



## CASO CLÍNICO

# Cancro do pulmão durante a gravidez: um caso incomum

I. Neves<sup>a,\*</sup>, P.C. Mota<sup>a,b</sup> e V.P. Hespanhol<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar de São João, EPE – Porto, Porto, Portugal

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Recebido a 18 de fevereiro de 2013; aceite a 5 de junho de 2013  
Disponível na Internet a 31 de julho de 2013

### PALAVRAS-CHAVE

Gravidez;  
Cancro do pulmão;  
Tratamento;  
EML4-AKL;  
Crizotinib

### KEYWORDS

Pregnancy;  
Lung cancer;  
Treatment;  
EML4-AKL;  
Crizotinib

**Resumo** A incidência de neoplasia associada à gravidez é relativamente baixa, podendo atingir cerca de 0,02-0,1% de todas as gestações. Os autores descrevem o caso de uma gestante de 36 anos de idade, fumadora, admitida no hospital às 27 semanas de gestação com sintomas respiratórios desde o segundo trimestre. A telerradiografia do tórax mostrou opacidade total do pulmão esquerdo, com desvio contralateral do mediastino, sugestiva de derrame pleural e a biópsia pleural revelou invasão por adenocarcinoma pulmonar. A pesquisa da mutação EGFR foi negativa. Após reunião multidisciplinar, decidiu-se iniciar a maturação pulmonar fetal e cesariana às 29 semanas de gestação. A doente realizou 2 linhas de quimioterapia bem como radioterapia óssea paliativa, verificando-se progressão da doença. A translocação EML4-ALK foi identificada num teste genético adicional. Foi iniciado crizotinib 250 mg 2x dia. A doente apresentou uma sobrevida livre de progressão de 9 meses e faleceu 19 meses após o diagnóstico. © 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

### Lung cancer during pregnancy: An unusual case

**Abstract** The incidence of pregnancy-associated cancer is relatively low, complicating only 0.02-0.1% of all pregnancies. The authors describe a case of a 36-year-old woman, a light smoker, who was admitted to the hospital at 27 weeks of pregnancy, with respiratory symptoms since second trimester. Chest-x ray showed total left lung opacity with contralateral mediastinal deviation, suggestive of pleural effusion, and the pleural biopsy revealed invasion by lung adenocarcinoma. EGFR mutation test was negative. After a multidisciplinary meeting, it was decided to start fetal lung maturation and cesarean section at 29 weeks gestation. The patient received two lines of chemotherapy and bone metastasis radiotherapy, but there was progression of the disease. An EML4-ALK translocation was identified in an additional genetic test. Crizotinib 250 mg BID was started. The patient showed a progression-free survival of 9 months and died 19 months after lung adenocarcinoma was diagnosed. © 2013 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [inesneves.porto@gmail.com](mailto:inesneves.porto@gmail.com) (I. Neves).

## Introdução

O cancro do pulmão já ultrapassou o da cancro da mama como causa principal de morte por cancro na mulher e a sua incidência tem vindo a aumentar ao longo dos anos<sup>1,2</sup>. Em 2010, nos EUA, foram estimados 105.770 novos casos de cancro do pulmão e 71.080 casos de morte entre as mulheres<sup>1</sup>. Apenas 1-6% dos doentes com cancro do pulmão têm idade inferior a 40 anos e a proporção de casos do sexo feminino é de cerca de 24-46%<sup>3</sup>.

A incidência de cancro associado à gravidez é relativamente baixa, complicando cerca de 0,02-0,1% de todas as gestações<sup>4</sup>. A tendência atual para atrasar a maternidade e o aumento relacionado com a idade da incidência de várias neoplasias malignas poderão condicionar um aumento da ocorrência de cancro associado à gravidez<sup>3,4</sup>.

A associação entre cancro do pulmão e gravidez raramente tem sido descrita. Pouco mais de 40 casos foram reportados na literatura, 77% dos quais referentes a cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC) e muitos deles adenocarcinomas<sup>5</sup>. Na maioria dos casos, o diagnóstico foi efetuado numa fase avançada da doença, não passível de resseção cirúrgica e requerendo por isso tratamento sistémico<sup>3,5</sup>. A sobrevida mediana materna pós-parto é geralmente baixa e é conhecido que a maioria falece no primeiro ano após o parto<sup>5</sup>. A transmissão metastática para os produtos da concepção é um fenómeno raro, contudo foram reportados 11 casos de metástases na placenta e 3 casos de metástases fetais secundárias a cancro do pulmão materno<sup>3-6</sup>.

