



# **Cancro Mama**

---

Normas de  
Orientação Clínica II

---

2018



**IPO**PORTO

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO FG, EPE

## Índice

Prefácio .....	9	9. Formas especiais .....	90
1. Introdução .....	10	9.1. Tumores filóides .....	90
2. Rastreio .....	13	9.2. Doença de Paget .....	92
3. Classificação histológica .	17	9.3. Carcinoma ductal <i>in situ</i> .....	94
4. Estadiamento .....	25	9.4. Cancro da mama no homem ..	96
5. Cancro da mama inicial/ localizado .....	37	9.5. Gravidez .....	98
5.1. Quimioterapia adjuvante .....	37	9.6. Primário oculto .....	104
5.2. Hormonoterapia adjuvante ..	42	10. Seguimento .....	106
6. Cancro da mama localmente avançado (e inflamatório) .	45	11. Toxicidade da hormonoterapia .....	111
6.1. Quimioterapia neoadjuvante .	45	Anexos I - Guia para o Doente .....	118
6.2. Quimiorradioterapia neoadjuvante .....	53	Anexo II Normas de Orientação para Consulta de Oncofertilidade ...	136
7. Recorrência locorregional .	57	Anexo III Normas de Orientação para a Consulta de Genética .....	139
8. Doença Metastática .....	63	Anexo IV Toxicidades da QT e ajuste de doses .....	142
8.1 Hormonoterapia paliativa .....	63		
8.2 Quimioterapia paliativa .....	70		
8.3 Bifosfonatos .....	87		

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Definições alternativas dos subtipos intrínsecos de carcinoma da mama de acordo com a reunião de consenso de St. Gallen 2015 .....	24	<b>Tabela 7</b> - Esquemas de tratamento sistémico no CMM HER2 positivo .....	82
<b>Tabela 2</b> - Sistema TNM de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC - 8ª edição) .....	29	<b>Tabela 10</b> - Sumário das recomendações do seguimento dos USCM .....	109
<b>Tabela 3</b> - Estádios no cancro da mama .....	32	<b>Tabela 11</b> - Síndromes de cancro hereditário associados a cancro da mama .....	139
<b>Tabela 4</b> - Esquemas de quimioterapia adjuvante .....	40	<b>Tabela 12</b> - Principais Toxicidades por Fármacos .....	142
<b>Tabela 5</b> - Evidência científica atual acerca do uso concomitante de quimioterapia e radioterapia no contexto neoadjuvante do tratamento do cancro da mama localmente avançado .....	54	<b>Tabela 13</b> - Ajustes de Doses em caso de Insuficiência Renal ou Hepática .....	146
<b>Tabela 6</b> - Ajuste da dose de Capecitabina de acordo com a função renal .....	73	<b>Tabela 14</b> - Ajustes de Doses por Toxicidade de acordo com National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.0 .....	148

# Índice de Figuras

- Figura 1** – Opções de hormonoterapia paliativa nas diferentes linhas de tratamento. A decisão entre cada uma das opções deve ter em conta o tratamento adjuvante prévio, a resposta a hormonoterapia prévia e o perfil de toxicidade. .... 65
- Figura 2** - Efeitos da QT metronómica no cancro da mama ..... 77
- Figura 3** - Algoritmo de tratamento para cancro da mama metastizado (“Cytotoxic chemotherapy: Still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer”) ..... 79
- Figura 4** – Fluxograma da abordagem diagnóstica e terapêutica na presença de lesões suspeitas de Doença de Paget. .... 93
- Figura 5** - Flowchart relativamente ao tratamento sistémico durante a gravidez ..... 102

## DIREÇÃO

**Deolinda Pereira**  
Diretora de Serviço de Oncologia Médica,  
IPOPFG – EPE

## COORDENAÇÃO

**Cláudia Vieira**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Cristina Oliveira**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Isabel Pimentel**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Susana Sousa**  
Coordenadora de Oncologia Médica da  
Clínica de Mama, IPOPFG – EPE

## AUTORES

**Ana Ferreira**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Ana Rita Lopes**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Ana Rodrigues**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Ana Sofia Patrão**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Andreia Cruz**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Diana Felizardo**  
Interna de Formação Específica de  
Anatomia Patológica, IPOPFG – EPE

**Filipa Ferreira Pereira**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Inês Guerreiro**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Inês Pousa**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Joana Bordalo e Sá**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**João Dias**  
Interno de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Júlio Oliveira**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Li Bei**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Mário Fontes e Sousa**  
Interno de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Marta Ferreira**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Miguel Henriques Abreu**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Mónica Farinha**  
Interna de Formação Específica de  
Anatomia Patológica, IPOPFG – EPE

**Rosário Couto**  
Assistente Hospitalar de Oncologia  
Médica, IPOPFG – EPE

**Sara Alves**  
Interna de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

**Sérgio Azevedo**  
Interno de Formação Específica de  
Oncologia Médica, IPOPFG – EPE

## REVISORES

Os editores e autores agradecem o contributo dos seguintes revisores:

### Cláudia Araújo

Assistente Hospitalar de Oncologia Cirúrgica, IPOPFPG – EPE

### Conceição Leal

Coordenadora de Anatomia-Patológica, IPOPFPG – EPE

### Fernando Castro

Assistente Graduado Sénior Hospitalar de Oncologia Cirúrgica, IPOPFPG – EPE

### Helena Pereira

Coordenadora de Radio-Oncologia da Clínica da Mama, IPOPFPG – EPE

### Isabel Azevedo

Assistente Graduado Sénior Hospitalar de Radio-Oncologia, IPOPFPG – EPE

### João Conde

Assistente Hospitalar de Radio-Oncologia, IPOPFPG – EPE

### João Paulo Souto

Assistente Graduado Hospitalar de Radiologia, IPOPFPG – EPE

### João Silva

Assistente Hospitalar de Genética Médica, IPOPFPG – EPE

### Joaquim Abreu de Sousa

Diretor de Serviço de Oncologia Cirúrgica, IPOPFPG – EPE; Diretor da Clínica de Mama, IPOPFPG – EPE

### Manuel Teixeira

Director do Serviço de Genética

### Pedro Antunes

Assistente Graduado Hospitalar de Oncologia Cirúrgica, IPOPFPG – EPE

### Vanda Patrício

Assistente Graduada Hospitalar de Ginecologia, IPOPFPG – EPE

# Abreviaturas

**5FU** - 5-Fluoruracilo

**AC** - doxorubicina e ciclofosfamida

**aGnRH** - Análogo *Gonadotropin-Releasing Hormone*

**AINE** - anti-inflamatórios não esteroides

**AJCC** - *American Joint Committee on Cancer*

**ASCO** - *American Society of Clinical Oncology*

**ASTRO** - *American Society for Radiation Oncology*

**AUC** - *Area under curve*

**AVC** - Acidente vascular cerebral

**BGS** - Biópsia de Gânglio Sentinela

**BI-RADS** - *Breast Imaging Reporting and Data System*

**BRCA** - Breast Cancer

**CAF** - Ciclofosfamida, Doxorubicina, 5-Fluorouracil

**CDIS** - carcinoma ductal *in situ*

**CDK** - *Cyclin-dependent kinases*

**CICr** - *clearance* de creatinina

**CLIS** - Carcinoma Lobular *in situ*

**cm** - centímetro

**CMA** - complexo mamilo-areolar

**CMI** - Cadeia Mamária Interna

**CMF** - Ciclofosfamida, Metotrexato, 5-Fluoruracilo

**CMM** - Cancro da mama metastizado

**CSP** - Cuidados de Saúde Primários

**CVC** - Cateter venoso central

**CYP2D6** - citocromo P 2D6

**D** - dia

**dL** - decilitros

**DMO** - densitometria óssea

**DPD** - di-hidropirimidina desidrogenase

**EA** - Esvaziamento Axilar

**EC** - Epirubicina + Ciclofosfamida

**ECOG** - *Eastern Cooperative Oncology Group (escala de performance status)*

**EGFR** - *Epithelial Growth Factor Receptor*

**EMA** - *European Medicine Agency*

**ESMO** - *European Society for Medical Oncology*

**EV** - Endovenoso

**FA** - Fosfatase alcalina

**FAC** - 5-Fluorouracil, Doxorubicina, Ciclofosfamida

**FEC-D** - 5-Fluoruracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida, Docetaxel

**FEVE** - fração de ejeção ventricular esquerda

**FISH** - *Fluorescent in situ hybridization*

**FSH** - *Follicle-stimulating hormone*

**G-CSF** - *granulocyte colony-stimulating factor*

**Ggs** - gânglios  
**Gy** - Gray  
**H** - hora  
**Hb** - hemoglobina  
**HER2** - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*  
**HIF-1a** - *hypoxia-inducible factor 1*  
**HIV** - *human immunodeficiency virus*  
**HPF** - campos de grande ampliação  
**HT** - Hormonoterapia  
**IA** - Inibidor da Aromatase  
**IC** - intervalo de confiança  
**IgG** - Imunoglobulina G  
**IM** - intra-muscular  
**IMC** - Índice de massa corporal  
**IMQ** - Imunohistoquímica  
**Kg** - quilograma  
**Ki67** - antigénio nuclear Ki67 (Índice proliferativo)  
**LPCC** - Liga Portuguesa Contra o Cancro  
**LSN** - limite superior do normal  
**m<sup>2</sup>** - metro quadrado  
**MCDTs** - meios complementares de diagnóstico  
**mg** - miligramas  
**min** - minuto  
**mL** - mililitro  
**Mm** - milímetro  
**Mm3** - milímetros cúbicos  
**mTOR** - *mechanistic target of rapamycin*  
**NA** - Não aplicável  
**NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*  
**NEJM** - *New England Journal Medicine*  
**NF** - neutropenia febril  
**NK** - *Natural Killers*  
**pCr** - creatinina plasmática  
**pCR** - resposta patológica completa  
**PD** - Progressão da doença

**PET** - Tomografia por emissão de positrões  
**PTEN** - *Phosphatase and tensin homolog*  
**QT** - Quimioterapia  
**RANK** - Receptor activator of nuclear factor-kB  
**RANKL** - *RANK' ligand*  
**RCM** - resumo das características do medicamento  
**RE** - Recetores de estrogénios  
**RH** - Recetores Hormonais  
**RMN** - Ressonância Magnética Nuclear  
**RP** - Recetores de progesterona  
**RT** - Radioterapia  
**RTE** - radioterapia externa  
**RT-PCR** - *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*  
**Rx** - Raio X  
**SC** - subcutâneo  
**SG** - Sobrevivência global  
**SLD** - sobrevivência livre de doença  
**SLP** - Sobrevivência livre de progressão  
**SNS** - Serviço Nacional de Saúde  
**SRE** - Evento esquelético  
**TAC** - Tomografia axial computadorizada  
**TEP** - tromboembolismo pulmonar  
**TC** - docetaxel e ciclofosfamida  
**TCH** - docetaxel, ciclofosfamida, trastuzumab  
**T-DM1** - Ado-Trastuzumab emtansine  
**TGO/AST** - aspartato aminotransferase  
**TGP/ALT** - alanina aminotransferase  
**TILs** - Tumor infiltrating Lymphocytes  
**TVP** - trombose venosa periférica  
**USCM** - Utentes sobreviventes de cancro da mama  
**VO** - Via oral  
**vs** - versus  
**WHO** - *World Health Organization*



## Prefácio

O Serviço de Oncologia Médica do IPO Porto publica a 2ª edição do guia “Cancro da Mama: Normas de Orientação Clínica II”, com o propósito de continuar a desenvolver a missão da formação e ensino, pilares muito sólidos do Instituto Português de Oncologia do Porto.

Como a abordagem multidisciplinar é actualmente incontornável, nesta nova versão contamos com a participação dos vários serviços, que integram a Clínica da Mama. Trata-se de um projecto permanentemente inacabado, dada a evolução permanente nesta área de patologia.

Este manual visa o acesso a uma consulta rápida para obtenção de informação sobre as diversas situações clínicas que podem interferir na abordagem da mulher com cancro da mama nas várias fases da doença.

Esperamos com este guia promover uma melhor prática no tratamento das mulheres com cancro da mama e que da sua utilização resultem críticas e sugestões, que permitam a sua melhoria no futuro, a bem daqueles que são o principal objectivo do nosso trabalho, os doentes.

## 1.

## Introdução

O cancro da mama é o tumor maligno mais frequente na mulher. A prevalência estimada aos 5 anos do cancro da mama na Europa em 2012 foi de 1 814 572 casos. A prevalência tem aumentado, em consequência do aumento da incidência e devido a melhores resultados do tratamento. Na maioria dos países ocidentais, a taxa de mortalidade tem diminuído nos últimos anos, especialmente em grupos etários mais jovens, devido à melhoria do tratamento e deteção precoce. No entanto, o cancro da mama continua a ser a principal causa de morte relacionada com cancro nas mulheres europeias e é a principal causa de morte em mulheres na faixa etária entre 40-49 anos. A média de sobrevivência no estágio IV é 18-24 meses, mas esta faixa pode ir de poucos meses a alguns anos.

Segundo o Registo Oncológico Nacional em 2010, o cancro da mama representou cerca de um terço (31.1%) dos tumores diagnosticados na mulher, com 6 541 novos casos e uma taxa de incidência de 118.5/100 000 habitantes.

As neoplasias malignas da mama são um grupo heterogéneo de lesões que diferem no comportamento biológico e na aparência microscópica. Existem essencialmente 5 subgrupos moleculares: luminal-A e luminal-B (com receptores hormonais (RH) positivos), os HER-2 *enriched* (com sobre-expressão de HER2), os basal-*like* (de onde fazem parte os triplo negativo) e os normal-*like*.

A grande maioria dos doentes apresenta doença em estágio inicial, sem evidência de metastização ao diagnóstico (5% estágio IV ao diagnóstico). Assim, ao diagnóstico as doentes podem ser divididas, de acordo com o TNM em:

- estágio inicial (I, IIA e um subtipo IIB - T2N1)
- localmente avançado (IIB - T3N0; IIIA a IIIC)
- metastático - IV

Aproximadamente 70% das mulheres com cancro da mama têm tumores com RH positivos. Num cenário adjuvante, nas mulheres pré-menopáusicas, o tamoxifeno é o fármaco de eleição (associado ou não a agonistas LHRH); nas pós-menopáusicas, os inibidores da aromatase (por exemplo, o letrozol e o anastrozol) tornaram-se o tratamento escolhido em primeira linha. A hormonoterapia (HT) é a base do tratamento do cancro da mama avançado com RH positivos. Contudo, nem todas as doentes apresentam resposta à HT de primeira linha (resistência primária ou de novo), e mesmo as doentes com resposta poderão acabar por apresentar recidiva/progressão da doença (resistência adquirida). Na progressão da doença, as opções de tratamento em segunda linha incluem outras classes de inibidores da aromatase (esteróides ou não esteróides) e os antagonistas dos recetores de estrogénio, fulvestrant e tamoxifeno, associados ou não, aos inibidores mTor ou inibidores das ciclina-cinases.

A família de recetores do fator de crescimento epidérmico (HER), que incluiu o HER1 (também conhecido como *epidermal growth factor receptor* (EGFR)), HER2, HER3, e HER4 são mediadores importantes do crescimento, sobrevivência e diferenciação celular. Cerca de 20% dos cancros de mama apresentam uma elevada sobreexpressão do HER2, como resultado da amplificação genética do gene, que codifica o HER2 (parte do cromossoma 17). Historicamente, este subtipo histológico associava-se a pior prognóstico, com risco mais elevado de recaída e pior sobrevivência. Este facto levou ao desenvolvimento de terapêuticas dirigidas ao HER2; primeiro um anticorpo monoclonal anti-HER2, trastuzumab, e posteriormente outros agentes incluindo pertuzumab (rhuMAb 2C4), trastuzumab emtansine (T-DM1) e lapatinib. Estes fármacos estão presentemente aprovados em vários países.

