios mais avançados (23,27). Nesse sentido é importante conhecer-se a conclusão de um dos maiores estudos em grávidas com cancro da mama, com 447 doentes, onde a quimioterapia durante a gravidez não foi associada a um resultado pior, e o prognóstico foi semelhante ao das não-grávidas (5).

Gravidez em sobreviventes de cancro

Com o avanço da medicina e em particular da oncologia, cada vez mais se encontram sobreviventes do cancro ainda em idade fértil (45). É preciso diferenciar duas situações: ou o cancro ocorre durante a gravidez, ou então uma doente oncológica em idade fértil engravida (normalmente de modo acidental) durante um tratamento anticancerígeno (50), ou até após terminar esse tratamento.

De um modo geral, apesar de oncologistas, ginecologistas e obstetras verem cada vez mais sobreviventes oncológicas com desejo de engravidar após ultrapassarem a neoplasia

(18,45), as taxas de gravidez são 40% inferiores neste grupo em relação à população normal (1,3,26), dependendo também do tipo de tumor: por exemplo, as sobreviventes de cancro da tireoide ou melanoma tinham taxas de gravidez semelhantes às da população geral (3,26), ao passo que no cancro da mama estas eram 70% mais baixas (3,26). Estas diferenças explicam-se, provavelmente, pela quimioterapia prévia (3), pelo tratamento endócrino (3,26), ou devido à **suposição errónea** de que a gravidez pode estimular a recorrência de uma neoplasia porque, por vezes, estas são doenças com um fundo hormonal (26). Também se verificou que a radioterapia uterina durante a infância ou adolescência está associada a uma incidência aumentada de aborto espontâneo e RCF em gravidezes subsequentes (54). Contudo, segundo *Voulgaris et al.* não existem provas que gravidezes posteriores a doença oncológica aumentem o risco de recorrência (14).

Excetuando o cancro da mama, não foram feitas nenhuma ressalvas em relação à segurança da gravidez a seguir a patologia oncológica (26). No caso do cancro da mama, apesar de existirem estudos que referem que a gravidez é segura a seguir, a fidedignidade dessas conclusões é condicionada pelo viés de seleção e pela falta de dados sobre o estado dos recetores de estrogénio (RE) (26). Não há um *timing* ideal para engravidar nesta situação(26,45). Este *timing* depende da duração da terapia (26), do tempo desde o término da mesma(45) do risco de recidiva (26,45), da idade e da função ovárica (26).

Deve-se prescrever contraceção segura durante o tratamento oncológico (4,26), bem como algum tempo após o término dos tratamentos (13). É aconselhado por vários especialistas um intervalo de dois anos até à próxima conceção (26), para diminuir o risco de recorrência (4,13). Contudo, outros (26) aconselham apenas contraceção durante 3-6 meses após o último tratamento. Este período de potencial recorrência é definido tendo em conta a neoplasia em si, o risco de recorrência, bem como a idade da paciente e os seus desejos (26).

A recidiva e o risco de morte dependem do tipo de tumor (45).

Influência da gravidez no curso do cancro

A questão de como é que a gravidez afeta a doença maligna tem sido levantada desde há muitos anos. Uma vez que a gravidez cursa com níveis elevados de estrogénio, é expectável que tenha um efeito negativo nas neoplasias hormono-dependentes, das quais os exemplos mais típicos são o cancro da mama (39,45), o cancro do ovário e o melanoma (39). Também a supressão imunológica e a hipervascularização têm potenciais efeitos adversos no desenvolvimento tumoral (39).

Segundo *Pentheroudakis et al.*, não haviam dados que revelassem que a gravidez seria um fator de risco para o cancro (13). Por conseguinte, os fatores que ditavam o risco de desenvolver de um cancro gestacional seriam os mesmos fatores que ditariam esse risco na população geral (13).

Como já foi referido previamente, foi já documentada uma sobrevida diminuída para pacientes com cancro da mama ou melanoma diagnosticados durante ou pouco após a gravidez, mas os resultados são contraditórios (39).

Realmente, uma meta-análise de 14 estudos em 1244 grávidas após cancro da mama concluiu que a **gravidez não influencia a sobrevivência** (45). A confirmar estes resultados, existe um estudo retrospectivo recente com mais de 1000 pacientes, que confirmou que a gravidez após cancro da mama com RE positivos não é prejudicial, pelo menos durante os primeiros 5 anos (26). Cada vez mais estudos têm relatado a segurança da gravidez a seguir a cancro da mama (11,26).

As recomendações atuais do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* é de que as doentes com cancro da mama devem esperar pelo menos 2 anos antes de tentar engravidar (3,45), ou 3 anos, no caso de doentes jovens (menos de 33 anos) (45).