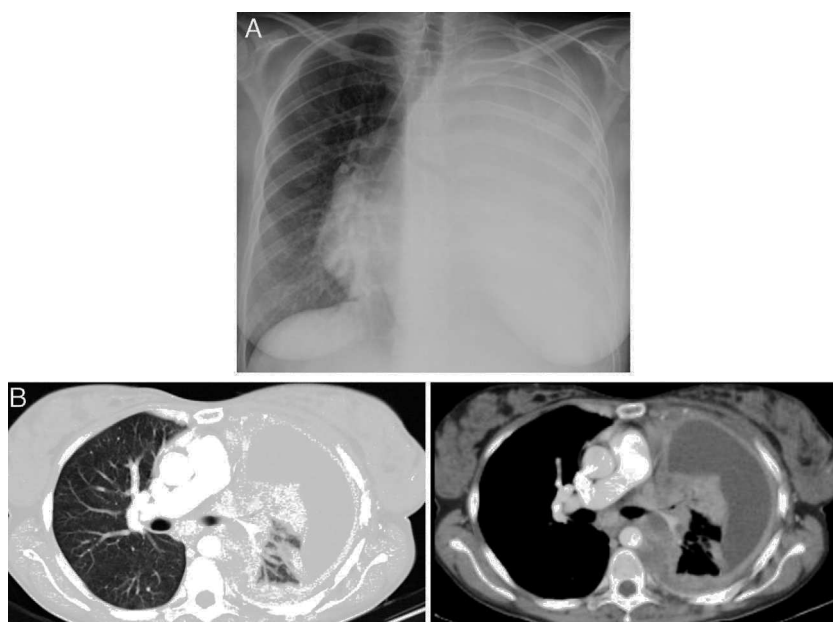
Não existe informação suficiente que permita estabelecer uma conclusão sobre a segurança da quimioterapia ou de terapêuticas-alvo durante a gravidez. A antecipação do parto foi frequentemente reportada, sobretudo em mulheres com doença avançada e prognóstico reservado<sup>4,7,8</sup>.

## Mutação EML4-ALK no cancro do pulmão não pequenas células

O oncogene de fusão EML4-ALK representa um dos mais recentes alvos moleculares no CPNPC e define um novo subgrupo molecular com características clínicas e patológicas distintas<sup>9,10</sup>. Os doentes com maior probabilidade de serem portadores do EML4-ALK são jovens, não fumadores/fumadores ligeiros com adenocarcinoma<sup>9-11</sup>. Estes doentes partilham muitas das características clínicas dos doentes com CPNPC portadores da mutação EGFR. No entanto, salvo raríssimas exceções, o EML4-ALK e a mutação EGFR são mutuamente exclusivos<sup>12,13</sup>.

## Caso clínico

Uma gestante de 36 anos de idade, fumadora ligeira, foi admitida no hospital às 27 semanas de gestação, em agosto de 2010, com uma história de mal-estar geral, fadiga, dispneia de esforço, tosse seca e toracalgia pleurítica esquerda desde o segundo trimestre de gestação. Sem medicação regular reportada. Ao exame objetivo, a doente apresentava baixo performance status (PS 3). A auscultação pulmonar revelou redução dos sons respiratórios no campo pulmonar esquerdo. A telerradiografia torácica evidenciou opacidade pulmonar total esquerda com desvio contralateral do mediastino, sugestivo de derrame pleural (fig. 1A). A toracocentese e biopsia pleural realizadas revelaram o diagnóstico de adenocarcinoma do pulmão metastático. O estudo imunohistoquímico mostrou positividade para CK7, CK8/18 e napsina, e negatividade para CK20, recetores de estrogénios e progesteronas. O teste para a mutação EGFR (sequenciação direta de ADN) foi negativo.



**Figura 1** A. Telerradiografia torácica mostrou opacidade total do pulmão esquerdo com desvio contralateral do mediastino. B. TC torácica revelou uma enorme massa no hilo pulmonar esquerdo, envolvendo a artéria pulmonar e o brônquio principal esquerdo, bem como um derrame pleural esquerdo de grande volume com espessamento pleural.



**Figura 2** Ressonância magnética da coluna mostrou envolvimento secundário das vertebrae C7 e T1-T10 (setas), e metástases intramedulares com extensão de T3 a T7.