O subtipo triplo negativo com uma natureza mais agressiva, altas taxas de recidiva e menor sobrevivência global, é responsável por cerca de 15-20% dos casos. Pela ausência de alvos moleculares bem definidos, a quimioterapia é a única opção neste subtipo de cancro da mama, razão pela qual, a melhoria da sobrevivência nestas pacientes parece ter estagnado. Que fármacos utilizar após as antraciclina e os taxanos permanece uma grande dúvida, bem como o papel do platino. Apesar da melhor sequência não ser consensual, existem mais evidências favoráveis à capecitabina e eribulina.

As assinaturas genéticas poderão, num futuro próximo, tornar-se uma parte importante do algoritmo de decisão de várias áreas cinzentas do tratamento.

O objetivo deste manual é de forma simples e objetiva endereçar os pontos fundamentais do tratamento médico do cancro de mama.

## Referências

1. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=46&Gender=2#block-table-f> (20.09.16, data do último acesso).
2. Allemani C et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385:977–1010.
3. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
4. Mouridsen H et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596–606 [erratum, *J Clin Oncol* 2001;19:3302].
5. Bonnetterre J et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748–57.
6. Mauri D et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285–91.
7. Chia S et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–70.
8. Di Leo A et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594–600 [erratum, *J Clin Oncol* 2011;29:2293].
9. Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, et al, for the Toronto Breast Cancer Study Group. *Neu/erbB-2* amplification identifies a poor prognosis group of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1340–9.
10. 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* 2012a;379(9816):633–40.
11. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al, for the CLEOPATRA Study Group. Perjeta plus Herceptin plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012b;366:109–19.
12. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32. Pertuzumab—F. Hoffmann-La Roche Ltd Protocol WO29217, Version 3 117.
13. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
14. Anders C K, et al; The Management of Early Stage and Metastatic Triple Negative Breast Cancer: A Review; *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Volume 27, Issue 4, Pages 737–749.
15. Chen X S, et al; Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer; *Ann Oncol* (2010) 21 (5): 961–967.
16. Sikov W M; Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance); *J Clin Oncol* 32. 2014.
17. Twelves C, et al; Cytotoxic chemotherapy: Still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer; *Crit Rev Oncol/Hematol* (2016).
18. Schiavon and all. Heterogeneity of Breast Cancer: Gene Signatures and Beyond. Chapter 2.



# Rastreio do cancro da mama

As recomendações para o rastreio do cancro da mama divergem entre os diferentes países, no que refere à idade de início e término do rastreio, periodicidade e método de estratificação de risco.

## 2.1. Objetivos

- Diminuir a mortalidade associado ao cancro da mama.
- Diagnosticar precocemente o cancro da mama, com vista a aumentar as possibilidades de cura e proporcionar tratamentos menos agressivos

## 2.2. População alvo

- O programa de rastreio do cancro da mama de base populacional que decorre em várias regiões do país é uma parceria entre a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC) e as respetivas Administrações Regionais de Saúde (ARS). A população alvo é constituída por mulheres com idade compreendida entre 50 aos 69 anos inscritas nas Unidades de Cuidados de Saúde Primários (CSP). Estas são convidadas por carta, para se dirigirem às unidades móveis ou fixas de mamografia pertencentes à LPCC, para realização do estudo mamário gratuito.
- O início mais precoce do rastreio a partir dos 40 anos de idade pode ser considerado. A decisão deve ser individualizada e partilhada com a doente.
- O limite superior de idade para rastreio não é consensual. Deve ser ponderada a continuidade do rastreio nas mulheres com esperança de vida expectável superior a 10 anos.

### 2.3. Meios de diagnóstico

- Mamografia bilateral, 2 incidências (lateral-oblíqua e crânio-caudal).
- A ecografia mamária pode ser útil como complemento da mamografia em mulheres com densidade mamária elevada (ex. jovens) ou prótese mamária.
- A classificação de mamografia utilizada é a de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System):

**BI-RADS 0** - Inconclusivo. Necessita de estudo adicional, recurso a outra técnica ou comparação com exames prévios.

**BI-RADS 1** - Exame dentro dos parâmetros da normalidade. Sugere-se controlo habitual.

**BI-RADS 2** - Alterações com características tipicamente benignas. Sugere-se controlo habitual.

**BI-RADS 3** - Alterações provavelmente benignas. O risco de malignidade nesta categoria é inferior a 2%. Sugere-se controlo como mamografia / ecografia mamária em intervalos de 6 meses durante um ano e anual nos 2 anos seguintes ou intervalos de 6 meses durante um período total de 2 anos. Neste período a lesão poderá ser reclassificada e sofrer downgrade (BI-RADS 2) ou upgrade (BI-RADS 4 ou 5).

**BI-RADS 4** - Alterações suspeitas. A probabilidade de se tratar de lesão maligna é muito variável (2 a 94%), sendo que esta categoria pode ser dividida em subgrupos:

**4A** - Nível de suspeição baixo, 2 a 9%;

**4B** - Nível de suspeição intermédio, 10 a 49%

**4C** - Nível de suspeição elevado, 50 a 94%.

Sugere-se biópsia.

**BI-RADS 5** - Altamente suspeito de malignidade. O risco de cancro de mama é  $\geq 95\%$ . A biópsia é mandatária.

**BI-RADS 6** - Lesão maligna confirmada por biópsia.

### 2.4. Periodicidade

- É recomendado o rastreio a cada 2 anos.
- O rastreio anual pode estar associado a maior taxa de falsos positivos e custo acrescido.

### 2.5. Fatores de risco e estratificação de risco

- Genericamente, os fatores de risco associados a maior risco de cancro da mama são: ser portadora de mutação do gene BRCA 1/2, familiar do 1º grau com diagnóstico de cancro da mama, idade, menarca precoce (< 12 anos), menopausa tardia (> 55 anos), idade do primeiro parto > 30 anos, pílula contraceptiva, terapêutica de reposição hormonal (estrogénio e progestativos), consumo de álcool, maior densidade mamária, maior densidade mineral óssea e biópsia mamária prévia com hiperplasia atípica.
- Existem alguns modelos preditivos do risco de mama. O Breast Cancer Risk Assessment Tool (também conhecido por Modelo de Gail) é um dos mais utilizados. Este modelo visa calcular o risco de cancro de mama em mulheres com idade  $\geq 35$  anos, nos próximos 5 anos. Um risco calculado  $\geq 1,7\%$  está associado a risco acrescido de desenvolver cancro da mama. É um modelo útil do ponto de vista populacional, mas com limitações a nível individual, devendo o clínico ser crítico na interpretação dos valores obtidos. Não deve ser aplicado a doentes com história prévia de carcinoma invasor da mama, carcinoma ductal *in situ* (CDIS), carcinoma lobular *in situ* (CLIS) ou existência de forte história familiar sugestiva de cancro da mama hereditário. Link para acesso online da ferramenta: [www.cancer.gov/bcrisktool/](http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

### 2.6. Aconselhamento a doentes portadoras de mutação BRCA1/2

- Segundo as recomendações da NCCN, o rastreio para as mulheres portadoras da mutação BRCA deve iniciar-se aos 25 anos de idade.
  - Dos 25 aos 29 anos: ressonância mamária bilateral anual;
  - Dos 30 aos 75 anos: mamografia ( $\pm$  ecografia) e ressonância mamária bilateral anuais;
  - Depois dos 75 anos: decisão individualizada.
- Devem ser discutidas as opções de mastectomia e salpingo-ooforectomia profiláticas.

Nota: Existem outras síndromes hereditárias raras associadas a risco acrescido de cancro da mama que podem ter de ser considerados atendendo a características mais ou menos específicas da história clínica pessoal e/ou familiar (síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden, síndrome de Peutz-Jeghers e cancro gástrico difuso hereditário) ou no contexto de variantes genéticas identificadas noutros genes quando se realizam testes multigénicos por sequenciação de nova geração.

## Bibliografia

1. Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010.
2. Manual Executivo do Programa de Rastreio do Cancro da Mama na Região Norte, 2010.
3. Norma nº 051/2011 de 27/12/2011 – Abordagem imagiológica da mama feminina, Direção Geral da Saúde.
4. WHO position paper on mammography screening, 2014.
5. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):244-55.
6. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Dec 9;368(9552):2053-60.
7. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):256-67.
8. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, Trentham-Dietz A, Munoz D, Lee SJ, Berry DA, van Ravesteyn NT, Alagoz O, Kerlikowske K, Tosteson AN, Near AM, Hoeffken A, Chang Y, Heijnsdijk EA, Chisholm G, Huang X, Huang H, Ergun MA, Gangnon R, Sprague BL, Plevritis S, Feuer E, de Koning HJ, Cronin KA. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):215-25.
9. ACR BI-RADS® atlas 5th edition. American College of Radiology, 2015.
10. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001 Jan 25;344(4):276-85.
11. Breast cancer screening and diagnosis. NCCN guidelines (version 1.2016).
12. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian. NCCN guidelines (version 2.201



# 3. Classificação histológica

## Mama Normal

A mama é uma glândula sudorípara modificada, composta por uma série de ductos que se ramificam para terminar em pequenas glândulas (ácinos). Estes encontram-se agrupados formando lóbulos. Junto ao mamilo os ductos mamários expandem-se e terminam em galactóforos imediatamente abaixo da superfície cutânea. Estas estruturas encontram-se envolvidas por um estroma composto por tecido fibroso e adiposo em quantidades variáveis.

Os ácinos e ductos são compostos por dois tipos de células, as mioepiteliais, mais externas, e as células epiteliais, mais internas. A integridade da camada mioepitelial permite, na maioria dos casos, distinguir uma lesão *in situ* (camada mioepitelial íntegra) de uma lesão invasora (ausência de camada mioepitelial).

## Alterações Mamárias Benignas

Grande parte das alterações mamárias são decorrentes de processos inflamatórios, hiperplásicos ou neoplásicos benignos. São referidas aqui as lesões proliferativas com impacto prognóstico no risco de desenvolvimento de carcinoma.

**Lesões proliferativas sem atipia:** associam-se a um aumento ligeiro (1,5-2X) do risco bilateral de carcinoma tais como:

- Pápiloma: expansão intraductal de configuração papilar do epitélio mamário, que se apresenta frequentemente na região retromamilar. Pode associar-se a carcinoma *in situ* e invasor pelo que deve ser considerada a exérese cirúrgica da lesão.
- Adenose esclerosante: Proliferação de pequenos ácinos com fibrose do estroma, de organização lobular.

- Cicatriz radial / lesão esclerosante complexa: Crescimento de ductos e ácinos em forma estrelada em torno de uma área fibrosa central. Pode mimetizar um carcinoma invasor na mamografia e histologia. Um pequeno número de casos está associado a lesões atípicas e carcinoma, pelo que a repetição da biópsia (por ex. biópsia com vácuo) ou a exérese cirúrgica deve ser equacionada.

- Hiperplasia ductal florida: Proliferação intraductal com preenchimento e expansão de ductos.

**Lesões proliferativas com atipia:** associam-se a um aumento moderado (4-5x) do risco bilateral de desenvolvimento de carcinoma mamário.

- Hiperplasia ductal atípica: engloba todos os casos em que existem algumas mas não todas as características para o diagnóstico de CDIS de baixo grau. Este diagnóstico pode ser também usado quando o foco de células atípicas não ultrapassa os 2 mm. O seu diagnóstico em biópsia é indicação para excisão pois está frequentemente (20 a 30% dos casos) associada a carcinoma invasor ou *in situ*. A possível excepção será nos casos em que toda a área de calcificações foi retirada na biópsia.

- Hiperplasia lobular atípica: entidade relacionada com o carcinoma lobular *in situ* caracterizada pela mesma proliferação de células epiteliais neoplásicas, diferindo apenas na extensão de envolvimento lobular. O risco de vir a desenvolver carcinoma é 3-6x superior em comparação com outras lesões não proliferativas. O seu diagnóstico em biópsia é geralmente um achado associado à lesão que motivou a biópsia, devendo este achado ser enquadrado no contexto clínico-imagiológico.

- Atipia plana: lesão que co-existe frequentemente com hiperplasias atípicas e carcinoma *in situ* de baixo grau. Quando diagnosticada isoladamente o risco de desenvolvimento de carcinoma não está bem definido mas parece ser baixo.

## Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS)

- O termo CDIS aplica-se a um grupo muito heterogéneo de lesões com características clínicas, histológicas e perfis biológicos diferentes. Estas têm em comum a proliferação de células neoplásicas confinadas ao sistema ducto-lobular, sem invasão da membrana basal e do estroma.

- Apresenta-se, na maior parte dos casos, sob a forma de microcalcificações. No entanto, o CDIS pode associar-se a outras alterações mamográficas, como uma área de maior densificação, nódulo ou distorção arquitectural.

- Macroscopicamente a maioria dos CDIS não são individualizáveis. Correspondem habitualmente a áreas mal definidas, firmes e granitadas, com múltiplos focos de material pastoso (necrose) intraductal.

- O CDIS encontra-se estratificado em três graus, tendo por base as características nucleares. Nos carcinomas de baixo grau nuclear a população celular é muito homogénea e altamente organizada; não se observam nucléolos e a presença de necrose é rara. Nos carcinomas de alto grau as células são grandes, pleomórficas e têm nucléolos proeminentes. As mitoses

são frequentes, por vezes atípicas, e é comum observar-se necrose central (de tipo comedo).

- As lesões de baixo grau tipicamente apresentam expressão forte e difusa para os receptores hormonais (RH), têm índice proliferativo baixo, e não apresentam sobreexpressão de HER2. Pelo contrário, o CDIS de alto grau tem uma expressão mais variável de RH, e mostram frequentemente sobreexpressão de HER2.

- Apesar de não ser um precursor obrigatório, ao CDIS está associado um risco de carcinoma invasor da mama ipsilateral 8-10x superior ao da população geral.

- As características histológicas associadas a recorrência local após cirurgia conservadora são:

- alto grau nuclear,
- necrose de tipo comedo,
- lesões de grande dimensão e
- presença de carcinoma nas margens cirúrgicas.

## Doença de Paget

- A doença de Paget do mamilo é rara, estando associada na maioria dos casos a carcinoma ductal *in situ* com ou sem carcinoma invasor na mama subjacente.

- A maioria dos casos (80%) apresenta imunoexpressão de HER2 e negatividade para receptores hormonais.

- A patogénese da doença de Paget pode ser explicada por duas teorias:

- Teoria epidermotrópica: as células de Paget têm origem na progressão de carcinoma ductal *in situ* presente nos galactóforos;

- Teoria da transformação: as células de Paget têm origem em células de Toker (células idênticas às células dos ductos mamários presentes na epiderme do mamilo). Esta situação explicaria os casos raros em que não se encontra associação com carcinoma no parênquima mamário.

## Carcinoma Lobular *In Situ* (CLIS)

- O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é uma lesão relativamente incomum que afecta mulheres, em média, mais jovens do que o CDIS. Na maior parte das vezes é um achado incidental em biópsias e peças cirúrgicas removidas por outras alterações.

- Caracteriza-se, tal como no carcinoma lobular invasor, pela perda de adesão celular, em mais de 90% dos casos por perda funcional de E-caderina. Como tal, é constituído por uma população de células homogéneas como no CDIS de baixo grau mas descoesas, com núcleo redondo central e citoplasma clarificado. Podem observar-se ainda vacúolos intracitoplasmáticos e células em anel de sinete.