Ideias-chave

- O prognóstico materno não melhora com a IMG (5,13–15,20,23,26,27);
- O prognóstico da grávida com cancro é semelhante ao da não-grávida com cancro (1,4,13,15,23,27,39,45);
- O cancro da mama e do ovário **durante a lactação** apresentam pior prognóstico em comparação com os mesmos tumores na não-grávida (39);
- Não existem provas que gravidezes posteriores a doença oncológica aumentem o risco de recorrência (14).
- Não existem dados que revelem que a gravidez seja um fator de risco para o cancro (13);
- Os fatores de risco para desenvolver de um cancro gestacional são os mesmos fatores de risco da população geral (13);

Preservação da fertilidade

A maioria dos tratamentos oncológicos têm um efeito deletério na fertilidade (12,18,40). Assim, o incremento do número de sobreviventes oncológicos (11,12) (inclusive da infância (55)), bem como da sobrevivência a longo-prazo (38), aliados ao avanço nas técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) (16) potenciou o desenvolvimento da oncofertilidade (56) - a manutenção das capacidades reprodutivas de uma pessoa, durante e após o diagnóstico de cancro (56).

A subfertilidade em sobreviventes de cancro pode ser devida a uma **reserva ovárica (RO)** (os oócitos disponíveis para ovulação (11)) diminuída (quer pelo cancro e seu tratamento, como pela idade (18)), mas também pode ser devida às alterações hormonais, físicas, emocionais e sexuais resultantes do cancro ou do seu tratamento (10,52,56), que culminam numa diminuição do interesse sexual e da libido (56). Assim, cerca de 40% das mulheres em idade fértil submetidas a quimioterapia vão desenvolver falência ovárica (FO) (57). Desta falência ovárica prematura (FOP) advém não só a diminuição da fertilidade (agravada pela crescente infertilidade da população e o adiar da maternidade (17,18,58)), mas também alterações na densidade óssea, no sistema cardiovascular, cognição e bem-estar geral, todos importantes para uma boa qualidade de vida (56). Por isso, após o diagnóstico e antes do início do tratamento, as mulheres em idade fértil devem ser devidamente informadas dos riscos da terapêutica anticancerígena (18,40,56), encaminhadas para especialistas em fertilidade (17,26), e aconselhadas sobre as hipóteses de preservação de fertilidade (PF) (6,10,18,26,40,46,56).

O mais importante determinante da disfunção ovárica (17,40) decorrente da quimio/radioterapia é a **idade** (11,40), devido à progressiva depleção da reserva ovárica (11,16,59), menor qualidade ovocitária e maior incidência de cromossomopatias (17). As pacientes mais velhas tipicamente começam os tratamentos com uma menor RO basal, sendo mais provável que manifestem sinais e sintomas da RO diminuída com o decorrer do tratamento (56). De igual modo, quanto mais nova a paciente, maior a sua RO basal (56) e menor o risco de disfunção ovárica (26,56). Assim, o ovário pré-pubertário é o menos suscetível ao dano induzido pela quimioterapia (16). Vários estudos verificaram FO aguda em 6-12% de sobreviventes de cancro na infância (56). Contudo, quando as doentes foram tratadas já com 40 ou mais anos, verificou-se a cessação da menstruação em 50% dos casos (56).

A **gonadotoxicidade** induzida pela **quimioterapia** (e, conseqüentemente, o risco de FO) depende também de outros fatores (para além da idade (38)) como a neoplasia em si, dos agentes utilizados na quimioterapia (11,56,57) (alquilantes (11,16,17,26,38,56,58,59), alcaloides e antimetabolitos são os mais lesivos (17)), da dose total (11,16,17,26,57), do número de ciclos e da fertilidade prévia ao tratamento (38,56). Qualquer cancro e seu tratamento podem afetar a fertilidade, mas quando se trata duma neoplasia dos órgãos reprodutores a situação é ainda mais complexa (16,52).

Todos os agentes quimioterapêuticos atuam bloqueando processos celulares vitais e interrompendo a proliferação celular normal (16,38). O mecanismo de lesão ovárica induzida pela quimioterapia consiste, de modo geral, na alteração da maturação folicular (55,56), na depleção dos folículos em desenvolvimento (11), ou numa combinação de ambos (56). Os tratamentos gonadotóxicos aceleram a depleção cíclica dos folículos (55,56,59) (cujo número é finito (11,17,52)) levando assim a uma diminuição da RO, subfertilidade, e possivelmente FOP (11,38,56). Esta destruição diminui os níveis séricos de estradiol (16,59) e inibina (16), o que leva ao aumento da concentração hormona folículo-estimulante (FSH) (16,59) e, conseqüentemente a um maior recrutamento de outros folículos (16), que ficam mais vulneráveis a serem destruídos pela quimioterapia (56). Cada vez mais são usados agentes em combinação, pelo sinergismo, mas agravando também os efeitos adversos e gonadotoxicidade (16,38). Muitos destes agentes são desenhados para atacarem preferencialmente as células em rápida divisão, mas há também agentes não-dependentes do ciclo celular (11,38,56), o que pode explicar a destruição de folículos primordiais/quiescentes, cujos mecanismos estão a ser correntemente estudados (56).

