

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE EM GRÁVIDAS NOS TUMORES PEQUENOS TRIPLO NEGATIVOS



Marcelo Antonio Domingos Martins¹

1 Unidade de Mastologia do Hospital Universitario Atenas- HUNA

madmartins2013@gmail.com

Artigo Original

Resumo

Introdução. O câncer de mama é considerado a neoplasia mais comum em mulheres mundialmente, sendo considerado um problema de saúde pública. O aumento da idade materna, a inclusão da mulher no mercado de trabalho, aumentam a ocorrência da associação entre câncer e gestação. Os tumores triplo negativos são considerados tumores mais agressivos que atingem mulheres mais jovens, que não apresentam os receptores de progesterona, estrogênio e da proteína HER-2. Dessa é de fundamental importância a sistematização de conhecimentos e antineoplásicos que podem ser utilizados de forma segura no período gestacional devido ao aumento de complexidade do tratamento. **Metodologia.** O estudo consiste em uma análise exploratória em forma de revisão de literatura de artigos científicos em revistas de grande impacto acerca do tema. Foram selecionados 17 artigos. **Revisão da literatura.** O tratamento do tumor triplo negativo em mulheres gestantes apresenta as mesmas indicações de uma mulher não gestante, no entanto a utilização de agentes antineoplásicos deve ser criteriosamente analisada com o objetivo de diminuir a incidência de danos ao feto. Essa terapia deve ser evitada no primeiro trimestre de gestação. No segundo e terceiro trimestres algumas medicações como taxanos e antraciclina exibem relativa segurança, enquanto outras medicações como trastuzumab e o lapatinib são contra indicadas em qualquer fase gestacional. **Conclusão.** A escolha do antineoplásico em pacientes gestantes apesar de ser discutida na literatura ainda gera resultados muitos imprecisos e discordantes, nenhum agente quimioterápico é considerado totalmente seguro de utilização, sendo necessário sempre a avaliação dos casos de forma individual e a possibilidade de outras formas de tratamento visando o bem estar da mãe e do feto.

Palavras-chave: Câncer de mama; tumor triplo negativo; quimioterapia em gestantes; tumor triplo negativo em gestantes.

Abstract

Introduction. Breast cancer is considered the most common cancer in women worldwide, and is considered a public health problem. The increase in maternal age, the inclusion of women in the labor market, increases the occurrence of the association between cancer and pregnancy. Triple negative tumors are considered to be more aggressive tumors that affect younger women, who do not have the progesterone, estrogen and HER-2 protein receptors. It is of fundamental importance to systematize knowledge and antineoplastics that can be used safely in the period pregnancy due to increased complexity of treatment. **Methodology.** The study consists of an exploratory analysis in the form of a literature review of scientific articles in high impact magazines on the topic. 17 articles were selected. **Literature revision.** The treatment of triple negative tumor in pregnant women has the same indications as a non-pregnant woman, however the use of antineoplastic agents should be carefully analyzed in order to reduce the incidence of damage to the fetus. This therapy should be avoided in the first trimester of pregnancy. In the second and third trimesters, some medications such as taxanes and anthracycline are relatively safe, while other medications such as trastuzumab and lapati-

*nib are contraindicated at any stage of pregnancy. **Conclusion.** The choice of antineoplastic in pregnant patients, despite being discussed in the literature, still generates very inaccurate and discordant results, no chemotherapeutic agent is considered totally safe to use, always requiring the assessment of cases individually and the possibility of other forms of treatment aimed at the welfare of the mother and fetus.*

Key words: Breast cancer; triple negative tumor; chemotherapy in pregnant women; triple negative tumor in pregnant women.