- O CLIS é mais frequentemente do tipo designado como clássico. Tem como características ser multifocal e bilateral, sendo considerado um factor de risco acrescido (7-10x) para carcinoma invasor. Este risco é bilateral, pelo que a excisão total não é o objectivo terapêutico e a distância às margens cirúrgicas não é relatada.
- A combinação de pleomorfismo nuclear marcado, mitoses e necrose central caracterizam a variante pleomórfica do CLIS. Semelhante ao CDIS de alto grau, alguns autores defendem que ser deve tratado da mesma forma.
- No CLIS clássico as células têm um índice proliferativo baixo, tipicamente marcam receptores de estrogénio (RE) e raramente sobreexpressam HER2. O CLIS pleomórfico expressa receptores de androgénio e alguns casos demonstram diminuição ou ausência de marcação para RE. Pode ainda haver amplificação de HER2 e acumulação de p53.

## Carcinomas Invasores

O carcinoma invasor da mama é o tipo mais frequente de carcinoma na mulher e é composto por um grupo heterogéneo de neoplasias epiteliais malignas. A maior parte dos carcinomas são esporádicos. Cerca de 5 a 10% podem ser hereditários, sendo os genes mais frequentemente detetados, o BRCA1 e BRCA2.

Os carcinomas da mama são tradicionalmente classificados segundo o tipo histológico (a classificação mais usada é a da Organização Mundial de Saúde [OMS]) e o grau histológico (grau combinado de *Nottingham*) e estadiados segundo o TNM (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*).

Mais recentemente são também usadas classificações baseadas em estudos moleculares de expressão génica ou por perfil de biomarcadores avaliados por imunohistoquímica (RE, RP, HER2 e Ki-67).

## TIPO HISTOLÓGICO

### Carcinoma Invasor NST (*no special type*), também designado carcinoma ductal

- Corresponde a cerca de 75% dos carcinomas da mama, incluindo todos os carcinomas que não são classificados morfologicamente como um tipo histológico especial.
- O aspecto histológico é muito variável relativamente ao padrão de crescimento (organização da neoplasia em estruturas glandulares bem formadas, em ninhos, cordões, ou padrão sólido), características citológicas (desde atipia discreta a pleomorfismo marcado) e actividade mitótica (indetectável a muito elevada).

## Carcinoma Lobular Invasor

- É o tipo especial mais frequente, representando 5 a 15% de todos os carcinomas invasores.
- Caracterizado pela perda da normal adesão celular e da regulação do citoesqueleto, o que causa o aspecto morfológico descoeso característico. Histologicamente o padrão clássico é em "fila-indiana" (filas lineares de células descoesas). Também pode ser observado um padrão alveolar ou sólido.
- Cerca de 85% apresentam perda da E-caderina e os restantes 15% têm perda de outras proteínas de adesão celular.
- Apresenta um padrão metastático específico (metastização para superfícies serosas do tracto gastrointestinal e ginecológico, leptomeninges e osso).

## Outros tipos especiais

- Alguns exemplos são considerados de bom prognóstico porque são geralmente de baixo grau histológico: carcinoma tubular, cribriforme, adenóide cístico, secretor, mucinoso e carcinomas metaplásicos de tipo fibromatose-like ou adenoescamoso de baixo grau.
- Outros tipos de carcinoma são associados a um prognóstico intermédio como os carcinomas de tipo medular ou a mau prognóstico como os carcinoma metaplásicos de alto grau histológico ou os carcinomas micropapilares com alta frequência de permeação vascular e de metastização axilar.
- É relativamente frequente a existência de padrões mistos, por exemplo carcinoma ductal e carcinoma de tipo especial.

## GRAU HISTOLÓGICO

Numerosos estudos clínicos validaram o grau histológico como importante factor prognóstico relativamente à sobrevida global e livre de doença. O grau permanece um factor prognóstico independente, em carcinomas RE positivos, em análises multivariadas que incluem assinaturas moleculares.

O grau histológico é avaliado com base em três parâmetros (formação de ductos, grau nuclear e índice mitótico). O grau constitui uma avaliação da diferenciação dos carcinomas invasores, variando entre 1 (bem diferenciado) e 3 (pouco diferenciado). Cerca de 20% dos carcinomas são grau 1 (tipicamente correspondem a neoplasias de mulheres idosas, descobertos em programas de rastreio, de padrão luminal), 45-50% grau 3 (geralmente neoplasias com elevado índice proliferativo, e maior frequência de casos HER2 positivos e RH negativos) e cerca de 30-35% grau 2 (com características intermediárias).

Uma vez que o grau histológico não inclui nenhuma avaliação do padrão de crescimento, pode ser aplicado a qualquer tipo histológico. O grau de uma biópsia é provisório, sendo necessário efectuar a gradação em peça cirúrgica para obter um grau histológico definitivo.

## CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Os carcinomas da mama foram originalmente divididos em 4 subtipos moleculares/intrínsecos com base no seu padrão de expressão génica: **luminal** (elevada expressão de receptores hormonais e genes associados), **HER2** (elevada expressão de HER2), **basal** (elevada expressão de genes de células epiteliais basais, baixa expressão de receptores hormonais e HER2) e **normal breast-like** (hoje em dia pensa-se que corresponde a um grupo mal definido, cujo padrão de expressão génica poderá ser um artefacto, relacionado com o facto das amostras terem apresentado contaminação por tecido não-tumoral - erro de amostragem ou amostras com baixa celularidade tumoral).

Posteriormente foi posta em evidência a heterogeneidade do grupo basal com carcinomas de prognóstico variado tendo sido subdivididos em *basal-like 1*, *basal-like 2*, luminal com RA (receptores de androgénio), *claudin-low*, *mesenchymal-like* e *immunomodulatory*.

## AVALIAÇÃO IMUNOHISTOQUÍMICA

- Receptor de estrogénio (RE): Utilizado para prever resposta à terapêutica hormonal e para subclassificação das neoplasias.
- Receptor de progesterona (RP): Utilizado para prever resposta à terapêutica hormonal e para subclassificação das neoplasias; a perda de expressão do RP está geralmente associada a pior prognóstico.
- HER2: Utilizado para prever resposta a terapêutica dirigida e para subclassificação das neoplasias.
- Ki-67 (MIB1): Identifica células em proliferação. A avaliação do índice proliferativo é efectuada contabilizando a expressão nuclear do Ki-67 nas células tumorais. Contudo, a reprodutibilidade desta avaliação é problemática. Geralmente é utilizado para decidir acerca da utilização de quimioterapia adjuvante. O Ki-67 pode ainda ser utilizado para distinguir as neoplasias luminais A (índice proliferativo baixo) de neoplasias luminais B (índice proliferativo elevado). As *guidelines* de St. Gallen 2015 recomendam o estabelecimento do *cut-off* do Ki-67 segundo a média do laboratório local.

Os subgrupos moleculares/intrínsecos podem ser definidos por aproximação através do estudo imunohistoquímico (RE, RP, HER2 e Ki-67). É de realçar que as maiores discrepâncias acontecem nos subtipos basal (carcinomas de tipo basal não são necessariamente tripos negativos) e enriquecido em HER2.

- Luminal A: RH positivo, HER2 negativo e baixo índice proliferativo (Ki-67).

- Luminal B: RH baixos, HER2 negativo e elevado índice proliferativo (Ki-67). Existem autores que incluem casos HER2 positivos.
- Her-2 +: HER2 positivo e RH negativos ou positivos.
- Triplo negativo: RH e HER2 negativos.

## Testes Multigenes de Avaliação Prognóstica / Preditiva

São vários os testes disponíveis comercialmente, baseados na expressão génica dos carcinomas, com o objectivo de avaliação prognóstica e preditiva de resposta à terapêutica.

- Assinaturas de primeira geração (relacionam-se com a proliferação tumoral e com as recidivas precoces):
  - **Oncotype DX<sup>®</sup>** avalia 21 genes e fornece um resultado entre 0 e 100 (Recurrence Score<sup>®</sup> - RS) que relaciona a probabilidade de recidiva da doença com a probabilidade do benefício de adicionar QT à terapêutica hormonal. O resultado diz respeito à probabilidade de recidiva sem tratamento (prognóstico) e à probabilidade de resposta à QT (preditivo). As mulheres com RS baixo (RS <18) têm menor risco de recidiva e, logo, menor benefício com a QT, relativamente a mulheres com RS elevado (RS >31). Pode ser utilizado em casos de neoplasias com RE positivos e gânglios negativos ou positivos (até 3 gânglios).
  - **Mammaprint<sup>®</sup>** avalia 70 genes e também se refere à probabilidade de recidiva sem tratamento (prognóstico) e à probabilidade de resposta à QT (preditivo). Os resultados são dados como baixo e alto risco (resultado binário). Pode ser utilizado em casos com as seguintes características: estágio I ou II, tamanho inferior a 5cm, RE positivo ou negativo e pNO ou pN1a (até três gânglios).
- Assinaturas de segunda geração (são preditivas tanto de recidivas precoces como de recidivas tardias):
  - **Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay<sup>®</sup>** (utilizado no IPO-Porto) é utilizado para classificar os carcinomas da mama nos vários subtipos moleculares intrínsecos e também como "assinatura prognóstica" (avalia o risco de recorrência tardia em neoplasias estágio I/II, RE positivas em mulheres pós-menopausa tratadas com tamoxifeno). Os resultados são reportados como risco de recorrência num score de 0 a 100 em que:
    - Carcinomas pNO são classificados como de baixo (0-40), intermédio (41-60) ou alto (61-100) risco;
    - Carcinomas pN+ são classificados como de baixo (0-15), intermédio (16-40) ou alto (41-100) risco. Este resultado permite auxiliar a decisão acerca da terapêutica adjuvante.

▪ **EndoPredict®** e **Breast Cancer Index®** são outros exemplos de testes de segunda geração.

Em conclusão, actualmente acredita-se que as classificações patológicas tradicionais e a classificação molecular são complementares e contribuem para uma melhor avaliação diagnóstica e prognóstica dos doentes. Tal reflecte-se na nova classificação TNM (AJCC 8ª edição) em que foi reconhecida a limitação do estadiamento anatómico tradicional baseado no tamanho do tumor, número de gânglios metastizados e metastização à distância, tendo sido proposto na nova edição um estadiamento prognóstico em que, para além do tamanho e número de gânglios metastizados, se integra o grau histológico, os resultados dos biomarcadores (RH e HER2) e os resultados de testes genéticos, quando disponíveis.

Subtipo intrínseco	Designação clinicopatológica alternativa	ER	PR	HER2	Ki67
<b>Luminal A</b>	Luminal A <i>like</i>	+	+	-	-
<b>Luminal B</b>	Luminal B <i>like</i> HER2-negativo	+	+/- <sup>a</sup>	-	+/- <sup>a</sup>
<b>Luminal B</b>	Luminal B <i>like</i> HER2-positivo	+	+/-	+	+/-
<b>Sobre-expressão de HER2</b>	HER2 positivo (não luminal)	-	-	+	+/-
<b>Tipo basal</b>	Triplo negativo	-	-	-	+/-

ER: Recetor de estrogénio; HER2: Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; Ki67: Antígeno Ki-67; PR: Recetor de progesterona; "+": Positivo ou elevado; "-": Negativo ou baixo; "+/-": Não obrigatório para a classificação (ver notas). <sup>a</sup> Para além da positividade de ER e negatividade de HER2, é obrigatória a existência de expressão baixa de PR ou Ki67 alto para definir Luminal B *like* HER2 negativo.

**Tabela 1 - Definições alternativas dos subtipos intrínsecos de carcinoma da mama de acordo com a reunião de consenso de StGallen 2015. Adaptado de Senkus, E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOnc 26 (s5): v8-v30, 2015**

## Bibliografia

- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; Sep 11; 98(19): 10869-10874.
- Parker JS, Mullins M, Cheang MCU et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. J Clin Oncol. 2009; 27(8): 1160-1167.
- Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res. 2010; 12(4): 207.
- Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. Breast Care (Basel). 2011;6(4):258-264.
- Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast (4th Edition, vol 4). Lyon, France: IARC Press; 2012.
- Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast (2nd edition). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. Ann Oncol. 2015; 26: 1533-1546.
- Lester SC, Hicks DG. Diagnostic Pathology: Breast (2nd edition). Elsevier Health Sciences; 2016.
- Al Sarakbi, W et al. "Breast Papillomas: Current Management with a Focus on a New Diagnostic and Therapeutic Modality" International Seminars in Surgical Oncology 3 (2006): 1. PMC. Web. 26 Sept. 2017.
- Molavi DW. The Practice of Surgical Pathology: A Beginner's Guide to the Diagnostic Process (2nd edition). Springer; 2018.



# Estadiamento

## - Biópsia com determinação patológica da histologia, grau e

Todos os doentes com cancro da mama devem ter um estágio clínico e, se possível, um estágio patológico.

### 4.1. Avaliação do estado geral

- História e Exame físico
- Estado de menopausa
- Hemograma completo, perfil hepático, função renal, fosfatase alcalina e cálcio
- Função cardíaca (nas doentes em que está planeada a realização de antraciclina e/ou trastuzumab)

### 4.2. Avaliação do tumor primário

- Mamografia e ecografia mamária bilateral
- Ressonância magnética da mama
  - A RM da mama está indicada em situações específicas:
    - Gânglios clinicamente positivos e cancro primário da mama oculto
    - Doença de Paget do mamilo sem identificação de primário da mama na mamografia, ecografia ou exame físico
    - Avaliação de resposta após quimioterapia neoadjuvante
    - Avaliação do potencial para cirurgia conservadora da mama
- Biópsia com determinação patológica da histologia, grau e
  - Recetores hormonais

- Os RH devem ser determinados em todas as amostras de CDIS e todas as amostras de cancro da mama invasor. São normalmente determinados por imunohistoquímica.
- Cancro da mama com pelos menos 1% de RH (estrogénio e/ou progesterona) devem ser considerados RH positivos.

- HER2

- Determinação recomendada para todos os cancros invasores diagnosticados e para a primeira recorrência sempre que possível.
- Pode ser avaliado pela medição do número de cópias do gene HER2 usando técnicas de hibridização *in situ* (FISH) ou por métodos complementares em que a quantificação de recetores da superfície celular é avaliada por imunohistoquímica (IHQ).
- HER2 positivo
  - imunohistoquímica: score de 3+. Se score 2+ o resultado será considerado equívoco e terá de ser confirmado por FISH. Mas é imperativo fazer sempre imunohistoquímica e em toda a membrana (nos FISH equívocos será necessário correlacionar com a IHQ, se possível do mesmo corte);
  - FISH: média de nº de cópias de HER2  $\geq 6$ ; média de nº de cópias de HER2  $\geq 4$  e  $< 6$  e IHQ score 3+; média de nº de cópias de HER2  $\geq 4$  e  $< 6$  e outro teste de hibridização *in situ* (com sonda dupla) de grupo 1 (positivo - razão HER2/CEP17  $\geq 2$  com uma média de cópias de HER2  $\geq 4$ ).

- Ki67

- Índice proliferativo

### 4.3. Avaliação de gânglios regionais

- Ecografia axilar
- Biópsia guiada por ecografia se lesões suspeitas

### 4.4. Avaliação de doença metastáticas

- Além do exame físico não estão recomendados outros testes, exceto se doença localmente avançada ou sintomas sugestivos de metástases (guidelines da ESMO).
- Cintigrafia óssea e TAC toraco-abdomino-pélvica - No estágio I-IIb só está indicado se sintomatologia sugestiva ou alterações analíticas. Indicados se estágio > IIIA (guidelines NCCN)
- PET-FDG - Útil em situações onde os exames de estadiamento *standard* são equívocos ou suspeitos, especialmente se doença localmente avançada ou metastática.