À exceção do bevacizumab, nenhum tratamento dirigido foi associado com diminuição da fertilidade (52).

Há cada vez mais sobreviventes de cancro tratadas com **radioterapia** (46). Esta, tal como a quimioterapia, lesa preferencialmente células em rápida divisão (56), percebendo-se assim que lese também os folículos em desenvolvimento (55,56), devido ao dano direto sobre o ADN folicular (58). Contudo, desconhece-se como é que a radioterapia afeta também os folículos primordiais quiescentes, indiciando um mecanismo de gonadotoxicidade independente da divisão celular (56).

Um dos principais riscos da radioterapia pélvica é a perda irreversível de função ovárica (52,60), sendo que esta disfunção depende da idade (16,56,59), e da dose de radiação dos campos (16,17,26,46,56,59). Depende também do fracionamento da dose, responsável por uma menor gonadotoxicidade, comparativamente com uma irradiação única de alta dose (mesmo que a dose cumulativa seja superior) (56). O tecido ovárico é bastante sensível à radiação (58), visto que a irradiação destes resultará em FO em 90% dos casos (46).

Assim, *Teh et al.* (46) recomendam que mulheres submetidas a doses pélvicas >45Gy durante a idade adulta ou >25 Gy durante a infância evitem engravidar, pela probabilidade de complicações.

Por fim, também a irradiação craniana (doses hipotalâmicas >22-30 Gy (59)) pode afetar a fertilidade, ao causar disfunção ovárica/uterina pela disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (46,52,56), mas também por causar outras endocrinopatias que podem afetar negativamente a fertilidade feminina (56).

Na maior parte dos estudos, a manutenção de menstruação regular pós-tratamento tem sido usada para avaliar a função ovárica residual (26,58). Ainda assim, mulheres com menstruação regularizada após o tratamento podem ter um compromisso da RO e, conseqüentemente, fertilidade reduzida (11,12,26), pois a regularização da menstruação não é uma medida direta da fertilidade (56). Deste modo, são necessários melhores **marcadores da**

função ovárica (17,55,59), no sentido de aconselhar as doentes antes e depois do tratamento. Pensa-se que os melhores marcadores disponíveis são a hormona anti-Mülleriana (11,17,26,55) e a contagem dos folículos antrais (facilmente realizada por ecografia transvaginal (17,56,59)) na 1ª parte do ciclo menstrual (26). Outros marcadores são o doseamento sanguíneo de FSH e inibina B (11,17,59). Contudo, o valor aumentado destes marcadores pode não se correlacionar com uma diminuição da fertilidade (59).

Quanto às diferentes técnicas de PF, a criopreservação de embriões (6,10,17,46,56) (após fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI) (40)) criopreservação de ovócitos (10,16,46,56,58) são consideradas estratégias *standard* (18,56), tal como cirurgias preservadoras de fertilidade (12). Relativamente às técnicas experimentais, temos o uso de análogos GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) (11,17,18,40) para supressão ovárica durante a quimioterapia (16,56), a criopreservação de tecido ovárico (17,18,40), a maturação folicular *in-vitro* (18,40), e células estaminais para melhorar a RO (17). Estes não devem ser oferecidos às doentes como um procedimento rotineiro (40).

Os fatores mais determinantes na escolha do método de PF são: a idade (57), o estado geral da doente, o tipo de cancro, o estágio, o prognóstico, o tempo até ao início do tratamento, a possibilidade de metástases ováricas e o grau de toxicidade gonadal (17). Muitas doentes não vão ter a sua fertilidade afetada pelos tratamentos, por isso a correta seleção destas é fundamental (55).

A **criopreservação de embriões (CE)** isolada ou associada a outros procedimentos é o principal método de PF feminina (11,26,56), e a técnica com maior evidência científica e maiores taxas de gravidez (17,18).

Nem todas as mulheres têm indicação para CE. Esta indicação depende da urgência de iniciar quimioterapia, da RO, do risco de complicações e do grau de gonadotoxicidade dos tratamentos (18).

Para obter uma transferência de embrião viável, é necessária uma estimulação ovárica (EO) (56) durante 2-3 semanas (11,38,57) previamente ao início da quimioterapia (26,56). Para além disto poder causar síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO) (18), pode também causar atraso no tratamento oncológico (11,18) e aumento nos níveis plasmáticos de estradiol, o que pode ser preocupante em tumores hormono-dependentes, como o cancro da mama (11,17,18,26). Nestes casos, a adição de **inibidores da aromatase** (11,17,18) como o tamoxifeno ou letrozol tem sido realizada para bloquear o efeito estrogénico no tecido mamário ao mesmo tempo que induz a ovulação (11,56).