Após uma reunião multidisciplinar (pneumologia, obstetrícia e neonatologia) foi decidido iniciar a maturação pulmonar fetal e realizar cesariana às 29 semanas de gestação. O recém-nascido, do sexo feminino, apresentou um índice de Apgar 8/9 e pesava aproximadamente 1,2 kg. A análise anátomo-patológica da placenta não evidenciou envolvimento maligno. O recém-nascido teve alta do departamento de neonatologia ao 47.º dia, sendo atualmente uma criança saudável.

Após o parto, a doente realizou TC toraco-abdominal, a qual revelou uma massa hilar esquerda de grandes dimensões sem plano de clivagem com estruturas vasculares, múltiplos implantes na pleura mediastínica e derrame pleural esquerdo de grande volume (fig. 1B), para além de múltiplas metástases ósseas e hepáticas. Em setembro de 2010, foi iniciada quimioterapia de primeira linha com carboplatino

e vinorelbina oral (AUC 5 e 60 mg/m<sup>2</sup>, respetivamente). O ácido zolendrónico endovenoso também foi prescrito. Após 4 sessões de quimioterapia, e apesar de alguma melhoria clínica, foi documentada progressão com disseminação do atingimento ósseo e manifestações neurológicas de paraplegia e distúrbios dos esfíncteres (fig. 2.). Subsequentemente, a doente foi submetida a quimioterapia de segunda linha com pemetrexedo (500 mg/m<sup>2</sup>), e radioterapia torácica (T4-T10) (30 Gy/12 sessões), mas sem eficácia clínica.

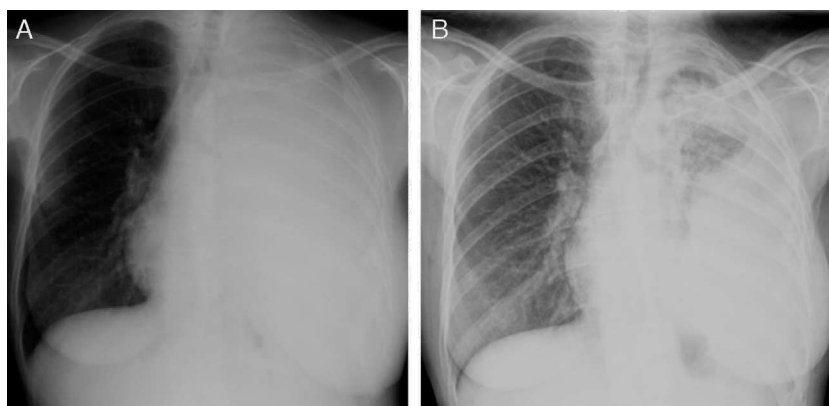
A translocação EML4-ALK (método FISH) foi posteriormente identificada num estudo genético adicional e a terapêutica com crizotinib 250 mg 2x/dia foi iniciada em março de 2011. A doente apresentou um alívio sintomático global e melhoria das manifestações neurológicas, bem como uma resposta radiológica parcial (fig. 3) de acordo com os critérios RECIST. Apenas foi registada uma ligeira elevação das transaminases hepáticas, sem outro efeito adverso. A doente apresentou uma sobrevida livre de progressão de 9 meses e faleceu 19 meses após o diagnóstico.

## Discussão

Existem poucos casos na literatura a descrever o diagnóstico de cancro do pulmão durante o curso de uma gravidez. A mediana de idade reportada ao diagnóstico é de cerca de 34-36 anos de idade, com uma mediana de idade gestacional de 27-29 semanas. Apesar do quadro clínico de cancro do pulmão ser semelhante nas doentes grávidas e não grávidas, as gestantes têm maior probabilidade de apresentarem doença mais avançada ou metastática ao diagnóstico<sup>14</sup>.

Durante a gravidez, existe uma preocupação geral com a realização de exames subsidiários necessários para o diagnóstico de cancro. Este facto, adicionado à natureza inespecífica dos sintomas, pode atrasar o diagnóstico. É importante ter em consideração que pequenas biopsias podem ser realizadas durante a gravidez e geralmente sem prejuízo para a mãe ou feto.

Na maioria das neoplasias as características histopatológicas são semelhantes nas mulheres grávidas e não grávidas<sup>4</sup>. O CPNPC é o cancro do pulmão mais frequentemente diagnosticado e o adenocarcinoma o subtipo histológico predominante<sup>5</sup>.