### 4.5. Sistema TNM - American Joint Committee on Cancer - AJCC 8ª ed.

- Alterações em relação à 7ª edição

- Existem 3 grupos de estadiamento:

- Grupo de estadiamento anatómico - baseado apenas na extensão anatómica do tumor pelo TNM
    - Grupo de estadiamento prognóstico clínico - inclui TNM, grau tumoral, HER2 e RH. (de acordo com AJCC 8th edition, este é o preferido meio de estadiamento para o tratamento dos doentes)
    - Grupo de estadiamento prognóstico patológico - dirigido aos pacientes cujo tratamento primário é cirúrgico (sem quimioterapia ou radioterapia prévias); baseia-se na informação clínica e imagiológica, dados de biomarcadores e achados da cirurgia e do tecido excisado.

- Definição de T

- carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é removido da categoria pTis. CLIS é tratado como se fosse uma entidade benigna (mas a variante pleomorfica pode ter um componente invasor) e é removido do estadiamento TNM
  - Tumores > 1mm e < 2 mm devem ser arredondados para 2 mm (focos  $\leq 1$  mm são classificados como T1mi)
  - o tamanho máximo do tumor é uma razoável estimativa do volume tumoral. Pequenos focos satélite microscópicos em redor do tumor primário não são adicionados ao tamanho máximo do tumor.
  - Tumores síncronos múltiplos devem ser identificados clinicamente e/ou histologicamente e a sua presença documentada como um (m) modificador da categoria T. o tamanho do tumor é considerado o maior foco de tumor invasor, o tamanho dos múltiplos focos não é adicionado.
  - Nódulos satélite na pele devem ser separados do tumor primário e macroscopicamente identificados para categorizar como T4b. Nódulos satélite na pele e derme identificados apenas microscopicamente e na ausência de ulceração ou edema da pele (pele em casca de laranja) não são classificados como T4b. Tais tumores são categorizados com base no tamanho do tumor.

- Definição de N

- a dimensão da área contendo vários ou múltiplos depósitos tumorais não é usada para categorizar o pN. O maior depósito tumoral contíguo é usado para o pN; depósitos tumorais adjacentes não são adicionados.
  - cNx não é uma categoria válida a menos que o nódulo tenha sido removido e não possa ser examinado por exame físico ou imagiologia.

Definição de M

- Todos os casos devem ser categorizados como cM0 ou cM1.

Classificação após tratamento neoadjuvante (ypTNM)

- a classificação de T é baseada no maior foco de tumor invasor residual. Fibrose relacionada com o tratamento adjacente ao carcinoma invasor residual não é incluída no T. Quando múltiplos focos de tumor invasor estão presentes, o (m) modificador deve ser incluído.
- o maior foco de tumor residual nos gânglios linfáticos é usado para categorizar o ypN. Fibrose relacionada com o tratamento não é incluída.
- definição de resposta completa patológica – qualquer carcinoma invasor residual detectado por patologia na mama ou gânglios linfáticos exclui a classificação de resposta completa. Se o tumor é classificado como M1 antes do tratamento neoadjuvante, o M1 mantém-se independentemente da resposta obtida.

Biomarcadores

- todos os carcinomas invasores devem ter determinado os recetores hormonais e o HER2.

Inclusão dos testes genéticos

- Oncotype Dx: pacientes com RH+, Her2-, N0; um score de Oncotype dx < 11, independentemente do T, devem ser colocados na mesma categoria prognóstica que os T1a-1b NO M0, estágio prognóstico I.
- Mammaprint: pacientes com RH+, Her2-, N0; um score do Mammaprint de baixo- risco, independentemente do T, devem ser colocados na mesma categoria prognóstica que os T1a-1b NO M0.
- EndoPredict: pacientes com RH+, Her2-, N0; um score do EndoPredict de baixo-risco, independentemente do T, devem ser colocados na mesma categoria prognóstica que os T1a-1b NO M0.
- PAM 50: pacientes com RH+, Her2-, N0; um score de risco de recorrência de baixo-risco, independentemente do T, devem ser colocados na mesma categoria prognóstica que os T1a-1b NO M0.

Sistema TNM – American Joint Committee on Cancer - AJCC 8ª ed.

TUMOR PRIMÁRIO (T)

<b>Tx</b>	Tumor primário não pode ser avaliado
<b>T0</b>	Sem evidência de tumor primário
<b>Tis (CDIS)</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
<b>Tis (Paget)</b>	Doença de Paget do mamilo SEM carcinoma invasor associado e/ou carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) no parênquima mamário adjacente. Carcinomas no parênquima mamário associados a doença de Paget são categorizados baseados no tamanho e características da doença parenquimatosa, embora a presença de doença de Paget deva ser realçada.
<b>T1</b>	Tumor ≤ 20 mm na sua maior dimensão
<b>T1mi</b>	Tumor ≤ 1 mm na sua maior dimensão
<b>T1a</b>	Tumor > 1 mm mas ≤ 5 mm na sua maior dimensão. (Arredondar qualquer medida entre 1.0-1.9 mm para 2 mm)
<b>T1b</b>	Tumor > 5 mm mas ≤ 10 mm na sua maior dimensão
<b>T1c</b>	Tumor > 10 mm mas ≤ 20 mm na sua maior dimensão
<b>T2</b>	Tumor > 20 mm mas ≤ 50 mm na sua maior dimensão
<b>T3</b>	Tumor > 50 mm na sua maior dimensão
<b>T4</b>	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele (ulceração ou nódulos cutâneos macroscópicos). Invasão da derme apenas não é qualificável como T4
<b>T4a</b>	Extensão à parede torácica <sup>1</sup> , invasão/aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão da parede torácica não é classificada como T4.
<b>T4b</b>	Ulçeração e/ou nódulos satélites macroscópicos ipsilaterais e/ou edema (incluindo casca de laranja) da pele, que não encontra os critérios de carcinoma inflamatório da mama
<b>T4c</b>	T4a + T4b
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatório (eritema ou edema difuso de ≥ 1/3 da mama)

GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS (N)

Clínica

<b>cNx</b>	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. previamente removidos)
<b>cN0</b>	Sem gânglios linfáticos regionais metastáticos (por imagem ou exame físico)
<b>cN1</b>	Metástases em gânglios linfáticos <i>Nível I e II</i> ipsilaterais móveis
<b>cN1mic<sup>1</sup></b>	Micrometástases (aproximadamente 200 células, > 0.2 mm, mas nenhum > 2 mm)
<b>cN2</b>	Metástases em gânglios linfáticos <i>Nível I e II</i> ipsilaterais que são clinicamente fixos ou em conglomerado; ou em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral na ausência de metástases ganglionares axilares.

<b>cN2a</b>	Metástases em gânglios axilares do <i>nível I e II</i> ipsilaterais fixos a outros (conglomerado) ou a outras estruturas.
<b>cN2b</b>	Metástases apenas nos gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral na <i>ausência</i> de metástases nos gânglios axilares.
<b>cN3</b>	- Metástases nos gânglios infraclaviculares ipsilaterais (nível III) com ou sem envolvimento dos gânglios do nível I e II; - Ou em gânglios da cadeia mamária interna ipsilaterais com metástases nos gânglios do nível I e II; - Ou metástases nos gânglios supraclaviculares ipsilaterais com ou sem envolvimento dos gânglios da cadeia mamária interna ou axilares
<b>cN3a</b>	Metástases em gânglios infraclaviculares ipsilaterais
<b>cN3b</b>	Metástases em gânglios da cadeia mamária interna e axilares ipsilaterais
<b>cN3c</b>	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais
<b>Patológico (PN)</b>	
Os sufixos (sn) e (f) devem ser acrescentados à categoria N para a confirmação metástases por Biopsia de gânglio sentinela ou aspiração/biopsia por agulha fina respetivamente, sem mais resseção ganglionar	
<b>pNx</b>	Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. foram previamente removidos cirurgicamente ou não documentados no exame físico) - raramente usada
<b>pNO</b>	Sem metástases identificadas ou apenas células tumorais isoladas NOTA: Agregados de células tumorais isoladas são definidos como pequenos agregados de células não maiores que 0,2 mm, ou células tumorais únicas; que podem ser detetados por histologia ou imunohistoquímica.
<b>pNO (i+)</b>	Apenas células tumorais isoladas (agregados de células malignas $\leq$ 0,2 mm) nos gânglios regionais
<b>pNO (mol+)</b>	Avaliação molecular positiva (RT-PCR), sem células tumorais isoladas detetadas
<b>pN1</b>	Micrometástases; ou metástases em 1-3 gânglios axilares; e/ou clinicamente negativas micrometástases nos gânglios da cadeia mamária interna ou macrometástases detetadas por BGS
<b>pN1mi</b>	Micrometástases (aproximadamente 200 células, $>0,2$ mas $\leq 2$ mm)
<b>pN1a</b>	Metástases em 1-3 gânglios axilares, pelo menos 1 metástase $> 2.0$ mm
<b>pN1b</b>	Metástases em gânglios sentinela da cadeia mamária interna, excluindo células tumorais isoladas
<b>pN1c</b>	pN1a e pN1b combinadas
<b>pN2</b>	Metástases em 4-9 gânglios axilares; ou gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral positivos por imagiologia na ausência de metástases nos gânglios axilares.
<b>pN2a</b>	Metástases em 4-9 gânglios axilares (pelo menos um depósito tumoral $>2.0$ mm)

<b>pN2b</b>	Metástases em <i>cl clinicamente detetados</i> gânglios da cadeia mamária interna com ou sem confirmação microscópica; com gânglios axilares patologicamente negativos.
<b>pN3</b>	Metástases em - $\geq 10$ gânglios axilares; - Ou nos gânglios infraclaviculares ( <i>Nível III axilar</i> ); - Ou gânglios na cadeia mamária interna positivos por imagiologia na presença de um ou mais gânglios axilares nível I ou II positivos - $> 3$ gânglios axilares e micro ou macrometástases por biopsia de gânglio sentinela em gânglios da cadeia mamária interna ipsilateral clinicamente negativos; - Ou em gânglios supraclaviculares ipsilaterais
<b>pN3a</b>	Metástases em $\geq 10$ gânglios axilares (pelo menos um depósito tumoral $> 2.0$ mm); ou metástases nos gânglios infraclaviculares ( <i>Nível III axilar</i> )
<b>pN3b</b>	pN1a ou pN2a na presença de cN2b (gânglios na cadeia mamária interna positivos por imagiologia) ou pN2a na presença de pN1b
<b>pN3c</b>	Metástases em gânglios supraclaviculares ipsilaterais

#### METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)

<b>M0</b>	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância.
<b>cM0 (i+)</b>	Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância, na presença de células tumorais ou depositos $< 0.2$ mm detetado microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue circulante, medula óssea ou tecido ganglionar não regional num paciente sem sinais ou sintomas de metástases
<b>M1</b>	Metástases à distância detetadas por meio clínico ou radiológico (cM) e/ou provadas histologicamente maiores que 0,2 mm (pM)

IMQ - Imunohistoquímica; RT-PCR - reverse transcriptase-polymerase chain reaction; BGS - biópsia do gânglio sentinela  
<sup>1</sup>p parede torácica inclui - costelas, músculos intercostais, músculo serrato anterior, mas não músculos peitorais.

<sup>2</sup>carcinoma inflamatório - entidade clinico-patológica caracterizada por eritema difuso e edema (pele em casca de laranja) envolvendo aproximadamente  $\geq 1/3$  da pele da mama. O diagnóstico é primariamente clínico. Na imagiologia pode ser ou não detectada uma massa e p espessamento característico da pele. O achado patológico de tumor nos linfáticos da derme não é necessário para o diagnóstico de carcinoma inflamatório. Embolos tumorais nos linfáticos da derme sem alterações clínicas na pele devem ser classificados de acordo com o tamanho do tumor. Carcinomas da mama localmente avançados invadindo directamente a derme ou ulcerando a pele, sem alterações clínicas na pele não classificam um carcinoma inflamatório.

<sup>3</sup>raramente usado mas pode ser apropriado em casos onde a biópsia do ganglio sentinela é realizada antes da resseção tumoral.

**Tabela 2 - Sistema TNM de acordo com a American Joint Committee on Cancer (AJCC - 8ª edição)**

Estádio Anatómico			
<b>Estádio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estádio IA</b>	T1	N0	M0
<b>Estádio IB</b>	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
<b>Estádio IIA</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estádio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estádio IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
<b>Estádio IIIB</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>Estádio IIIC</b>	Qualquer T	N3	M0
<b>Estádio IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Notas  
 - T1 inclui T1mi  
 - T0 e T1 com micrometástases ganglionares são excluídos do estágio IIA e são classificados no IB  
 - M0 inclui M0 (M0i+)  
 - A designação de pM0 não é válida, qualquer M0 é clínico.  
 - Estádio pode ser alterado se imagiologia pós-cirúrgica revela a presença de metástases à distância, desde que os estudos sejam realizados dentro de 4 meses do diagnóstico na ausência de progressão da doença e o paciente não tenha realizado tratamento neoadjuvante.

**Tabela 3 - Estádios no cancro da mama**

Estádio Prognóstico							
ESTADIO	T	N	M	GRAU	HER2	RE	RP
<b>Estádio 0</b>	Tis	N0	M0	1-3	qualquer	qualquer	qualquer
<b>Estádio IA</b>	T1	N0	M0	1	+	qualquer	qualquer
<b>Estádio IA</b>	T1	N0	M0	1-2	-	+	+
<b>Estádio IA</b>	T1	N0	M0	2	+	+	+
<b>Estádio IA</b>	T1	N0	M0	3	+	+	qualquer
<b>Estádio IA</b>	T0-1	N1mi	M0	1	+	qualquer	qualquer
<b>Estádio IA</b>	T0-1	N1mi	M0	1-2	-	+	+
<b>Estádio IA</b>	T0-1	N1mi	M0	2	+	+	+
<b>Estádio IA</b>	T0-1	N1mi	M0	3	+	+	qualquer

### Testes Genéticos

<b>Estádio IA</b>	T1-2	N0	M0	1-3	-	+	qualquer
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	1	-	+	-
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	1	-	-	+
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	2	+	+	-
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	2	+	-	qualquer
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	2	-	-	+
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IB</b>	T1	N0	M0	3	-	+	+
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	1	-	+	-
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	1	-	-	+
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	2	+	+	-
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	2	+	-	qualquer
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	2	-	-	+
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IB</b>	T0-1	N1mi	M0	3	-	+	+
<b>Estádio IB</b>	T2	N0	M0	1-3	+	+	+
<b>Estádio IB</b>	T2	N0	M0	1-2	-	+	+
<b>Estádio IB</b>	T1	N1	M0	1-3	+	+	+
<b>Estádio IB</b>	T1	N1	M0	1-2	-	+	+
<b>Estádio IB</b>	T2	N1	M0	1	-	+	+
<b>Estádio IB</b>	T2	N1	M0	2	+	+	+
<b>Estádio IB</b>	T0-2	N2	M0	1-2	+	+	+
<b>Estádio IB</b>	T3	N1-2	M0	1	+	+	+
<b>Estádio IB</b>	T3	N1-2	M0	2	+	+	+
<b>Estádio IIA</b>	T1	N0	M0	1	-	-	-
<b>Estádio IIA</b>	T1	N0	M0	2	-	-	-
<b>Estádio IIA</b>	T1	N0	M0	3	-	+	-
<b>Estádio IIA</b>	T1	N0	M0	3	-	-	+