Introdução

O câncer de mama é o câncer com maior incidência nas mulheres. A gravidez relacionada ao câncer de mama está relacionada devido ao adiamento cada vez mais frequente da maternidade. O câncer de mama associado a gravidez é definido como uma neoplasia maligna da mama diagnosticada durante a gravidez, após o parto ou durante o tratamento antineoplásico. Sua incidência é estimada em cerca de uma mulher a cada três mil a uma mulher a cada dez mil, o que torna o câncer de mama uma das patologias mais malignas e mais frequente durante a gestação^{1,2}. A maioria dos tumores mamários na gravidez são negativos para estrógeno e progesterona e 30 % é denominado de triplo negativo devido a não apresentar os biomarcadores de receptor de estrógeno, receptor de progesterona e de proteína HER-23,⁴. O tratamento para o câncer de mama é constituído por mastectomia, quimioterapia e radioterapia, sendo analisado individualmente cada caso. As indicações para o tratamento quimioterápico apresentam as mesmas indicações em mulheres grávidas e não grávidas, podendo ser utilizados como adjuvantes ou neoadjuvantes.

O tratamento neoadjuvante é baseado na administração de agentes terapêuticos antes do tratamento principal, ou seja, a utilização de agentes quimioterápicos com o objetivo de redução do tumor para posterior realização da mastectomia². Em casos de tumores avançados com receptores negativos, a quimioterapia tem se apresentado como uma opção viável.

O manejo do câncer de mama durante a gestação necessita de um equilíbrio entre as diversas modalidades para tratar de forma efetiva a mãe e minimizar as toxicidades e danos ao feto. Os fatores que devem ser analisados incluem: o subtipo de câncer; a extensão e gravidade da doença; a saúde geral da mãe; os planos de tratamento disponíveis para utilização e a idade gestacional³. O objetivo do tratamento consiste em: alcançar o controle da doença e prevenir recorrências sis-

têmicas. Os medicamentos antineoplásicos administrados no período gestacional têm sido associados a diversas anormalidades fetais como: abortos espontâneos; malformações; retardo do crescimento intrauterino e morte fetal. Estando diretamente relacionado ao período gestacional o qual o feto é exposto a quimioterapia. Sendo assim o objetivo desta pesquisa, é através de uma revisão de literatura sobre o tratamento quimioterápico em gestantes com tumor triplo negativo devido ao risco do medicamento originar danos fetais.

Metodologia

A presente pesquisa foi desenvolvida através de um estudo exploratório, com objetivo de proporcionar conhecimento sobre o tema, a partir de resgate e da seleção dos principais achados científicos. A busca foi constituída por artigos científicos com o objetivo de construir e desenvolver evidências acerca do tratamento quimioterápico em pacientes gestantes portadoras de tumor triplo negativo. Foi realizada através de banco de dados online como: PubMed, Medline, LILACS e Scielo.

Critérios de inclusão:

- Artigos em revistas de impacto.
- Artigos publicados nos períodos de 2010 a 2020.
- Artigos relacionados aos tratamentos de câncer de mama em gestantes.

Nesta revisão foram utilizadas as seguintes palavras chaves: Tumor triplo negativo, tratamento quimioterápico em gestantes, tumor triplo negativo em gestantes. Foram excluídos artigos não relevantes ao tema. A busca foi realizada através da leitura exploratória de artigos. Após a leitura exploratória, foi realizada uma leitura mais aprofundada das partes de interesse para a elaboração da pesquisa e as informações e fontes foram extraídas.

Análise de dados

Nesta etapa realizamos uma leitura analítica com o objetivo de ordenar as informações de acordo com sua relevância e uma síntese foi realizada de forma a construir esta pesquisa. Foram selecionados 17 artigos, referenciados no decorrer deste artigo.