Já a **criopreservação de ovócitos (CO)** tem particular interesse na mulher sem parceiro (6,11,17,56), pois permite o congelamento dos ovócitos em metáfase II, sem fertilização (17), diferentemente da CE (56). Estudos atuais não mostram diferença nos **outcomes perinatais e anomalias congénitas de crianças** nascidas de ovócitos criopreservados, comparativamente com os nascidos de ciclos de FIV ou de gestações espontâneas (56).

Com a **criopreservação de tecido ovárico (CTO)** para futuro autotransplante (ortotópico (preferencialmente (58)) ou heterotópico) (12,40) podemos evitar a infertilidade induzida pelos tratamentos gonadotóxicos, congelando tecido ovárico antes do tratamento (26,56). Por laparotomia (18) ou laparoscopia, colhem-se amostras de córtex ovárico (17,55). O procedimento é invasivo (55), implicando duas cirurgias (11,17,26). Num segundo tempo, quando a mulher estiver preparada para engravidar (56), descongela-se o enxerto ovárico, e este é reimplantado na pélvis (26), sob a medula ovárica, que exerce efeitos anti-apoptóticos sobre os folículos (17). Este segundo tempo deve ser pelo menos 2 anos após o término do tratamento

anticancerígeno, para evitar o período de maior recorrência tumoral (17). A duração do enxerto é limitada (3 a 5 anos), e a gravidez pode ser espontânea ou após FIV (17,56). Esta técnica tem a vantagem de não requerer parceiro nem estimulação ovárica (18,58), podendo ser realizada em qualquer altura do ciclo (16–18), sem atraso no tratamento oncológico (16), e poderá mesmo vir a ser usada depois de iniciada a quimioterapia, pois ainda restará um número substancial de folículos primordiais (18). Por fim, esta técnica pode ser também usada para restauração da função endócrina do ovário (11,18,55).

Como desvantagens salientam-se a mutagenicidade possível pelo processo de colheita do tecido (16), o risco de reinserção de células tumorais (11,12,16–18,38,40,56) e a possibilidade de haver perda folicular por lesões isquémicas após o descongelamento (17). *Wallace et al.* referem também a possibilidade de recrudescência da neoplasia original, especialmente se hematológica (55).

Relatam-se mais de 60 gravidezes bem-sucedidas após CTO (55), desde a 1ª em 2004 (56). Na maioria dos casos verificou-se recuperação da função ovárica 4-6 meses após o transplante (18,55), com taxas de gravidez de 25% (18). O sucesso futuro desta técnica de PF é dependente da densidade folicular do tecido criopreservado (17,18). Assim, esta técnica afigura-se como ideal no ovário pré-pubertário, mais rico em folículos (55).

É ainda considerada experimental (11,18,26,40,55,56), apesar de permanecer uma opção única para doentes pré-pubertárias com cancro (18,26,55), ou mulheres que não podem atrasar o início da sua terapêutica gonadotóxica (18,56). É necessário um maior período de seguimento para avaliar os casos tardios de FO e as taxas de fertilidade nesta população (55).

Em caso de radioterapia, o *shielding* e a transposição ovárica afiguram-se como potenciais alternativas à CTO (6,46,55).

A **supressão ovárica**, através de um **análogo da GnRH** (aGnRH) (agonista ou antagonista) (11), tem sido utilizada antes e durante a quimioterapia (sem vantagem na radioterapia (48)) para diminuir a gonadotoxicidade desta (38) e, conseqüentemente, o risco de FOP (56). O mecanismo de ação do agonista GnRH resulta do hipoestrogenismo hipogonadotrófico que promove uma diminuição da perfusão ovárica (17,57) (com diminuição da quantidade de fármaco que atinge o ovário (57)), um menor recrutamento folicular (resultando num menor número de folículos destruídos pela quimioterapia (16)) e do possível efeito direto no ovário, aumentando a concentração da esfingosina-1-fosfato, uma molécula anti-apoptótica (17).

Apesar de alguns autores (57) recomendarem o uso de análogos GnRH durante a quimioterapia, estes têm tido resultados muito controversos nos diferentes estudos (26,56), não melhorando a função ovárica mais de 10% (11). Adicionalmente, a maioria destes estudos focou-se mais na menstruação do que na função ovárica, sem aumento nas taxas de gravidez (26,56). Por conseguinte, o uso destes agentes conjuntamente com a quimioterapia não deve ser valorizado como um método *standard* de PF (26,56). *Chhabra et al.* (16) reiteram que a utilização dos análogos GnRH para a prevenção da FOP é a estratégia de PMA mais fácil e vantajosa, para além de se focar também na proteção gonadal e nas comorbilidades associadas ao hipoestrogenismo, recomendando a sua administração.