<b>Estádio IIA</b>	T1	N0	MO	3	-	-	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1mi	MO	1	-	-	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1mi	MO	2	-	-	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1mi	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1mi	MO	3	-	-	+
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1mi	MO	3	-	-	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1	MO	1	+	+	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1	MO	1-2	+	-	qualquer
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1	MO	1	-	-	+
<b>Estádio IIA</b>	T0-1	N1	MO	3	-	+	+
<b>Estádio IIA</b>	T2	N0	MO	1	+	+	-
<b>Estádio IIA</b>	T2	N0	MO	1-2	+	-	qualquer
<b>Estádio IIA</b>	T2	N0	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIA</b>	T2	N0	MO	1	-	-	+
<b>Estádio IIA</b>	T2	N0	MO	3	-	+	+
<b>Estádio IIA</b>	T0-2	N2	MO	1	-	+	+
<b>Estádio IIA</b>	T3	N1-2	MO	1	-	+	+
<b>Estádio IIB</b>	T0-1	N1	MO	1	-	-	-
<b>Estádio IIB</b>	T0-1	N0	MO	2	+	+	-
<b>Estádio IIB</b>	T0-1	N1	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIB</b>	T0-1	N1	MO	2	-	-	+
<b>Estádio IIB</b>	T0-1	N1	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIB</b>	T0-1	N1	MO	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IIB</b>	T2	N0	MO	1	-	-	-
<b>Estádio IIB</b>	T2	N0	MO	2	+	+	-
<b>Estádio IIB</b>	T2	N0	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIB</b>	T2	N0	MO	2	-	-	+
<b>Estádio IIB</b>	T2	N0	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIB</b>	T2	N0	MO	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IIB</b>	T2	N1	MO	1	+	qualquer	qualquer
<b>Estádio IIB</b>	T2	N1	MO	1	-	-	+
<b>Estádio IIB</b>	T0-2	N2	MO	2	-	+	+
<b>Estádio IIB</b>	T0-2	N2	MO	3	+	+	+
<b>Estádio IIB</b>	T3	N1-2	MO	2	-	+	+
<b>Estádio IIB</b>	T3	N1-2	MO	3	+	+	+
<b>Estádio IIIA</b>	T0-1	N1	MO	2	-	-	-
<b>Estádio IIIA</b>	T0-1	N1	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T0-1	N1	MO	3	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N0	MO	2	-	-	-
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N0	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N0	MO	3	-	-	qualquer

<b>Estádio IIIA</b>	T2	N1	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N1	MO	2	+	-	-
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N1	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N1	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T2	N1	MO	3	+	-	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N0	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N0	MO	2	+	-	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N0	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N0	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N0	MO	3	+	-	-
<b>Estádio IIIA</b>	T0-2	N2	MO	1	+	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T0-2	N2	MO	1	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIA</b>	T0-2	N2	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T0-2	N2	MO	1	-	-	+
<b>Estádio IIIA</b>	T0-2	N2	MO	2	+	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T0-2	N2	MO	2	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N1-2	MO	1	+	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N1-2	MO	1	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N1-2	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N1-2	MO	1	-	-	+
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N1-2	MO	2	+	+	-
<b>Estádio IIIA</b>	T3	N1-2	MO	2	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIA</b>	T4	N0-2	MO	1	-	+	+
<b>Estádio IIIA</b>	qualquer	N3	MO	1	-	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	T2	N1	MO	1-2	-	-	-
<b>Estádio IIIB</b>	T2	N1	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N0	MO	1-2	-	-	-
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N0	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIIB</b>	T0-2	N2	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIIB</b>	T0-2	N2	MO	2	-	-	+
<b>Estádio IIIB</b>	T0-2	N2	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIIB</b>	T0-2	N2	MO	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIB</b>	T0-2	N2	MO	3	-	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N1-2	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N1-2	MO	2	-	-	+
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N1-2	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N1-2	MO	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIB</b>	T3	N1-2	MO	3	-	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	T4	N0-2	MO	1	+	qualquer	qualquer
<b>Estádio IIIB</b>	T4	N0-2	MO	2	+	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	T4	N0-2	MO	2	-	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	T4	N0-2	MO	3	+	+	+



# 5.

## Cancro da mama inicial/ localizado

<b>Estádio IIIB</b>	qualquer	N3	MO	1	+	qualquer	qualquer
<b>Estádio IIIB</b>	qualquer	N3	MO	2	+	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	qualquer	N3	MO	2	-	+	+
<b>Estádio IIIB</b>	qualquer	N3	MO	3	+	+	+
<b>Estádio IIIC</b>	T2	N1	MO	3	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T3	N0	MO	3	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T0-2	N2	MO	2	-	-	-
<b>Estádio IIIC</b>	T0-2	N2	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	T0-2	N2	MO	3	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T3	N1-2	MO	2	-	-	-
<b>Estádio IIIC</b>	T3	N1-2	MO	3	-	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	T3	N1-2	MO	3	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	1	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	2	+	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	2	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	2	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	T4	N0-2	MO	3	-	qualquer	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	1	-	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	1	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	2	+	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	2	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	2	-	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	2	-	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	3	+	+	-
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	3	+	-	qualquer
<b>Estádio IIIC</b>	qualquer T	N3	MO	3	-	qualquer	qualquer
<b>Estádio IV</b>	qualquer T	qualquer N	M1	1-3	qualquer	qualquer	qualquer

Os casos HER2 equivoco por IHQ e FISH devem entrar na categoria HER2 negativo.

### Bibliografia

1. Amin MB et al; AJCC Vancer Staging Manual, 8th edition; Springer.
2. NCCN Guidelines; Breast Cancer; Version2.2017.
3. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, 2015.
4. Giuliano AE et al; Breast Cancer—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual; Ca Cancer J CLIN 2017; 00:00-00; March/April 2017.

### 5.1. Quimioterapia adjuvante

A QT adjuvante reduz o risco de recidiva, a mortalidade por cancro de mama e a mortalidade global. A escolha da QT deve considerar o subtipo de cancro de mama e o risco individual de recidiva.

Uma meta-análise de 2012 demonstrou que esquemas com antraciclinas são pelo menos tão eficazes do que o esquema padrão histórico, o CMF. A adição de taxanos a esquemas de antraciclinas levou a uma melhoria dos resultados.

O estudo ECOG E1199 comparou em mulheres com cancro de mama estágio II e III, em contexto adjuvante e após 4 ciclos de AC (doxorubicina e ciclofosfamida), docetaxel com paclitaxel e a administração semanal com trissemanal. Os resultados revelaram benefício na sobrevivência livre de doença (SLD) para o paclitaxel semanal e docetaxel tri-semanal, pelo que estes regimes foram os adoptadas para cada um dos fármacos. Análise exploratória no subtipo triplo negativo revelou que o paclitaxel semanal é o melhor taxano, com impacto na sobrevivência global (SG).

O esquema FECx3-Dx3 mostrou superioridade face ao FECx6 (estudo PACS01) nas doentes com metastização axilar (N+). Nas doentes N0 o regime FECx6 não revelou benefício na SLD ou SG comparativamente ao ACx4 e com pior perfil de toxicidade (estudo NSABP B-36). A dose padrão de docetaxel é 100mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas, estando recomendada profilaxia primária com G-CSF. Apesar de não haver estudos em adjuvância com Docetaxel na dose 75mg/m<sup>2</sup>, em contexto paliativo essa dose mostrou igual eficácia com melhor perfil de toxicidade, sendo por isso frequentemente utilizada em contexto adjuvante.

A eficácia da quimioterapia à base de taxanos, sem antraciclinas, tem sido avaliada. O estudo US9735 comparou 4 ciclos do esquema TC (docetaxel e ciclofosfamida) com o AC, tendo o primeiro demonstrado superioridade na SLD e SG à custa de maior taxa de neutropenia febril, mas menos anemia e segundas neoplasias hematológicas. Mais recentemente, uma meta-

análise que comparou vários esquemas de antraciclinas e taxanos com 6 ciclos de TC mostrou um aumento do risco de recidiva com a omissão das antraciclinas na amostra global, mas esse benefício não foi observado em doentes com tumores RH positivos sem envolvimento ganglionar.

A utilização do carboplatino no cancro da mama, que mostrou benefício em contexto neoadjuvante ao aumentar a taxa de resposta patológica completa no subtipo triplo negativo, não tem ainda papel estabelecido em adjuvância, à exceção da doença HER2 positiva, como será exposto adiante.

Esquemas de densidade de dose (*dose dense* - intervalo mais curto entre ciclos de quimioterapia com a mesma dose com suporte G-CSF) parecem ser mais eficazes do que os esquemas tradicionais. Uma meta-análise recente incluiu dados de sete ensaios clínicos e mais de 10000 mulheres, tendo demonstrado que esquemas *dose dense* reduziram o risco de recidiva em 17% e o risco de morte em 14%. Mostraram ainda que o risco de morte não relacionado com cancro de mama não foi diferente, atestando à segurança destes regimes.

A NCCN recomenda neste contexto os regimes AC *dose dense* - paclitaxel semanal, AC-paclitaxel *dose dense* e o TC.

O estudo CREATE-X avaliou o benefício potencial da capecitabina adjuvante por 8 ciclos numa população de doentes asiáticas com cancro de mama HER2 negativo sem resposta patológica completa à QT neoadjuvante. O subgrupo de doentes com perfil triplo negativo (30% das doentes) beneficiam desta abordagem, com impacto na SG de 8% aos 5 anos. As doentes com tumores com RH positivos apresentaram um benefício muito modesto, com aumento da SLD e SG de 3%. De salientar que o esquema de QT neoadjuvante não incluiu sais de platina.

Na doença HER2 positiva o trastuzumab deve ser sempre considerado se tumor com dimensão superior ou igual a 5mm. Nos raros casos de HER2 equívoco (após amplificação genómica e repetição da análise noutra amostra ou na peça operatória) e apesar destes casos não terem sido integrados nos estudos prospectivos, tendo em conta o potencial benefício e segundo as guidelines da ASCO, o trastuzumab pode ser considerado.

Na doença HER2 positiva os esquemas de eleição combinam antraciclinas com taxanos, estando indicado o início de trastuzumab concomitantemente com o taxano. São exemplos de esquemas possíveis o AC-TH e o FEC-DH. Esquemas sem antraciclinas podem ser utilizados em doentes selecionadas. O TCH (carboplatina, docetaxel e trastuzumab), não mostrou piores resultados quando comparado com o AC-TH, tendo sido melhor tolerado. Numa amostra de doentes com tumores predominantemente NO e com menos de 2cm - embora o ensaio permitisse inclusão até aos 3 cm - , o paclitaxel semanal com trastuzumab demonstrou bons resultados e pode ser considerado.

Recentemente foram apresentados os resultados do ensaio de fase III APHINITY (QT com Trastuzumab +/-Pertuzumab em adjuvância) com um benefício absoluto de 1% para o ramo do pertuzumab. Na análise de subgrupos verificou-se que o subgrupo de alto risco (N+) apresentou

um benefício absoluto de 2% aos 3 anos. O ensaio ExteNET mostrou uma diminuição do risco de recidiva apenas em doentes com tumores RH-positivos com a utilização de neratinib durante 1 ano após término de trastuzumab. São aguardados os resultados da sobrevivência global. Tendo em conta os custos, toxicidades e benefício marginal, não consideramos o pertuzumab ou o neratinib standards no tratamento adjuvante da doença HER2.

É importante sublinhar que não deve ser utilizada concomitantemente à QT a hormonoterapia ou radioterapia adjuvantes. Estes tratamentos devem seguir-se após término da QT, respeitando um período de sensivelmente 3 semanas.

Na avaliação da indicação para quimioterapia adjuvante é importante considerar o risco de recidiva, o estado clínico da doente e a biologia tumoral. O benefício relativo da QT parece ser independente da idade, embora a evidência seja escassa nas doentes com mais de 70 anos. Neste contexto existem várias ferramentas que podem ser úteis, como o [Adjuvant! Online](#), que estima a SLD e a SG a 10 anos considerando múltiplos factores (não o HER2) e o [Predict](#), que estima a SG a 5 e 10 anos e benefício de tratamentos adjuvantes. Entra em linha de conta com o tamanho, número de gânglios envolvidos, receptores hormonais, HER2 e Ki67. Estão disponíveis vários testes genéticos (ver capítulo "Classificação histológica") que podem ajudar a estimar o risco de recidiva e benefício com terapêutica adjuvante. O teste genético mais estudado é o teste *Oncotype DX*, que avalia 21 genes, e foi validado sobretudo em mulheres sem envolvimento ganglionar. No estudo TAILORx, em mulheres com tumores com expressão de recetores hormonais, NO, com um score prognóstico pelo *Oncotype DX* intermédio (11-25), a adição de quimioterapia adjuvante à hormonoterapia não mostrou vantagem, exceto em mulheres com menos de 50 anos.

Atualmente no IPO-Porto está disponível o PROSIGNA®, de acordo com critérios protocolados. Este teste determina um score prognóstico e o subtipo intrínseco do tumor. Para se considerar a realização do teste a doente tem de apresentar todos os critérios gerais e um ou dois critérios de risco. Estão estabelecidos critérios de exclusão para realizar o teste por serem considerados doentes de alto risco (Ki67 > 30%, grau 3, RE ≤ 10% ou a existência de ≥ 3 critérios de risco).

Critérios gerais	Critérios de risco
<b>Cirurgia completa</b>	<b>Grau 2</b>
<b>RH positivos e HER2 negativo</b>	<b>Ki67 intermédio (14 a 30%)</b>
<b>Tumor &gt;10mm e &lt;30mm</b>	<b>RP negativos ou &lt;20%</b>
<b>pNO, pN1mi ou pN1</b>	<b>RE &gt; 10 e ≤ 50%</b>

Todas as principais *guidelines* internacionais e documentos de consenso (NCCN, ESMO e StGallen) enfatizam a importância da estimativa do risco absoluto de recidiva e da tolerância à toxicidade na ponderação do melhor tratamento adjuvante. Para esta avaliação é importante considerar características da doente e do tumor como a idade, o tipo histológico, o estadiamento, o grau histológico, a invasão linfo-vascular, o Ki67, o nível de expressão de recetores hormonais, a expressão de HER2 e o resultado de testes moleculares de prognóstico

como o PROSIGNA®. Há consenso na indicação para quimioterapia em tumores com recetores hormonais negativos ou HER2 positivo com mais de 1cm, tumores luminais com mais de 3cm e todos os tumores N+ (exceto tumores com biologia *luminal A-like* com 1-3 gânglios envolvidos, nos quais a utilização de testes moleculares de prognóstico podem identificar subgrupos de doentes de muito bom prognóstico sem quimioterapia adjuvante). Da mesma forma, é consensual que tumores com menos de 5mm ou tumores com expressão de recetores hormonais inferiores a 1cm e HER 2 negativos sem envolvimento ganglionar não beneficiam com quimioterapia adjuvante. Tumores <1cm têm pior prognóstico se apresentarem sobre-expressão de HER2 e devem ser avaliados caso a caso. Nestas doentes pode ser ponderada a utilização de um esquema com boa tolerância como o paclitaxel semanal com trastuzumab.

#### AC-paclitaxel dose densa

Observações: TODOS os ciclos com suporte G-CSF

<b>Doxorrubicina</b>	60 mg/m <sup>2</sup> D1	q14 dias	Ciclos 1-4
<b>Ciclofosfamida</b>	600 mg/m <sup>2</sup> D1	q14 dias	Ciclos 1-4
<b>Paclitaxel</b>	175 mg/m <sup>2</sup> D1	q14 dias	Ciclos 5-8
<b>Ou paclitaxel</b>	80 mg/m <sup>2</sup> D1	q7 dias	Ciclos 5-8

O paclitaxel semanal 80mg/m<sup>2</sup> é melhor tolerado e não obriga a suporte de G-CSF.