Revisão de Literatura

Mulheres jovens apresentam maior risco de desenvolver formas biológicas do câncer de mama mais agressivos, estando os tumores triplo negativos ocorrentes em cerca de 30% dos casos, isso associa ao maior aumento no risco de gestação, visto que essas mulheres muitas vezes são diagnosticadas antes mesmo de terem realizado seus objetivos familiares, como a gravidez. Analisando o índice de todos os tipos de câncer de mama, cerca de 0,2 a 3,8% ocorrem durante a gravidez. Cerca de 15% é diagnosticada antes dos 35 anos estando associada a gestação, de maneira que 50 % dos casos diagnosticados são durante o período gestacional e 50 % durante a amamentação². Em pacientes do gênero feminino ocorrem duas vertentes de preocupação na adoção da quimioterapia. A primeira é que a quimioterapia pode ocasionar a insuficiência ovariana prematura e infertilidade e a segunda é da ocorrência de gestação em mulheres durante e após o tratamento^{2,3}. O tratamento do câncer de mama pode ser realizado em diversas categorias, onde na tabela1 descrevemos os resultados obtidos dos tratamentos e períodos gestacionais ideais a cada momento. O tratamento do câncer de mama em gestantes deve levar em consideração: o tamanho do tumor; a localização do tumor; a disseminação da doença; o tempo de gravidez; o estado de saúde geral do paciente e suas preferências pessoais. A cirurgia de mastectomia é o tratamento definitivo, sendo considerado seguro durante toda a gravidez. A radioterapia é desaconselhada devido à elevada taxa de radiação fetal, devendo ser utilizada apenas no período pós-parto. A quimioterapia pode ser uma opção terapêutica no 2º e 3º trimestre da gravidez. Diante disso questões relacionadas a gravidez são questões de altas prioridades em pacientes com tumores triplo negativos, tornando necessário o aconselhamento as mulheres sobre o risco potencial de uma acidental gravidez durante a terapia antineoplásica^{1,2,3,4}.

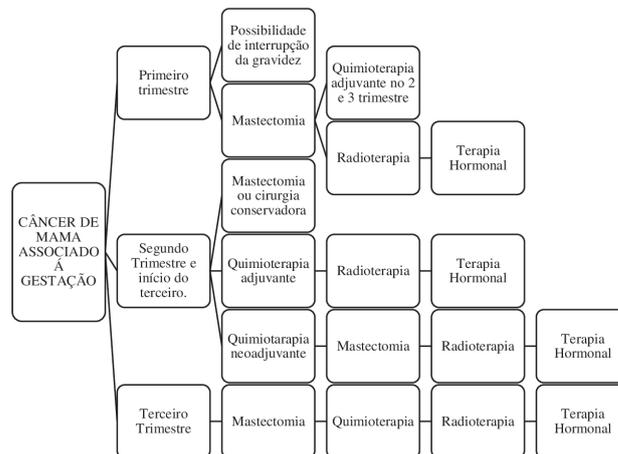


Tabela 1: Descrição dos tratamentos indicados em cada trimestre de gestação.

Nos últimos anos houve crescente surgimento de novos antineoplásicos na busca por uma melhora no tratamento. Citamos neste estudo os agentes quimioterápicos mais prevalentes na quantidade de estudos avaliados (Tabela 2). Nos últimos anos, crescentes estudos foram desenvolvidos com o objetivo de analisar o uso da quimioterapia em gestantes durante o segundo e terceiro trimestre e avaliar como proporcionar segurança neste tratamento após o diagnóstico de câncer. No entanto informações muito limitadas ainda são encontradas, de forma a reduzir o índice de aconselhamento as preocupações vivenciadas por estas pacientes.

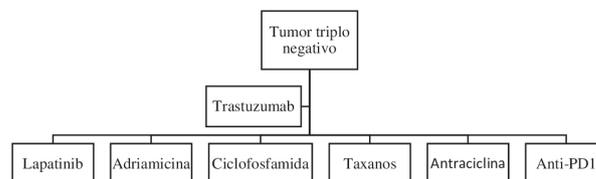


Tabela 2: Antineoplásicos utilizados nos estudos.