A supressão ovárica pode também ser conseguida com análogos LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*), sendo uma estratégia fiável, pelo menos no cancro da mama (18). O uso destes análogos é também recomendado para EO nas doentes com risco aumentado de SHO (18).

A **maturação *in vitro*** (MIV) é uma técnica recente que se avizinha como uma alternativa promissora, reduzindo os problemas inerentes ao SHO (17,18). Tem também a

vantagem de poder ser utilizada por mulheres sem parceiro (17), e de poder ser utilizada durante a fase luteínica, como um método de PF urgente, quando não há tempo para a convencional colheita dos ovócitos (16).

Neste procedimento, recolhem-se ovócitos imaturos, por punção dos folículos antrais antes da dominância folicular. De seguida podem-se congelar os ovócitos imaturos (18) ou realizar MIV, criopreservando-se os ovócitos maduros posteriormente (17,18).

A MIV pode ser associada à CO (6) e à CTO (11), colhendo-se os ovócitos sem estimulação prévia, dependendo esta escolha da idade e da urgência de tratamento, mas com eficácia menor que a colheita pós-estimulação (cerca de 10%) (6).

Os últimos anos têm cursado com uma melhoria considerável dos resultados. Contudo, esta técnica continua experimental (13,38), pois as taxas de fertilização são ainda subóptimas, e está associada a pior qualidade embrionária e a maior incidência de abortamentos (17).

A **cirurgia conservadora** (CC) é também um método de PF passível de utilização (12,17,23). Por exemplo, no CCU, a tendência atual é preservar a gravidez bem como os órgãos reprodutivos (12,17,23), especialmente em doentes com doença em estágio inicial (6,12) e sem envolvimento linfático (10,16,17,23), realizando-se conização (6), traquelectomia simples (16) ou radical (6,10,12,17,23), com bons resultados em termos de fertilidade (6,12), ao invés do tratamento *standard* com histerectomia radical e radioterapia pélvica (16). A sobrevivência a longo-prazo entre ambas as abordagens é semelhante, devido à indicação de cirurgia conservadora reservada a doentes jovens com tumores de baixo grau (12).

No caso de tumores mais avançados, tem se utilizado quimioterapia neoadjuvante seguida de traquelectomia e linfadenectomia, com resultados semelhantes à traquelectomia sem quimioterapia. Contudo, há poucos estudos, sendo uma abordagem ainda experimental (12).

No sentido de reduzir a exposição ovárica à radiação ionizante, pode-se optar por realizar **transposição ovárica** (TO) (6,12,16,17,46,58), desde que a probabilidade de metástases ováricas seja baixa (16), independentemente da localização do tumor (6). Esta técnica consiste numa intervenção cirúrgica (onde se movem os ovários e as trompas uterinas para fora do campo a irradiar, fixando-os à goteira parieto-cólica (6,17,58) (Fig.1). A TO pode ser realizada por histerectomia radical, laparoscopia (6,17,60) ou por técnica robótica (58). Consegue-se assim manter a função hormonal em 70-93% das mulheres com menos de 40 anos (58). O insucesso deste procedimento deve-se à perda folicular, à isquémia decorrente da cirurgia e aos efeitos da radioterapia na vascularização ovárica (17). Em 0-15% das mulheres com CCU verifica-se a ocorrência de metástases para os

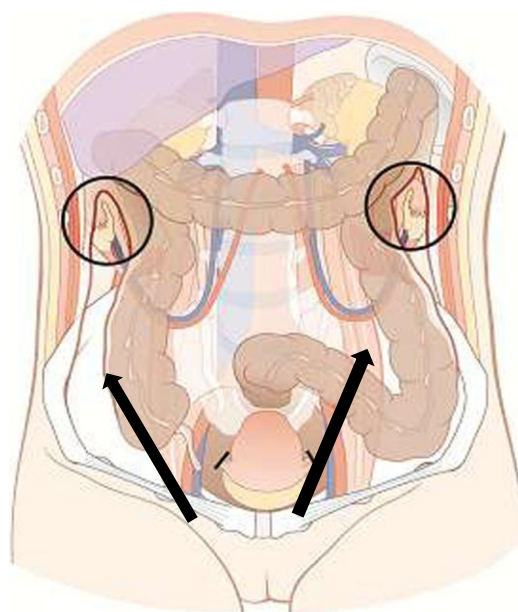


Figura 2 - Transposição ovárica, com os vasos ováricos na goteira parieto-cólica, tão cefálica e lateralmente quanto possível. (Adaptado de Ghadar et al., *Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation* (58), *Radiat Oncol*, 2015 Feb 22;10:50, com a permissão de BioMed Central)

ovários transpostos (58). *Kort et al.* (56) referem que esta técnica é útil em mulheres com RO adequada, que vão ser submetidas a radioterapia pélvica mas não a tratamentos sistémicos altamente gonadotóxicos. Apesar destas recomendações, um estudo de *Han et al.* (60) verificou que a TO era subutilizada, tendo sido utilizada em apenas 31 das 108 pacientes (29%) submetidas a irradiação pélvica (60).