#### AC-D

<b>Docetaxel</b>	100 mg/m <sup>2</sup> D1	q21 dias	Ciclos 5-8
------------------	--------------------------	----------	------------

#### FECx3-Dx3

<b>5-FU</b>	500 mg/m <sup>2</sup>	q21 dias	Ciclos 1-4
<b>Epirrubicina</b>	100 mg/m <sup>2</sup>	q21 dias	Ciclos 1-4
<b>Ciclofosfamida</b>	500 mg/m <sup>2</sup> D1	q21 dias	Ciclos 1-4
<b>Docetaxel</b>	100 mg/m <sup>2</sup> *	q21 dias	Ciclos 5-8

\*Apesar de não haver estudos em adjuvância com Docetaxel na dose 75mg/m<sup>2</sup>, em contexto paliativo essa dose mostrou igual eficácia com melhor perfil de toxicidade, podendo por isso ser considerada. Todos os ciclos de AC com Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> obrigam a suporte G-CSF. Se usar o Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> não necessita de G-CSF.

#### Paclitaxel+trastuzumab

<b>Paclitaxel</b>	80 mg/m <sup>2</sup> D1	q7 dias	Ciclos 1-12
<b>Trastuzumab</b>	4 mg/kg D1	q7 dias e ao fim de 12 ciclos passa para 3/3 semanas	Durante 1 ano

#### TCx4 (ou x6)

<b>Docetaxel</b>	75 mg/m <sup>2</sup> D1	q21 dias	Ciclos 1-4
------------------	-------------------------	----------	------------

<b>Ciclofosfamida</b>	600 mg/m <sup>2</sup> D1	q21 dias	Ciclos 1-4
-----------------------	--------------------------	----------	------------

Pré-medicação para docetaxel: Prednisolona 50 mg na véspera à noite, 50 mg ao pequeno-almoço, 50mg 30-60 min antes do tratamento, 50 mg à noite no dia do tratamento, 50+50 mg no dia seguinte (manhã e noite). Medir a FEV antes de iniciar.

#### CMF (modificado)\*

<b>Ciclofosfamida</b>	600mg/m <sup>2</sup> D1	q28 dias	Ciclos 1-6
<b>Metotrexato</b>	40 mg/m <sup>2</sup> D1	q28 dias	Ciclos 1-6
<b>5-FU</b>	600mg/m <sup>2</sup> D1	q28 dias	Ciclos 1-6

\* CMF 'clássico' ou esquema de Bonadonna: Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> PO d1-14; Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> D1+D8; 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> D1+D8.

Tabela 4 - Esquemas de quimioterapia adjuvante

#### Bibliografia

- Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jr, Jacobs SA, Robert NJ, Hopkins JO, O'Shaughnessy JA, Dang CT et al: Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-1/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol 2017, 35(23):2647-2655.
- Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003, 21(8):1431-1439.
- Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Davies C, et al. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug. SABCS. 2017;GS1-01.
- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, Pippin JE, Bordelon JH, Kirby RL, Sandbach J et al: Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009, 27(8):1177-1183.
- Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH et al: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017, 18(12):1688-1700.
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB et al: Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. The New England journal of medicine 2017, 376(22):2147-2159.
- Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulie P, Eichler F et al: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006, 24(36):5664-5671.
- Samuel JA, Wilson JW, Bandos H, Elledge RM, Robidoux A, Fehrenbacher L, Ward PJ, Polikoff J, Brufsky AM, Provencher L et al: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer [abstract]. Proceedings of the Thirty-Seventh Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium: 2014 Dec 9-13 Cancer Res 2015 2015, 75(9 Suppl).
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M et al: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine 2011, 365(14):1273-1283.
- Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr, Wood WC, Davidson NE: Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2015, 33(21):2353-2360.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2018;379:111-21.
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I et al: Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. The New England journal of medicine 2015, 372(2):134-141.

## 5.2. Hormonoterapia adjuvante

A hormonoterapia (HT) adjuvante está indicada no tratamento do carcinoma da mama com expressão de recetores de estrogénio e/ou progesterona em pelo menos 1% das células, definida por estudo imunocitoquímico em amostra de core biopsy ou peça operatória. Entre 60 a 75% das mulheres com carcinoma da mama apresentam positividade para recetores de estrogénio e 65% apresentam também positividade para recetores de progesterona.

As opções terapêuticas incluem os modulares seletivos dos recetores de estrogénio (Tamoxifeno 20mg/dia) e os Inibidores da Aromatase (IA) do tipo esteróide (Exemestano 25mg/dia) e não esteróide (Anastrozol 1mg/dia, Letrozol 2.5mg/dia).

A escolha do tratamento entra em linha de conta com o *status* hormonal, perfil de toxicidade dos fármacos, co-morbilidades (nomeadamente osteoporose, patologia cardiovascular e antecedentes de trombose) e as preferências da doente. É por isso essencial começar por definir o *status* hormonal, conhecendo os critérios de menopausa.

### Critérios de menopausa (NCCN Breast Cancer Guidelines)

- Ooforectomia bilateral prévia
- Idade  $\geq 60$  anos
- Idade  $< 60$  anos e amenorreia com pelo menos 12 meses de duração na ausência de quimioterapia (QT), tamoxifeno ou supressão ovárica
- Em doentes sob tamoxifeno e idade  $< 60$  anos, os valores de FSH e Estradiol devem ser compatíveis com pós-menopausa

O benefício da HT adjuvante consiste no aumento da sobrevivência livre de doença e sobrevivência global, redução da mortalidade específica por carcinoma da mama e do risco de carcinoma da mama contralateral. A HT adjuvante reduz o risco de recidiva em cerca de 40% e o risco de morte em 30%.

### Recomendações

- Mulheres pré e peri-menopausicas
  1. 5 a 10 anos de Tamoxifeno
  2. Após os 5 anos de Tamoxifeno e de acordo com a tolerância da doente e risco de recidiva, devem receber HT de acordo com o *status* hormonal

2.1 Se o *status* hormonal não é conhecido ou não é possível determinar, ou se a mulher se mantém em pré ou peri-menopausa, deve continuar com Tamoxifeno até aos 10 anos de tratamento, com uma redução acrescida do risco de recidiva em 4% (Estudo ATLAS).

2.2 Se é pós-menopausica, deve ser dada a escolha de prolongar HT com Tamoxifeno mais 5 anos ou com IA por 5 anos.

3. No caso de contra-indicação ao Tamoxifeno, a doente deve receber IA com análogo-LHRH

#### • Mulheres pós-menopausicas

1. IA por 5 anos (atualmente não há dados suficientes para prolongar o IA até aos 10 anos, apesar de que em doentes que apresentem boa tolerância à terapêutica e consideradas de alto risco - N+, esta abordagem possa individualmente ser considerada).
2. Tamoxifeno durante 2 a 3 anos e switch para IA (Exemestano, Anastrozol) até 5 anos, para um total de 7 a 8 anos de duração máxima de HT.
3. Tamoxifeno durante 5 anos e switch para IA (Letrozol) para um total de 10 anos de HT.
4. Tamoxifeno por 10 anos.

#### • Mulheres pós-menopausicas e intolerantes ao tamoxifeno ou IA

1. Se iniciou IA e parou antes de completar 5 anos, deve iniciar Tamoxifeno até completar 5 anos de HT.
2. Se começou com Tamoxifeno e cumpriu 2 a 3 anos, deve continuar com IA até completar 7 a 8 anos de duração máxima de HT

#### • Supressão ovárica - mulheres pré-menopausicas

1. Mulheres com tumores estadio II e III que realizaram QT, devem receber supressão ovárica em adição à HT.
2. Mulheres com tumores de baixo risco, não consideradas para QT, não devem receber supressão ovárica.
3. A supressão ovárica, quando indicada, deve ser realizada por um período de 5 anos.
4. A supressão ovárica pode ser administrada em conjunto com Tamoxifeno ou IA;

4.1 De acordo com os estudos SOFT/TEXT a avaliação da sobrevivência livre de recorrência favoreceu a associação do IA à supressão ovárica em relação a Tamoxifeno e supressão ovárica, contudo não houve diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência global.

4.2 No estudo SOFT as doentes que mais beneficiaram da associação de supressão ovárica foram as doentes jovens que se mantiveram pré-menopausicas após a QT (avaliada pelos níveis de estradiol). Este subgrupo de doentes deve receber supressão ovárica.

Por fim, doentes sob Tamoxifeno tem risco acrescido de eventos tromboembólicos e hiperplasia endometrial, nomeadamente se fatores de risco (obesidade). A avaliação diagnóstica deve ser realizada nas doentes que apresentem sintomas associados a estas complicações. Estas doentes também devem ser avisadas que devem evitar fármacos que inibem o CYP2D6.

As doentes sob IA ou supressão ovárica tem risco acrescido de diminuição de massa óssea e osteoporose, razão pela qual devem receber concomitantemente cálcio e vitamina D3, bem como avaliação seriada por densitometria óssea.

### Bibliografia

1. NCCN Breast Cancer Guidelines, version 2.2016
2. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8-v30, 2015
3. Burstein H, Temin S, Anderson H, et al: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 32, 2014
4. Burstein H, Prestrud A, Seidenfeld J, et al: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:3784-3796, 2010
5. Burstein H, Lacchetti C, Anderson H, et al: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34, 2016
6. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381: 805-16, 2013
7. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 371:107-118, 2014



## Cancro da mama localmente avançado (e inflamatório)

### 6.1. Quimioterapia neoadjuvante

A terapêutica neoadjuvante, também designada de primária ou pré-operatória, diz respeito ao tratamento realizado antes da cirurgia definitiva para o carcinoma da mama. As opções terapêuticas incluem a quimioterapia (QT), a hormonoterapia (HT), as terapêuticas alvo anti-HER2, bem como a terapêutica combinada de radio-quimioterapia.

Comparativamente à QT adjuvante, a QT neoadjuvante resulta em sobrevivência global semelhante, com redução do risco de realizar uma mastectomia radical modificada, contudo com um risco aumentado de recorrência locorregional. Esta terapêutica fornece informação prognóstica relevante; as doentes com resposta patológica completa (pCR), isto é, ausência de doença invasiva na mama e axila após o tratamento neoadjuvante (ypT0 ypN0 ou ypTis ypN0), têm melhor prognóstico relativamente às doentes com doença residual após a terapêutica.

### Indicações

- Doença inoperável: carcinoma da mama localmente avançado (estadio clínico IIIA-IIIIC), não candidatas a cirurgia *upfront* - Estratégia *downstaging*.
- Doença operável: doença localizada (estadio I ou II), em que se pretende cirurgia conservadora e tal não é possível por rácio dimensional tumor/mama elevado ou resultado estético previsível insatisfatório - Estratégia *downsizing*.

## Avaliação pré-tratamento

- Biópsia para diagnóstico histológico, com pesquisa de recetores de estrogénio (RE) e progesterona (RP) e sobre-expressão HER2.
- Estadiamento, para exclusão de doença metastática:
  - TC toraco-abdomino-pélvico;
  - Cintigrafia óssea;
  - PET-TC (nos casos em que os exames prévios são equívocos).
- Avaliação tumoral (T)
  - Tamanho (a ressonância magnética mamária é o exame de eleição para avaliar dimensão, presença de doença multicêntrica e invasão da parede torácica).
  - Marcação com clips radiopacos.
- Avaliação ganglionar (N)
  - Avaliação clínica + ecografia axilar (se exame clínico negativo).
  - Se adenopatia axilar palpável → Biópsia por citologia aspirativa para confirmação.

## Tratamento

### • HER2 negativo, RE+ e/ou RP+

As opções neste grupo são:

- QT que contenha taxano e antraciclina; os esquemas utilizados em regime adjuvante também mostraram atividade em neoadjuvância.
- Hormonoterapia.

### • Esquemas de QT neoadjuvante

- AC-D  
Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV q21d x 4 ciclos



Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> EV q21d x 4 ciclos

- Nos 4 ciclos de Docetaxel, pré-medicação com corticoide.
- Em caso de toxicidade grave, pode ser adiada QT durante um período máximo de 1 semana. Se toxicidade não resolvida nesse período, deve suspender QT e prosseguir para cirurgia imediata.

- AC-T dose dense  
Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV q14d x 4 ciclos



Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> EV q14d x 4 ciclos

- Suporte com G-CSF em todos os ciclos (D3 a D10).
- Neutrófilos ≥ 1000/μL e plaquetas ≥ 100 000/μL.
- Redução de dose em intervalos de 25%, de acordo com grau de toxicidade.

- AC-T dose dense - T semanal  
Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV q14d x 4 ciclos



Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> EV x 12 semanas

- Nos 4 ciclos de AC, com suporte de G-CSF.
- Neutrófilos ≥ 1000/μL e plaquetas ≥ 100 000/μL.
- Durante o paclitaxel semanal, os doentes que adiaram/omitiram tratamento, devem completar as 12 doses num período máximo de 15 semanas a contar desde o início do paclitaxel.
- Comparativamente com o esquema dose dense anterior (paclitaxel q14 dias), o esquema com paclitaxel semanal poderá ser melhor tolerado, sendo menos frequente a neuropatia, dor musculoesquelética e ocorrência de reação alérgica.

- TC (esquema sem antraciclina)  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV q21d x 4 ciclos

- Todos os ciclos com suporte de G-CSF.

### • HT neoadjuvante

- HT é uma opção em doentes pós-menopausicas com expressão de recetores hormonais, não candidatas a QT. A duração da HT deve ser no mínimo 3 a 4 meses, podendo estender até 6 meses ou mais. Preferência pelos inibidores da aromatase.

- Anastrozol 1 mg PO id
- Letrozol 2,5 mg PO id
- Exemestano 25 mg PO id

- Nas doentes pré-menopausicas, não existem estudos randomizados que sustentem a HT neoadjuvante.

Os carcinomas da mama triplo negativos e os HER2 positivos (em particular aqueles sem expressão de recetores hormonais) são os subgrupos com melhor resposta à terapêutica neoadjuvante, avaliada pela pCR e padrões evolutivos como a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global.

## Triplo negativo

### ❖ Esquema TC-AC (esquema ALLIANCE)

12 ciclos de Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> EV semanal + 4 ciclos de Carboplatina (AUC6) EV q3 semanas



4 ciclos de Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV + Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> EV q 2 semanas.  
Suporte com G-CSF.

NOTA: Nos 4 ciclos de AC, com suporte de G-CSF, durante 7 dias, a iniciar 48-72h após a QT.

A decisão de realizar profilaxia primária da Neutropenia Febril com fatores de crescimento mielóide (G-CSF e derivados) entra em linha de conta o esquema de QT utilizado e os fatores de risco para o desenvolvimento de NF (idade >65 anos, história prévia de QT ou RT, invasão medular, baixo performance status, comorbilidades como insuficiência renal ou hepática, infeção HIV, história prévia de NF). Dado o alto risco de NF com esquemas *dose-dense* a profilaxia primária da NF está recomendada. No estudo que levou à aprovação do esquema apresentado, as doentes realizaram os quatro ciclos de AC com suporte de G-CSF.

## HER2 positivo, com ou sem expressão de recetores hormonais

### ❖ AC-Docetaxel + Trastuzumab

4 ciclos de Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV D1 + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV D1 q21 dias



4 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> EV D1 q21 dias.