Segundo Lambertini et al.⁵ O trastuzumab e o lapatinib são antineoplásicos utilizados para o tratamento de tumores triplo negativos, podendo ser utilizados de forma conjunta ou isoladamente, os autores em seu estudo analisam um total de 455 mulheres que obtiveram o diagnóstico de câncer de mama e constaram que (7,5%) obtiveram uma gravidez após sua inclusão no estudo, onde foi observado uma alta taxa de abortos induzidos no grupo exposto ao tratamento e o nascimento de nascidos vivos sem evidências de que foram afetados. A medicação trastuzumab é um anticorpo monoclonal antifator de crescimento epidérmico humano e em 2005 demonstrou efetividade da redução de 50% do risco de re-

corrência do câncer de mama⁶. As diretrizes atuais indicam a utilização da quimioterapia como tratamento em gestantes para pacientes após o primeiro trimestre, no entanto não indicam a utilização de trastuzumabe independente do estágio de gestação. Isso é justificado devido ao uso desta medicação ao ser utilizado durante o segundo e terceiro trimestre terem exibido um índice de 70% de complicações como oligodrâmio e 25% dos fetos morreram^{6,7}. Em relação a utilização do lapatinibe poucos estudos de caso são encontrados, no entanto os estudos encontrados relatam que a medicação paralisada entre as nove e 14 semana de gestação originaram a restrição do crescimento intrauterino mas nenhuma malformação fetal foi visualizada.

No estudo de Lambertini et al⁵.o grupo exposto ao lapatinibe (58,3%) optaram pela realização do aborto induzido. Os autores ainda relatam que apesar da contracepção ativa ser obrigatória aos pacientes que se encontravam em tratamento, várias pacientes engravidaram no decorrer do estudo, o que nos faz ressaltar a importância de um aconselhamento dos riscos apresentados pelos agentes antineoplásicos na gestação e sua indicação de controle até sete meses após a conclusão da medicação.

Os autores concluem que uma gravidez após a conclusão do tratamento segundo seus resultados é segura e parece não comprometer o resultado fetal. No entanto outro estudo relata que esta medicação apresenta sequelas desconhecidas a longo prazo no feto, e discorre descrevendo que 73,3% das gestações acompanhadas expostas a medicação durante o terceiro trimestre foram complicadas com oligodrâmio e anidrâmio, e um maior aumento nessa incidência após o primeiro trimestre. O que pode ser justificado devido a transferência transplacentária do anticorpo monoclonal, estando de acordo com Pentsuk et al⁷. que evidenciam que a exposição fetal ao trastuzumabe é muita baixa durante o primeiro trimestre e aumenta durante a segunda metade da gestação, atingindo uma concentração de medicamento no nascimento semelhante ao da mãe, sendo atestado pelo grande tamanho molecular⁶. A utilização do trastuzumabe tem demonstrado uma redução significativa no risco de recaída e uma melhora da sobrevida global como tratamento antineoplásico, baseados em dados em estudo de Pcr o bloqueio duplo com trastuzumabe e lapatinibe é um tratamento muito ativo no tratamento de tumores

triplos negativos que também pode ser tratado como taxanos^{7,8}. Outro estudo⁹ demonstrou que a utilização de lapatinibe e trastuzumabe melhorou os resultados de câncer de mama como terapia neoadjuvante, no entanto como adjuvante ainda é muito incerto. O lapatinib é um inibidor de HER-2 e HER-1 e apresenta capacidade de bloquear receptores^{9,10}. A preocupação da utilização de agente antineoplásicos está relacionada ao seu efeito no desenvolvimento do feto e nas implicações que poder ser originadas a longo prazo na prole nascida após a exposição no útero a medicamento anticâncer. Um estudo¹¹ que avaliou a utilização de agentes quimioterápicos adriamicina e ciclofosfamida no segundo trimestre de gestação, e taxanos como paclitaxel e docetaxel, de forma que 10% apresentaram complicações durante a quimioterapia, como a trombocitopenia púrpura idiopática, exigindo na indução do parto, os autores concluíram que a medicação é relativamente segura na gravidez, no entanto em relação aos taxanos poucos estudos são encontrados. Os taxanos em modelos animais demonstraram uma diminuição de transferência placentária devido a alta pressão da P-glicoproteína na placenta. Segundo Lycett et al¹². É uma opção terapêutica que tem sido bem tolerada, sendo confirmado por Mir et al¹¹. que relata ao analisar 37 mulheres não ter sido evidenciado efeitos adversos significativos.