Nenhum dos métodos abordados garante a PF; assim, recomenda-se a combinação de vários métodos para maximizar as hipóteses de fertilidade futura (38);

Por fim, tal como era expetável, a literatura demonstra que as sobreviventes oncológicas sem um tratamento prévio de PF têm uma muito menor probabilidade de engravidar (e de gerar nados-vivos) do que as suas irmãs ou a população geral (40).

Tabela 3

Resumo das características dos métodos de PF

	CE	CO	CTO	aGnRH	MIV	CC
É aprovada?	✓	✓				
Resultados bons e consistentes	✓	✓				✓
Sem necessidade de esperma		✓	✓			✓
Bom na pré-puberdade?			✓			✓
Manutenção da função endócrina do ovário			✓			Pode
Exige ≤1 cirurgia?	✓	✓		✓	✓	Pode exigir só 1
Potencial futuro	✓	✓	✓		✓	

CE – criopreservação de embriões; CO- criopreservação de ovócitos; CTO- criopreservação de tecido ovárico; aGnRH: análogos da *gonadotropin-releasing hormone*; MIV- maturação in vitro; CC- cirurgia conservadora

Ideias-chave

- Cerca de 40% das mulheres em idade fértil submetidas a quimioterapia vão desenvolver FO (57);
- O mais importante determinante da disfunção ovárica é a **idade** (11,40);
- Os tratamentos gonadotóxicos aceleram a depleção cíclica dos folículos (55,56,59);
- São necessários melhores marcadores da RO (17,55,59);

- Existem várias técnicas de PF com muito potencial e ainda em desenvolvimento;
- A correta seleção das pacientes para tratamentos de PF (e para o método adequado) é fundamental (55);
- A as criopreservações afiguram-se como boas técnicas de PF; de todas, a CE apresenta os melhores resultados (17,18);
- A CTO é a única técnica viável em crianças sobreviventes de cancro (18,26,55);
- A cirurgia conservadora possibilita a PF no CCU sem comprometer a sobrevivência (12);
- A traquelectomia radical é o procedimento cirúrgico mais estabelecido na PF para o CCU (12);
- Nenhum dos métodos abordados garante a PF; assim, recomenda-se a combinação de vários métodos para maximizar as hipóteses de fertilidade futura (38);

Conclusão

A concomitância da gravidez e do cancro é um fenómeno com tendência a aumentar. Acreditava-se que a gravidez pudesse ser um fator de risco para malignidade, pelo facto de os tumores utilizarem mecanismos de escape imunológico semelhantes aos da placenta, mas isso parece não ocorrer.

Tratar a grávida com cancro é um verdadeiro dilema. O melhor tratamento oncológico para a grávida é, por definição, o mesmo que para a não-grávida, apenas com algumas adaptações.

É possível tratar a grávida eficazmente sem prejudicar o prognóstico fetal. De facto, o prognóstico das crianças expostas a quimioterapia e/ou radiação durante a gestação é semelhante ao da população geral. A quimioterapia ajuda até a diminuir a prematuridade iatrogénica, que é um fator *major* de morbilidade no RN de mãe grávida com cancro.

O prognóstico da grávida com cancro é semelhante ao da não-grávida com cancro. Não existem provas que a gravidez seja um fator de risco para o cancro nem que revelem que gravidezes subsequentes a doença oncológica aumentem o risco de recorrência.

Os diferentes métodos de criopreservação afiguram-se como boas técnicas de PF. De todas, a CE apresenta os melhores resultados. Nenhum dos vários métodos abordados garante a PF; recomendando-se a combinação de vários métodos para maximizar as hipóteses de fertilidade futura. Pode então concluir-se que a gravidez após doença oncológica é possível, se forem tomadas as devidas precauções referidas ao longo desta revisão.

Em quase todos os tópicos abordados são necessários mais estudos, com maior número de pacientes incluídas e maior período de seguimento para se poderem tirar conclusões devidamente comprovadas. Contudo, devido ao facto de a ocorrência de cancro na gravidez não ter ainda uma frequência considerável, a realização de grandes estudos é muito mais difícil. Os ensaios clínicos são praticamente impossíveis, por se tratarem de grávidas, e a informação atual é principalmente baseada em pequenos casos clínicos, artigos de revisão, meta-análises, estudos retrospectivos e prospetivos e na opinião de peritos. Os estudos existentes são heterogéneos, não referem fatores de prognósticos relevantes, e tem um período de seguimento relativamente curto.