Em associação ao Docetaxel inicia Trastuzumab 4mg/Kg EV D1 1<sup>a</sup> semana, seguido de Trastuzumab 2mg/Kg semanal durante 11 semanas ou Trastuzumab 8mg/Kg EV D1 1<sup>a</sup> semana, seguido de Trastuzumab 6mg/Kg EV D1 q21 dias



Trastuzumab 6mg/Kg EV ou Trastuzumab 600mg SC q21 dias, até completar um ano de tratatamento com Trastuzumab

### ❖ AC-Paclitaxel + Trastuzumab

4 ciclos de Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV D1 + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV D1 q21 dias



12 ciclos de Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> EV semanal ou 175 mg/m<sup>2</sup> EV q 21 dias por 4 ciclos em concomitante com Trastuzumab 4 mg/kg (dose de carga) e posteriormente 2 mg/m<sup>2</sup> (dose de manutenção) semanalmente com cada dose de Paclitaxel



Trastuzumab 6mg/Kg EV ou Trastuzumab 600mg SC q21 dias, até completar um ano de tratatamento com Trastuzumab

### ❖ TCH

6 ciclos de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> EV D1 + Carboplatina AUC 6 EV D1 q 21 dias + Trastuzumab 4 mg/kg EV semana 1 e posteriormente 2 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 17 semanas ou Trastuzumab 8mg/Kg EV D1 1<sup>a</sup> semana, seguido de Trastuzumab 6mg/Kg EV D1 q21 dias



Trastuzumab 6mg/Kg EV ou Trastuzumab 600mg SC q21 dias, até completar um ano de tratamento com Trastuzumab

Este esquema pode ser apropriado para doentes com contra-indicação para a realização de antraciclinas.

### ❖ AC-Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

4 ciclos de Doxorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> EV D1 + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> EV D1 q21 dias



4 ciclos de Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> EV D1 q21 dias.

Em associação ao Docetaxel inicia Trastuzumab 8mg/Kg EV D1 1<sup>a</sup> semana, seguido de Trastuzumab 6mg/Kg EV D1 q21 dias + Pertuzumab 840mg EV D1 1<sup>a</sup> semana seguido de 420mg EV. No total faz 4 ciclos de duplo bloqueio.



Trastuzumab 6mg/Kg EV ou Trastuzumab 600mg SC q21 dias, até completar um ano de tratatamento com Trastuzumab.

### ❖ FEC-D + Trastuzumab + Pertuzumab

3 ciclos de FEC (500 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 600 mg/m<sup>2</sup>) e 3 ciclos de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>

**Docetaxel/Carboplatina + Trastuzumab + Pertuzumab**

6 ciclos de Carboplatina (AUC6) e Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> associados a Trastuzumab (dose de indução 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg em manutenção) e Pertuzumab (dose de indução de 840mg seguido de 420 mg em manutenção).

Os ensaios Neosphere e Tryphaena demonstram o benefício da utilização de Pertuzumab em contexto neoadjuvante, na taxa de pCR e na segurança cardíaca.

As doentes tratadas com duplo bloqueio anti-HER2 e QT apresentaram maior taxa de pCR comparativamente às doentes tratadas com QT e Trastuzumab. A incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi também maior no grupo de doentes tratadas com duplo bloqueio.

**Avaliação clínica durante o tratamento**

**Objetivo:** avaliar resposta e garantir a não progressão

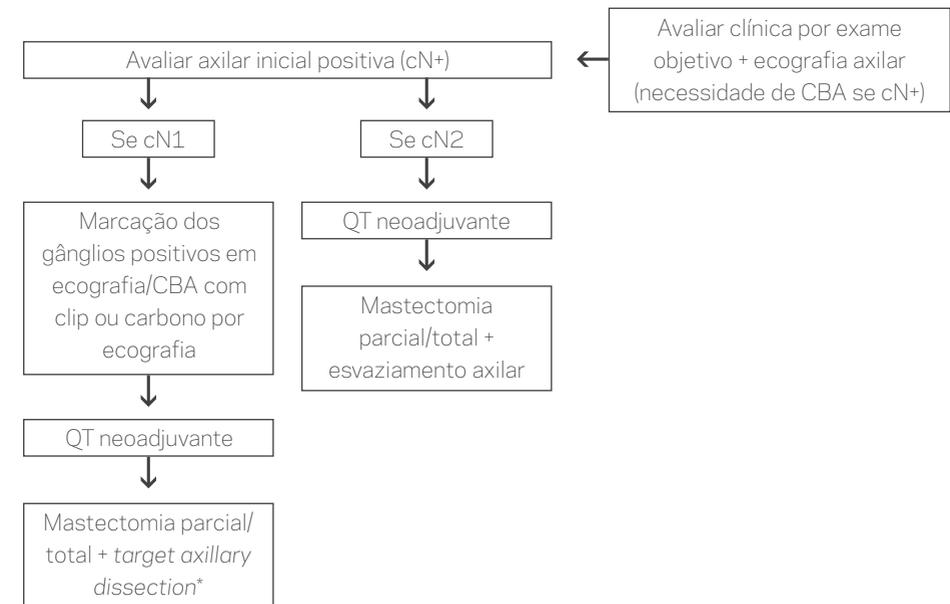
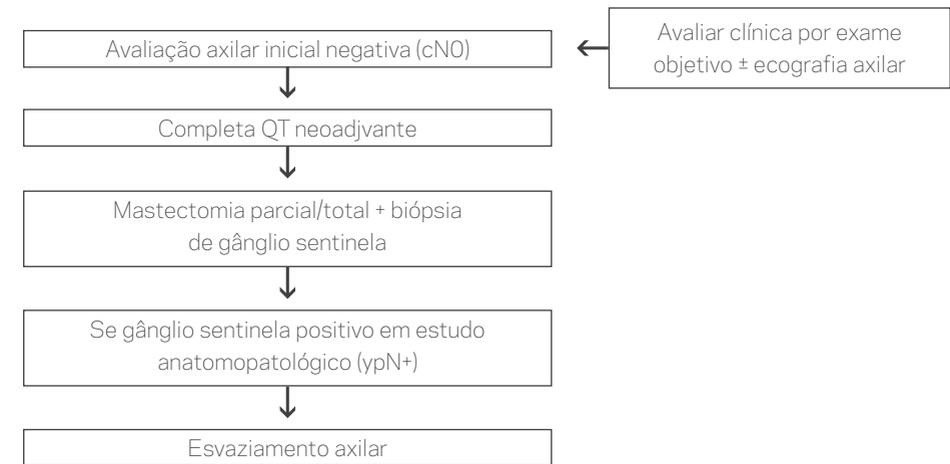
- Avaliação prévia a cada ciclo de QT.
- Avaliação a cada 4-8 semanas em HT.
- A avaliação imagiológica durante o tratamento é opcional. Deve ser realizada em caso de suspeita de progressão de doença.

**Tratamentos subsequentes**

**Cirurgia:**

- Realizar cirurgia definitiva assim que possível, aproximadamente 3-6 semanas após término de QT.
- As doentes submetidas a HT, não necessitam de suspender o tratamento.
- Se progressão da doença local durante a neoadjuvância, avançar imediatamente para cirurgia se operável ou considerar RT paliativa à mama.

**Avaliação ganglionar**



\*Técnica que implica biópsia de gânglio sentinela e excisão dos gânglios marcados com clip/carbono.

CBA: citologia por biópsia aspirativa.

## Carcinoma inflamatório da mama

O carcinoma inflamatório da mama é uma forma rara e agressiva de carcinoma da mama, correspondendo a cerca de 2 a 4% de todos os casos de carcinoma da mama. Este fenótipo é clinicamente caracterizado por alterações inflamatórias agudas da mama, com eritema difuso e edema, com ou sem massa subjacente palpável; a infiltração patológica dos linfáticos da derme por êmbolos tumorais não é patognomónica.

A maioria dos casos apresenta sobre-expressão HER2, sem expressão de recetores hormonais. O tratamento é multimodal e inclui a QT neoadjuvante, a mastectomia radical modificada e a radioterapia pós-operatória. É tratado de acordo com os mesmos princípios aplicáveis ao carcinoma localmente avançado. É caracterizado por um risco elevado de recorrência precoce e metastização, incluindo para o sistema nervoso central. A sobrevivência global mediana é inferior a 4 anos.

### Bibliografia

1. Breast Cancer. NCCN Guidelines (Version 2.2017).
2. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):16-33.
3. Mleog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007.
4. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2676-85.
5. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
6. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.
7. ASCO Abstract #CRA1008: S0221: Comparison of two schedules of paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer: S0221 is a SWOG-coordinated phase III adjuvant chemotherapy intergroup trial in node-positive and high-risk node-negative operable breast cancer.
8. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
9. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. J Clin Oncol. 2011 Jun 10;29(17):2342-9.
10. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):747-756. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
11. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (ALLIANCE). J Clin Oncol. 2015;33(1):13-21.
12. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer. 2011 May 1;117(9):1917-27.
13. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-

label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32

14. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84.
15. Slamon DJ, Mackey J, Robert N, et al. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analysis determined by molecular subtypes of the disease, the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas. 2007.
16. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20. 353(16):1673-84.
17. Uden D, Laarhoven H, Westenberg A, et al. Inflammatory breast cancer: An overview. Critical Reviews in Oncology/Hematology 93 (2015) 116-126
18. Raghav K, French JT, Ueno NT, Lei X, Krishnamurthy S, Reuben JM, et al. (2016) Inflammatory Breast Cancer: A Distinct Clinicopathological Entity Transcending Histological Distinction. PLoS ONE 11(1): e0145534.

## 6.2. Quimiorradioterapia neoadjuvante

No sentido de otimizar as respostas patológicas dos tumores da mama localmente avançados, no contexto neoadjuvante, e à semelhança do que se verifica para outros tumores, tem surgido um interesse crescente num novo paradigma que se prende com o tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia. Tal é suportado pelo benefício conhecido do uso de radioterapia sequencialmente à quimioterapia quando a resposta a esta isoladamente não é suficiente para tornar o tumor operável; e pelo benefício provado da radioterapia em contexto adjuvante, mesmo quando previamente se havia obtido uma resposta patológica completa ao tratamento com quimioterapia.

De facto, num estudo com 867 doentes submetidos a quimioterapia neoadjuvante à base de antraciclina, em que 186 não atingiram 50% de resposta patológica, 38 doentes foram submetidos a radioterapia e, desses, mais de 80% obtiveram doença ressecável, sendo que tal aconteceu em todos os 5 que foram tratados com o esquema concomitante de 5-fluorouracilo e radioterapia. Para além disso, a sobrevida global destes doentes foi de 48% aos 5 anos, ultrapassando o habitualmente verificado para o carcinoma da mama localmente avançado sem resposta patológica. No entanto, se por um lado a junção dos tratamentos é sinérgica, por outro é de referir que mais de metade dos doentes acabaram por apresentar complicações após a cirurgia, sobretudo quando as doses de radioterapia utilizadas ultrapassaram os 54Gy, o que vem alertar para a importância do ajuste de doses, utilização de quimioterapia radiosensibilizadora e investigação com outros esquemas de quimioterapia e técnicas cirúrgicas.

Atualmente, esta estratégia de tratamento não está preconizada nas diferentes linhas orientadoras da prática clínica, sendo que dispomos apenas de estudos retrospectivos, de fase I ou II, com amostras reduzidas, cujos resultados estão expostos na tabela 5.

Estudo	n	Esquema QT	Dose/campo RT	Resultados	Riscos
<b>Kosma et al, 1997</b>	17	5FU 500mg/m <sup>2</sup> 2 vezes por semana	75-90 Gy (4-5 2 vezes por semana)	RPC 29%	
<b>Formenti et al, 1997</b>	35	5FU 200mg/m <sup>2</sup> /dia durante 7 semanas	50 Gy (a iniciar após 2 semanas de QT, durante 5 semanas)	RPC 11%	
<b>Skinner et al, 2000</b>	28	Paclitaxel 30mg/m <sup>2</sup> 2 vezes por semana durante 8 semanas	45 Gy 25 frações mama e gânglios regionais	RPC 26%	41% complicações cirúrgicas
<b>Formenti et al, 2003</b>	44	Paclitaxel 30mg/m <sup>2</sup> 2 vezes por semana	45+18 Gy	RPC 16%	Toxicidade grau 3 em 18%
<b>Gauj et al, 2004</b>	58	Cisplatino 25mg/m <sup>2</sup> bólus + 5FU 1g/m <sup>2</sup> infusão contínua durante 4 dias D1;28 (2ª linha após antraciclina)	45 cGy mama	RPC 5%; SG 5 anos 27%	
<b>Kao et al, 2005</b>	16	Vinorelbina 20mg/m <sup>2</sup> bólus D1 + 20-30mg/m <sup>2</sup> diário durante 4 dias	60 Gy	RPC 47%	
<b>Bollet et al, 2006</b>	59	5FU 500mg/m <sup>2</sup> /dia infusão contínua D1-5 + Vinorelbina 25mg/m <sup>2</sup> D1,6 4 ciclos, 21/21 dias	50 Gy 25 frações mama + 46 Gy 23 frações área ganglionar mamária interna e supra/infraclavicular, com início no 2º ciclo	RPC 27%	Toxicidade hematológica grau 4 24%
<b>Chakravarthy et al, 2006</b>	38	Paclitaxel 30mg/m <sup>2</sup> 2 vezes por semana	45+14 Gy	RPC 34%	Apenas 73.7% dos doentes completaram tratamento neoadjuvante
<b>Gauj et al, 2007</b>	28	Capecitabina 850mg/m <sup>2</sup> 2 vezes por dia durante 14 dias, ciclos 21/21 dias durante tratamento de RT (2ª linha após antraciclina)	50 Gy em 5 semanas	RPC 4.3%	

<b>Genet et al, 2007 (inflamatório)</b>	66	Epirrubicina 75mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup> + Vindesine 2mg/m <sup>2</sup> 3 ciclos 28/28 dias alternados com CDDP 20mg/m <sup>2</sup> + 5FU 500mg/m <sup>2</sup> concomitantes a RT em D15-20 e seguido de QT de manutenção	45 Gy (10 frações cada 5 dias, 1.5 Gy cada fração)	RPC 34%; SG 5 anos 50.3%, SG 10 anos 38%	Neutropenia grau 3-4 50%
<b>Shanta, 2008</b>	1117	Ciclofosfamida 600mg/m <sup>2</sup> + 5FU 600mg/m <sup>2</sup> + Metotrexato 40mg/m <sup>2</sup> ou Doxorubicina 75mg/m <sup>2</sup> ou Epirrubicina 90mg/m <sup>2</sup> 3 ciclos 21/21 dias	40 Gy	RPC 45%; SLD 5 anos 64.5%, SG 5 anos 75.6%	
<b>Alvarado-Miranda et al, 2009</b>	112	5FU 500mg/m <sup>2</sup> + Doxorubicina 50mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup> ou Doxorubicina 50mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup> (4 ciclos 21/21 dias) seguido de (concomitante a RT) Mitomicina 5mg/m <sup>2</sup> + 5FU 500mg/m <sup>2</sup> semanal ou Cisplatino 30mg/m <sup>2</sup> + Gemcitabina 100mg/m <sup>2</sup> (e seguido de QT adjuvante)	60 Gy	RPC 29.5% (mama e ganglionar); SLD 5 anos 76.9%, SG 5 anos 84.2%	Radioepitelite grau 3 em 22.4%
<b>Adams, 2010</b>	105	Paclitaxel 30mg/m <sup>2</sup> 2 vezes por semana	45+14 Gy	RPC 34%; SLD 5 anos 61.4%, OS 5 anos 71.6%	7
<b>Brackstone, 2015</b>	32	5FU 500mg/m <sup>2</sup> + Epirrubicina 100mg/m <sup>2</sup> + Ciclofosfamida 500mg/m <sup>2</sup> 3 ciclos 21/21 dias, seguido de Docetaxel 35mg/m <sup>2</sup> semanal durante 9 semanas	45+5.4Gy durante as primeiras 6 semanas de tratamento com Docetaxel	RPC 22.6% (vs 14.9% no grupo controlo, p=0.019)	Dermatite grau 3 ou superior em 25%; pneumonite grau 3 ou superior em 25%, com 1 morte associada

**Tabela 5 - Evidência científica atual acerca do uso concomitante de quimioterapia e radioterapia no contexto neoadjuvante do tratamento do cancro da mama localmente avançado**

Em suma, e apesar de parecer promissor o controlo locorregional conseguido com a terapêutica concomitante, não é desprezível a toxicidade associada, sobretudo quando se

associa a radioterapia a antraciclina, mas também no caso dos taxanos. As fluoropirimidinas isoladamente apresentam um perfil de segurança mais favorável, mas também menos eficaz. Assim, impõe-se a necessidade de prosseguir no estudo e validação dos agentes, doses e esquemas mais indicados de tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia no contexto neoadjuvante do tratamento do cancro da mama localmente avançado.