Em relação a antraciclina avaliamos três estudos^{13,14,15} que utilizaram essa medicação no segundo e terceiro trimestre de gestação, no primeiro os autores avaliaram as crianças nascidas até os sete anos de idade e constataram que as crianças cresciam bem, sem efeitos citotóxicos. Foram identificadas três crianças com anomalias congênitas que foram: síndrome de Down, refluxo ureteral e pé torto, o que foi similar a taxa de anomalias congênitas em população sem contato com agentes antineoplásicos, diante disso os autores concluíram que a quimioterapia sistêmica á base de antraciclina pode ser administrada sem prejuízo na saúde dos fetos e mulheres, estando de acordo com o segundo estudo que revelou que a taxa de malformação fetal variou entre 1,3 % a 3,8% sendo semelhante a taxa na população em geral. Concluindo que a quimioterapia baseada em antraciclina pode ser administrada com segurança durante o segundo e terceiro trimestre, no entanto encontramos estudos discordantes que relatam que as antraciclina como a doxorrubicina e ciclofos-

mida devem ser evitadas no primeiro trimestre da gravidez devido a alta taxa de má formações fetais. Enquanto, o trastuzumabe e a terapia endócrina são reservados até o parto devido aos riscos de complicações fetais, mesmo quando administrados no segundo e terceiro trimestres. Outra medicação utilizada como terapia é o anti-PD1, o PD-1 é uma proteína de ponto de verificação nas células T do sistema imunológico, geralmente age de maneira a impedir que as células T ataquem as células o próprio organismo. No entanto algumas células cancerígenas possuem altas quantidades de PD-1, permitindo que escapem do sistema imunológico, sendo os artícorpos monoclonais que apresente o PD-1 podem atuar de forma a bloquear essa ligação, estimulando a resposta imunológica contra as células cancerígenas, Esses medicamento tem demonstrado grande utilidade no tratamento de diversos tipos de câncer¹⁶. A Food and Drug Administrations relata que a terapia com anti-PD-1 diminuiu a tolerância fetal materna e aumento o risco de perda da gravidez através de um estudo em animais, no entanto o estudo que analisamos relata um caso em que a paciente apresentou parto prematuro espontâneo, mas obteve um resultado fetal favorável, os próprios autores relatam que é o primeiro relatado de caso que apresenta uma concepção bem sucedida da terapia anti-PD-1, que passou por uma gestação com resultado fetal favorável¹⁷. Um estudo que analisou 1089 gestações de pacientes oncológicas, constatou que 48% obtiveram gestações que terminaram de forma prematura, sugerindo uma relação entre a quimioterapia a base de platina e taxano e a pequena idade gestacional. Os autores relatam que o câncer de mama foi a doença maligna mais comum¹⁴. De forma consensual entre os autores, todos relatam que a quimioterapia citotóxica não deve ser utilizada no primeiro trimestre de gravidez, segundo as diretrizes oncológicas a quimioterapia em geral em pacientes gestantes não deve ser realizada durante os primeiros três meses de gravidez devido a maioria dos órgãos internos se desenvolve no decorrer deste período, apresentando maior risco de aborto espontâneo, e elevado risco potencial teratogênico durante a organogênese, o que ocorre em 20% dos casos. Nesse período ocorre a síntese de ácidos nucléicos, e alteração das células em divisão no período fetal, desenvolvendo maior sensibilidade aos efeitos da quimioterapia. A partir da oitava e décima