Por estes motivos, é necessário um registo contínuo e seguimento destas mulheres. Neste sentido, criou-se uma colaboração internacional para registar estes dados

(www.cancerinpregnancy.org) e uma *task force* da ESGO (<http://www.esgo.org/Networks/TaskForces.aspx>).

Agradecimentos

O autor agradece à Orientadora desta revisão, Dra. Ana Luísa Areia, bem como à Co-orientadora, Prof. Dra. Anabela Mota Pinto, pelo seu incansável apoio na elaboração deste artigo.

Referências Bibliográficas

1. Albright CM, Wenstrom KD. Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016; Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.10.004>
2. Milbourne A. Management of Pregnant Patients With Cancer. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2016 May;30(5):448–50. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188676>
3. Mitrou, S; Zarkavelis G. A mini review on pregnant mothers with cancer: a paradoxical coexistence. *J Adv Res* [Internet]. 2016;23(4):1–5. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.01.004>
4. Van Calsteren K, Amant F. Cancer during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(5):443–6.
5. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(5):741–53. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693415000255>
6. Basta P, Streb J, Szczygieł K. Fertility-sparing treatment in female genital cancer and breast cancer. *Ginekol Pol* [Internet]. 2015 Jun;86(6):473–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255458>
7. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta and foetus in pregnant women with cancer. A. Surbone, F. Peccatori NP, editor. *Recent Results Cancer Res* [Internet]. 2008;178:183–94. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080453>

8. Shim MH, Mok C-W, Chang KH-J, Sung J-H, Choi S-J, Oh S-Y, et al. Clinical characteristics and outcome of cancer diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2016 Jan;59(1):1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4742470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. 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.
10. Fastrez M, Houba C, Vandromme J, Rozenberg S. Fertility-sparing management of gynecological cancers. *Maturitas* [Internet]. 2015 Oct;82(2):141–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160684>
11. Ronn R, Holzer H. Breast cancer and fertility: an update. *Curr Opin Support Palliat Care* [Internet]. 2015 Sep;9(3):285–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262832>
12. Feichtinger M, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers. *Gynecol Oncol Res Pract* [Internet]. 2016;3:8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468354>
13. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126–40.
14. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg Oncol* [Internet]. 2011;20(4):e175–85. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2011.06.002>

15. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(5):580–6.
16. Chhabra S, Kutchi I. Fertility preservation in gynecological cancers. *Clin Med insights Reprod Heal* [Internet]. 2013 Mar 21;7:49–59. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Freitas C, Brazão K, Farinha Â, Vieira J, Ferreira M. Preservação da Fertilidade na Mulher Com Doença Oncológica. *Acta Med Port*. 2011;24(SUPPL.4):881–8.
18. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2015 Apr 4;41(4):301–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0545-7>
19. Patni S, Wagstaff J, Tofazzal N, Bonduelle M, Moselhi M, Kevelighan E, et al. Metastatic unknown primary tumour presenting in pregnancy: a rarity posing an ethical dilemma. *J Med Ethics* [Internet]. 2007;33(8):442–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2598157/pdf/442.pdf>
20. Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Calsteren K Van. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2010 Feb;24(1):61–79. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19740709>
21. Miller K, Zawislak A, Gannon C, Millar D, Loughrey MB. Maternal gastric adenocarcinoma with placental metastases: what is the fetal risk? *Pediatr Dev Pathol*

- [Internet]. 2012;15(3):237–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339159>
22. Sebire NJ, Jauniaux E. Fetal and placental malignancies: prenatal diagnosis and management. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Feb;33(2):235–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009536>
 23. Triunfo S, Scambia G. Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome. *Minerva Ginecol* [Internet]. 2014 Jun;66(3):325–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971789>
 24. Dekrem J, Van Calsteren K, Amant F. Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy. *Pediatr Drugs*. 2013;15(5):329–34.
 25. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2014;24(3):394–403. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201403000-00005>
 26. Peccatori FA, Azim HA, 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 Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Oct;24 Suppl 6(May):vi160-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813932>
 27. Han SN, Verheecke M, Vandenbroucke T, Gziri MM hallem, Van Calsteren K, Amant F. Management of gynecological cancers during pregnancy. Vol. 16, *Current oncology reports*. 2014. p. 415.

28. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Kilic G, Kruse EJ, Weber SM, Riall TS. Pancreatic neoplasms in pregnancy: diagnosis, complications, and management. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2012 May;16(5):1064–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro1.2010.205>
29. Holtan SG, Creedon DJ, Haluska P, Markovic SN. Cancer and Pregnancy: Parallels in Growth, Invasion, and Immune Modulation and Implications for Cancer Therapeutic Agents. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2009;84(11):985–1000. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60669-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60669-1)
30. D’Souza AW, Wagner GP. Malignant cancer and invasive placentation: A case for positive pleiotropy between endometrial and malignancy phenotypes. *Evol Med public Heal* [Internet]. 2014 Oct 15;2014(1):136–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4217742&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Uchida H, Maruyama T, Masuda H, Uchida S, Miki F, Hihara H, et al. How to Create an Embryo Penetration Route. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2016 Mar;75(3):326–32. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aji.12476>
32. Kölbl A, Jeschke U, Andergassen U. The Significance of Epithelial-to-Mesenchymal Transition for Circulating Tumor Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016;17(8):1308. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/8/1308>
33. Zen M, Ghirardello A, Iaccarino L, Tonon M, Campana C, Arienti S, et al. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(13–14):187–201.
34. Alijotas-Reig J, Llorba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in

- pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta* [Internet]. 2014 Apr;35(4):241–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
35. Zenclussen AC. Adaptive Immune Responses During Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(4):291–303.
 36. Mahmoud HK, Samra MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy: A review. *J Adv Res* [Internet]. 2016;7(4):589–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2090123216000072>
 37. Focosi D, De Donno M, Barbuti S, Davini S, Fornaciari S, Curcio M, et al. Cancer transmissibility across HLA barriers between immunocompetent individuals: rare but not impossible. *Hum Immunol* [Internet]. 2011 Jan;72(1):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2010.10.009>
 38. Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012 Jun;26(3):379–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.11.008>
 39. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jan 1;27(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029418>
 40. Tarín JJ, García-Pérez MA, Cano A. Obstetric and offspring risks of women's morbid conditions linked to prior anticancer treatments. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2016 Jul 7;14(1):37. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611086151%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0169->

6%5Cnhttp://vb3lk7eb4t.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=14777827&id=doi:10.1186/s12958-016-0169-6&atitle=Obstetric+and+

41. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Paraskevaïdi M, Athanasiou A, Martin-Hirsch PPL, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 29;(9):CD008478. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417855>
42. Andrade JM de, Brito LGO, Moises ECD, Amorim AC, Rapatoni L, Carrara HHA, et al. Trastuzumab use during pregnancy: long-term survival after locally advanced breast cancer and long-term infant follow-up. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2016 Apr;27(4):369–72. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001813-201604000-00012>
43. Borges V, Puig S, Malveyh J. [Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy]. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2011 Nov;102(9):650–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1578219011000904>
44. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2009 May;19 Suppl 1(Suppl 1):S1-12. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00009577-201403000-00005>
45. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffler E, Fehm T, Huebner S, Kanz L, et al. Pregnancy after successful cancer treatment: What needs to be considered? *Onkologie*. 2012;35(3):128–32.

46. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
47. Zarkavelis G, Petrakis D, Fotopoulos G, Mitrou S. Bone and soft tissue sarcomas during pregnancy: A narrative review of the literature. *J Adv Res [Internet]*. 2016;7(4):581–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.01.003>
48. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2015 Apr;41(4):301–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.03.001>
49. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg*. 2005;190(3):467–73.
50. Khaled H, Lahloubi N Al, Rashad N. Review on renal cell carcinoma and pregnancy: A challenging situation. *J Adv Res [Internet]*. 2016;7(4):575–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2016.03.007>
51. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novack DH, Palta JR, Wagner LK, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys [Internet]*. 1995 Jan;22(1):63–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715571>
52. Liu Y, Zhang W-Y. Recent advances for improving fertility in gynaecological cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]*. 2015 Sep;19(17):3224–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26400526>
53. Mitrou S, Petrakis D, Fotopoulos G, Zarkavelis G, Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: A narrative review. *J Adv Res [Internet]*. 2016 Jul;7(4):571–4. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2015.12.004>

54. Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* [Internet]. 2005 Apr;6(4):209–18. Available from: [http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15811616&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/S1470-2045\(05\)70092-9](http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=15811616&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/doi/10.1016/S1470-2045(05)70092-9)
55. Wallace WHB, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: The role of ovarian tissue cryopreservation [Internet]. Vol. 105, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2016. p. 6–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.041>
56. Kort JD, Eisenberg ML, Millheiser LS, Westphal LM. Fertility issues in cancer survivorship. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64(2):118–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604743>
57. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian Preservation by GnRH Agonists during Chemotherapy: A Meta-Analysis. *J Women's Heal* [Internet]. 2009;18(3):311–9. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jwh.2008.0857>
58. Ghadjar P, Budach V, Köhler C, Jantke A, Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol* [Internet]. 2015 Feb 22;10:50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890342%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4341866>

59. Antal Z, Sklar CA. Gonadal Function and Fertility Among Survivors of Childhood Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2015 Dec;44(4):739–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2015.08.002>
60. Han S-S, Kim YH, Lee S-H, Kim GJ, Kim HJ, Kim JW, et al. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2011 Jul;37(7):825–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450024>