**Figura 3** A. Telerradiografia torácica aquando o início de crizotinib. B. Telerradiografia torácica após 8 meses de tratamento com crizotinib.

As decisões terapêuticas relacionadas com o cancro do pulmão numa mulher grávida constituem um desafio emocional e ético complexo. A decisão torna-se mais difícil na presença de um estágio avançado ao diagnóstico e perante a ineficácia do tratamento disponível. O diagnóstico de cancro durante a gravidez estabelece um conflito entre o início imediato do tratamento ou o término precoce da gestação.

Atendendo à escassez de dados disponíveis sobre o perfil de segurança das diferentes quimioterapias e terapêuticas-alvo durante a gravidez, bem como o pequeno número de doentes tratados, torna-se muito difícil adotar uma abordagem estandardizada no tratamento destes casos<sup>4</sup>. Portanto, assim que a maturação pulmonar fetal esteja completa, é aconselhável a realização do parto, de forma a permitir o início da quimioterapia materna. Apesar da transmissão vertical de células malignas para a placenta ou para o feto ser excepcionalmente rara, em alguns casos o tratamento materno durante a gravidez pode ser considerado.

Do ponto de vista do oncologista, a interrupção da gravidez será a melhor opção, de forma a focar-se no tratamento da mãe. Para o obstetra, o início imediato do tratamento da mãe pode evitar a metastização para o feto e providenciar mais tempo para o desenvolvimento da gestação. Tal como realizado no caso descrito, uma abordagem multidisciplinar é mandatória e todos os especialistas envolvidos contribuíram com a sua experiência e expuseram opiniões fundamentadas sobre o referido caso.

Na nossa doente, o diagnóstico de cancro do pulmão foi efetuado às 27 semanas de gestação. A nossa decisão de prolongar a gestação por mais 2 semanas e iniciar a maturação pulmonar fetal, nesse momento, deu-nos a possibilidade de evitar o risco de iniciar quimioterapia durante a gravidez. Esta decisão terapêutica não pareceu comprometer a sobrevivência materna. A maioria dos relatos de cancro de pulmão durante a gravidez descreve uma sobrevivência inferior a um ano<sup>7</sup>.

Apesar de apresentar um estágio inicial avançado, estágio IV, a doente sobreviveu 19 meses após o parto. A análise da mutação do EML4-ALK foi crucial e após o início de crizotinib em terceira linha, a doente apresentou uma sobrevivência livre de progressão de 9 meses, semelhante à sobrevivência mediana livre de progressão descrita num recente ensaio clínico de fase I<sup>15</sup>. Os estudos realizados até à data revelam que em doentes com CPNPC avançado e positivos para EML4-ALK, a terapêutica com crizotinib parece estar associada a uma melhoria da sobrevivência<sup>15-17</sup>.

Em conclusão, ainda não é possível uma solução exata para o tratamento do cancro no decurso de uma gravidez. Poderemos ajudar em decisões futuras partilhando diferentes perspetivas e abordagens terapêuticas em relatos de casos clínicos.

## Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:133-4.
2. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2005, Featuring Trends in Lung Cancer, Tobacco Use, and Tobacco Control. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1672-94.
3. Pavlidis N. Lung cancer during pregnancy: An emerging issue. *Lung Cancer.* 2008;59:279-81.
4. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:302-12.
5. Azim Jr HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Lung cancer in the pregnant woman: To treat or not to treat, that is the question. *Lung Cancer.* 2010;67:251-6.
6. Jackisch C, Louwen F, Schwenkhausen A, Karbowski B, Schmid KW, Schneider HP, et al. Lung cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268:69-77.
7. Garrido M, Clavero J, Huete A, Sánchez C, Solar A, Alvarez M, et al. Prolonged survival of a woman with lung cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Review of cases reported. *Lung Cancer.* 2008;60:285-90.
8. Azim Jr HA, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:101-9.
9. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247-53, 10.
10. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-703, 28.
11. Yang P. Lung cancer in never smokers. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:10-21.
12. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Iizasa T, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. *Lung Cancer.* 2012;75:66-72.
13. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46:1773-80.
14. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Gastrointestinal, urologic and lung malignancies during pregnancy. *Recent Results Cancer Res.* 2008;178:137-64.
15. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70344-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70344-3).
16. Bang YJ. Treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1201-4.
17. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: A retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:1004-12.