semana de gestação a organogênese já está completa, tornando o feto mais resistente devido a expressão da P glicoproteína que promove o efluxo do agente antineoplásico. Durante o último trimestre de gestação, os riscos da quimioterapia diminuem consideravelmente quando comparando os fetos expostos aos não expostos a agente antineoplásicos, tornando a terapia neoadjuvante aparentemente segura. Ressaltamos que os agentes quimioterápicos atravessam a placenta, dependendo assim das composições de cada fármaco as suas indicações. A complicação mais comum que muitas vezes tem sido negligenciada nos estudos é o baixo peso fetal quando expostos a agente antineoplásicos, sendo considerada um efeito adverso da quimioterapia.

Conclusão

Com base na atual revisão de literatura é possível concluir que o aconselhamento de pacientes do gênero feminino acerca dos riscos da quimioterapia em fetos deve ser mais amplamente incentivado. Em casos onde ocorre a gestação, deve ser evitado qualquer agente antineoplásico antes dos três meses de gravidez, com o objetivo de evitar danos aos fetos. Após esse período medicações como antraciclina e taxanos tem sido relatadas como relativamente seguras para sua utilização, no entanto as medicações lapatinibe e trastuzumabe devem ser evitadas em qualquer estágio da gestação. Ressaltamos que apesar dos estudos muitas dúvidas ainda existem acerca do tema, necessitando de mais estudos, os estudos demonstram que nenhuma medicação pode ser afirmada como segura de forma integral, sendo muito relativo a cada caso de forma individual.

Referências

- 1-PICCART-GEBHART M, HOLMES E, BASELGA J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early HER2-positive breast cancer: results from the randomized phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34:1034-1042.
- 2-MOLCKOVSKY A, MADARNAS Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;108(3):333-8.
- 3-LEE GE, ROSENBERG SM, MAYER EL et al. Contemporary management of breast cancer during pregnancy and subsequent lactation in a multicenter cohort of young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (1): 1034-1042.
- 3-CLAVAREZZA M, PUNTONI M, GENNARI A et al. Dual block with lapatinib and trastuzumab versus single-agent trastuzumab combined with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:4594-4603.

4-PECCATORI FA, AZIM HA, Jr, ORECCHIA R et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:160-70.

5- LAMBERTINI M, KROMAN N, AMEYE L. et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110: 426-429.

6-ZAGOURI F, SERGENTANIS TN, CHRYSIKOS D, PAPADIMITRIOU CA, DIMOPOULOS MA, BARTSCH R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis *Breast Cancer Research and Treatment* 2013; 137: 349-357.

7-PENTSUK N, VAN DER LANN JW. An interspecies comparison antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010; 86: 328-344.

8- GEBHART MP, HOLMES E, BASELGA J et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10):1028-1031.

9-BASELGA J, BRADBURY I, EIDTMANN H et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 379:633-640.

10- CLAVAREZZA M, PUNTONI M, GENNARI A et al. Dual Block with Lapatinib and Trastuzumab Versus Single-Agent Trastuzumab Combined with Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (18): 4594-603.

11-MIR O, BERVEILLER P, GOFFINET F et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21(2):425-6.

12-LYCETTE JL, DUL CL, MUNAR M et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of paclitaxel: a case report. *Clinical breast cancer*. 2006;7(4):342-4.

13-XU W, MOOR R, WALPOLE ET, ATKINSON V. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Lancet Oncol* 2019; 29 (3): 333-337.

14- HANN J, VERHEECKE M, VAN CALSTEREN K et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018; 19 (3):337-346.

15-DIMITRAKAKIS C, ZAGOURI F, TSIGGINOU A et al. Does pregnancy-associated breast cancer imply a worse prognosis? A matched case-case study. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(3):203-7.

16-CARDONICK E, DOUGHERTY R, GRANA G, GILMANDYAR D, GAFFAR S, USMANI A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2010;16(1):76-82.

17-ANDERSON BO, BALASSANIAN R, BLAIR SL et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):433-5