## Bibliografia

1. Maldilanas V, Bouganim N, Spayne J et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced breast cancer—time for a new paradigm? *Curr Oncol* 2015;22:25-32.
2. Huang E, McNeese MD, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1225-33.
3. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-9.
4. Kosma L, Koukourakis M, Skarlatos J, et al. Hypofractionated radiotherapy with 5-fluorouracil radiosensitization for locally "far advanced" breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:562-6.
5. Formenti SC, Dunnington G, Uzieli B et al. Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1059-68.
6. Skinner KA, Silberman H, Florentine B, et al. Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. *Ann Surg Oncol* 2000;7:145-9.
7. Formenti SC, Volm M, Skinner KA, et al. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:864-70.
8. Gauri MF, Salgado R, Spector N, et al. Second-line neoadjuvant chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy for locally advanced breast cancer refractory to anthracyclines: evaluation after a long-term follow up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:27.
9. Kao J, Conzen SD, Jaskowiak NT, et al. Concomitant radiation therapy and paclitaxel for unresectable locally advanced breast cancer: results from two consecutive phase I/II trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1045-53.
10. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Gambotti L, et al. on behalf of the - Institut Curie Breast Cancer Study Group. Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer: results of a phase II study. *Eur J Cancer* 2006;42:2286-95.
11. Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B, et al. Neoadjuvant concurrent paclitaxel and radiation in stage II/III breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1570-6.
12. Gauri MF, Amorim G, Arcuri RA, et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:78-81.
13. Genet D, Lejeune C, Bonnier P et al. Concomitant intensive chemoradiotherapy induction in non-metastatic inflammatory breast cancer: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97(7): 883-887.
14. Shanta V, Swaminathan R, Rama R, Radhika R. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:51-8.
15. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:24.
16. Adams S, Chakravarthy AB, Donach M, et al. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:723-32.
17. Brackstone M, "Phase II clinical trial of concurrent neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy in locally advanced breast cancer". Electronic thesis and dissertation repository 2015, paper 3454.



# Recorrência locorregional

## 7.1. Definições

**Recorrência local:** recorrência na mama ipsilateral preservada (se cirurgia conservadora) ou na parede torácica ipsilateral (se mastectomia).

**Recorrência regional:** recorrência nos gânglios regionais ipsilaterais (gânglios axilares ou supraclaviculares; raramente, gânglios infraclaviculares ou cadeia mamária interna (CMI)).

A abordagem da recorrência locorregional está dependente do tipo de recidiva, da cirurgia prévia (mastectomia ou cirurgia conservadora) e da presença/ausência de radioterapia (RT) prévia.

## 7.2. Incidência e distribuição temporal

• 10 a 15% das doentes vão apresentar recorrência locorregional nos 10 anos após o tratamento primário.

• Num estudo de follow-up longo de 24 anos, com 4105 doentes recrutadas entre 1978 e 1985, submetidas a mastectomia e esvaziamento axilar (sem RT), o risco de recorrência anual é superior nos primeiros 5 anos de follow-up, com pico entre o 1º e 2º ano.

Nos primeiros 5 anos de follow-up, o risco de recorrência é maior para a doença com recetores estrogénio (RE) negativo. Depois dos 5 anos, o risco de recorrência é maior para a doença RE positivo, e esta tendência mantém-se ao longo do tempo.

• Tipo de recorrência (por ordem decrescente de frequência): recorrência local > axilar > supraclavicular > CMI.

### 7.3. Fatores de risco para recorrência locorregional

- Ausência de RT adjuvante;
- Margens cirúrgicas positivas (na cirurgia conservadora);
- Ausência de tratamento sistémico adjuvante (quimioterapia (QT) e hormonoterapia (HT));
- Gânglios positivos;
- Tumor primário > 5 cm;
- Alto grau histológico;
- Índice proliferativo alto;
- Invasão linfovascular;
- Recetores hormonais (RH) negativos;
- HER2 positivo;
- Idade jovem.

### 7.4. Cirurgia conservadora (tumorectomia) prévia

#### Abordagem diagnóstica

- As recorrências são diagnosticadas através do exame físico e/ou meios imagiológicos (mamografia/ecografia axilar). A mamografia apresenta limitações para detetar recorrências, dadas as alterações estruturais induzidas pela cirurgia e RT. A ressonância magnética pode ser um exame complementar útil para avaliar casos suspeitos de recorrência.
- É necessário biópsia para diagnóstico histológico e avaliação imunohistoquímica (RH e HER2).
- Se confirmada a recorrência, restadiar para exclusão de metástases à distância:
  - Cintigrafia óssea
  - TAC toraco-abdomino-pélvico
  - PET-TC (em casos seleccionados)

#### Recorrência vs 2º tumor primário

- O reaparecimento de doença na mama ipsilateral preservada pode tratar-se de recorrência local do tumor prévio ou um 2º tumor primário da mama. A probabilidade de se tratar de um 2º primário aumenta, se: a lesão de novo se encontra num quadrante diferente da mama; a lesão tem características histopatológicas distintas (subtipo histológico, perfil imunohistoquímico); e à medida que o tempo de follow-up aumenta.

### Abordagem terapêutica

#### Recorrência local (mama)

- A mastectomia é o tratamento de eleição. Pode ser considerada a repetição da tumorectomia em doentes que recusam a mastectomia, têm tumor pequeno ou apresentem recorrência tardia.
- Se a recorrência local apresenta padrão inflamatório, com envolvimento da pele ou inoperável, considerar estratégia neoadjuvante sistémica seguida de abordagem locorregional.

#### Abordagem da axila

- Se biópsia de gânglio sentinela (BGS) prévia
  - Esvaziamento axilar (EA) recomendado. Possível repetição de BGS em casos seleccionados.
  - Se recorrência N+ confirmada, deve ser realizado esvaziamento axilar.
- Se EA prévio
  - Explorar a axila no acto operatório (mastectomia) e exérese de gânglios suspeitos.

#### Indicação de RT

- Não submetidas a RT prévia
  - RT à parede torácica e áreas ganglionares.
- Considerar RT à parede torácica e áreas ganglionares (depende do tipo de cirurgia, do tamanho da lesão e da existência de recorrência axilar ou invasão da pele).
  - Em casos seleccionados considerar re-irradiação se radiobiologicamente seguro.

## 7.5. Mastectomia prévia

### Abordagem diagnóstica

- ☞ Ver tópico na *recorrência pós-cirurgia conservadora*.

### Abordagem terapêutica

#### Recorrência local (parede torácica)

- ☞ A excisão cirúrgica alargada deve ser realizada, sempre que possível.
- ☞ Se doença irressecável, considerar tratamento sistémico seguido de tratamento locorregional ou tratamento paliativo (local e/ou sistémico).

#### Abordagem da axila

- ☞ Se BGS prévia
  - Esvaziamento axilar recomendado.  
Repetição BGS, estudado em séries pequenas de doentes.
  - Se recorrência N+ confirmada, deve ser realizado esvaziamento axilar.
- ☞ Se EA prévio
  - Reavaliar a axila e exérese de gânglios suspeitos.

#### Indicação de RT

- ☞ A RT poderá ser considerada sempre após a abordagem cirúrgica (e quando radiobiologicamente possível).

## 7.6. Recorrência regional axilar (isolada)

### Se não realizou EA prévio

- ☞ EA recomendado.

### Se já realizou EA prévio

- ☞ Exploração da axila com resseção da doença ganglionar.

### Radioterapia axilar após a cirurgia

- ☞ Indicado em casos seleccionados, particularmente se recidiva extensa e que não realizaram RT regional prévia ou se radiobiologicamente possível (em doentes previamente submetidas a RT).

## 7.7. Recorrência regional supraclavicular (isolada)

- ☞ Evidência baseada em estudos retrospectivos.
- ☞ Se ausência de doença metastática à distância:
  - Tratamento sistémico (inicial).
  - Terapêutica local (sempre que exequível): Cirurgia e/ou radioterapia
- ☞ Sequência ideal dos tratamentos não está bem definida.

## 7.8. Tratamento sistémico adjuvante

- ☞ Num estudo prospetivo aleatorizado, doentes com doença locorregional ressecada, foram divididos em dois grupos (QT vs não QT). Demonstrou-se benefício na sobrevivência com a QT adjuvante, sobretudo no grupo de doentes com RE negativos.
- ☞ As recomendações são:
  - RH negativos: QT adjuvante;
  - RH positivos: HT adjuvante; decisão de QT deve ser individualizada;
  - HER2 positivo: considerar associar terapêutica anti-HER2.
- ☞ A escolha do esquema de tratamento é necessariamente condicionada pelos tratamentos prévios.
- ☞ A duração do tratamento não está bem definida, mas recomenda-se tempo limitado, semelhante aos esquemas adjuvantes.

## Bibliografia

1. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. *Cancer Treat Rev.* 2001 Apr;27(2):67-82.
2. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, Sylvester R, Fentiman IS, van der Schueren E, van Zijl K, Blichert-Toft M, Bartelink H, van Dongen JA. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1999 Jan;35(1):32-8.
3. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, Gianni L, Castiglione M, Gelber RD, Coates AS, Goldhirsch A. Annual Hazard Rates of Recurrence for Breast Cancer During 24 Years of Follow-Up: Results From the International Breast Cancer Study Group Trials I to V. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 20;34(9):927-35. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504. Epub 2016 Jan 19. PubMed PMID: 26786933; PubMed Central PMCID: PMC4933127.
4. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, Hortobagyi G, Buzdar AU, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(15):2817-27.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. Review.
6. Haffty BG, Carter D, Flynn SD, Fischer DB, Brash DE, Simons J, Ziegler AM, Fischer JJ. Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 Oct 20;27(3):575-83. PubMed PMID: 8226151.
7. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. New primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Dec 1;48(5):1281-9.
8. Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, Come S, Henderson IC, Slavin S, Harris JR. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jan;16(1):3-9.
9. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Oct;19(4):833-42.
10. Breast Cancer, NCCN guidelines (Version 2.2017).
11. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer, 2016.
12. Intra M, Trifiro G, Viale G, Rotmensz N, Gentilini OD, Soteldo J, Galimberti V, Veronesi P, Luini A, Paganelli G, Veronesi U. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005 Nov;12(11):895-9. Epub 2005 Sep 29.
13. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, Jara J, Koeppel W, Meade T, White L, Dupont E, Allred N, Meyers M. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg.* 2008 Jul;207(1):57-61.
14. Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, Handl-Zeller L, Kirchheiner K, Meyer-Schell K, Dörr W. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol.* 2012 Jan;102(1):96-101.
15. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Mar 1;37(4):853-63.
16. Karam A, Stempel M, Cody HS 3rd, Port ER. Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy. *J Am Coll Surg.* 2008 Oct;207(4):543-8.
17. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):299-310.
18. Wahl AO, Rademaker A, Kiel KD, Jones EL, Marks LB, Croog V, McCormick BM, Hirsch A, Karkar A, Motwani SB, Tereffe W, Yu TK, Sher D, Silverstein J, Kachnic LA, Kesslering C, Freedman GM, Small W Jr. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):477-84.
19. Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N, Ames FC, Ross MI, Singletary SE. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg.* 2000 Oct;180(4):252-6.
20. Galper S, Blood E, Gelman R, et al. Prognosis after isolated axillary nodal recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54(2 suppl):56s.
21. Chen SC, Chang HK, Lin YC, Leung WM, Tsai CS, Cheung YC, Hsueh S, See LC, Chen MF. Prognosis of breast cancer after supraclavicular lymph node metastasis: not a distant metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov;13(11):1457-65.
22. Harris EE, Hwang WT, Seyednejad F, Solin LJ. Prognosis after regional lymph node recurrence in patients with stage III breast carcinoma treated with breast conservation therapy. *Cancer.* 2003 Nov 15;98(10):2144-51.
23. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, Nortier JW, Paterson AH, Rimawi MF, Cañada JM, Thürlimann B, Murray E, Mamounas EP, Geyer CE Jr, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Rastogi P, Wolmark N, Wapnir IL, CALOR investigators. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):156-63.



# Doença Metastática

## 8.1. Hormonoterapia paliativa

A hormonoterapia, em contexto paliativo tem vindo a ser cada vez mais utilizada em 1ª linha em tumores com receptores hormonais positivos.

### 1. Quando utilizar hormonoterapia

A hormonoterapia deve ser o tratamento *standard* para o cancro da mama metastático, recetores hormonais positivos, exceto se:

**Crise visceral:** trata-se de disfunção de órgão rapidamente progressiva, cuja avaliação é feita pelos sintomas e sinais apresentados pela doente e dados laboratoriais. Não reflete apenas a presença de metástases viscerais, mas um comprometimento da função de órgão.

**Hormonoresistência:** o conceito de hormonoresistência está ainda sob discussão, não sendo consensual. As orientações da ESMO, baseadas no consenso de um painel de “experts”, definem:

#### • **Hormonoresistência primária:**

- Recorrência nos primeiros dois anos de início de hormonoterapia adjuvante ou
- Progressão de doença em menos de 6 meses durante a primeira linha de hormonoterapia paliativa na doença metastática

#### • **Hormonoresistência secundária:**

- Recorrência sob hormonoterapia adjuvante após os 2 primeiros anos de tratamento
- Recorrência nos primeiros 12 meses após completar a hormonoterapia adjuvante ou
- Progressão de doença (PD) após os primeiros 6 meses de hormonoterapia paliativa

Nos casos de hormonorresistência primária, considera-se que a quimioterapia será a melhor opção. Nos casos de hormonorresistência secundária é consensual manipular a hormonoterapia. No entanto a decisão deve ter em conta o tempo livre de recorrência/progressão, sintomatologia da doente, a carga metastática e/ou disfunção de órgão, bem como o performance status e preferências da doente.

### 1.1. Tumores Her2 positivos e RH positivos

Nos doentes com tumores com RH positivos e Her2 positivo pode ser oferecida uma opção de combinação de hormonoterapia com anti-Her2 nos casos em que a quimioterapia não esteja indicada. A adição de anti-Her2 a inibidores da aromatase (IA) mostrou benefício na sobrevivência livre de progressão (SLP) mas não na sobrevivência global (SG), ao contrário dos ensaios com quimioterapia.

Existem dois ensaios principais que validam a combinação anti-Her2 e IA. O estudo TandeM, um ensaio fase 3 em primeira linha que avaliou a adição de trastuzumab a anastrozol em doentes com tumores Her2+/RH+ tendo demonstrado um benefício de 1.8 meses na SLP (5.6 vs. 3.8 meses). Um outro estudo fase 3, de Johnston et al (2009), avaliou a combinação de letrozole e lapatinib em primeira linha com uma melhoria da PFS de 3.0 para 8.2 meses com a combinação. Estas são opções a ser consideradas no decurso da doença neste subgrupo de doentes.

## 2. Proposta de algoritmo

O esquema 1 representa uma proposta de sequenciação da hormonoterapia paliativa de acordo com a evidência atual, onde abaixo estão referidos de forma sucinta os principais estudos que sustentam o algoritmo. É importante referir que sempre que possível e disponível deve ser considerada a inclusão das doentes em ensaio clínico.

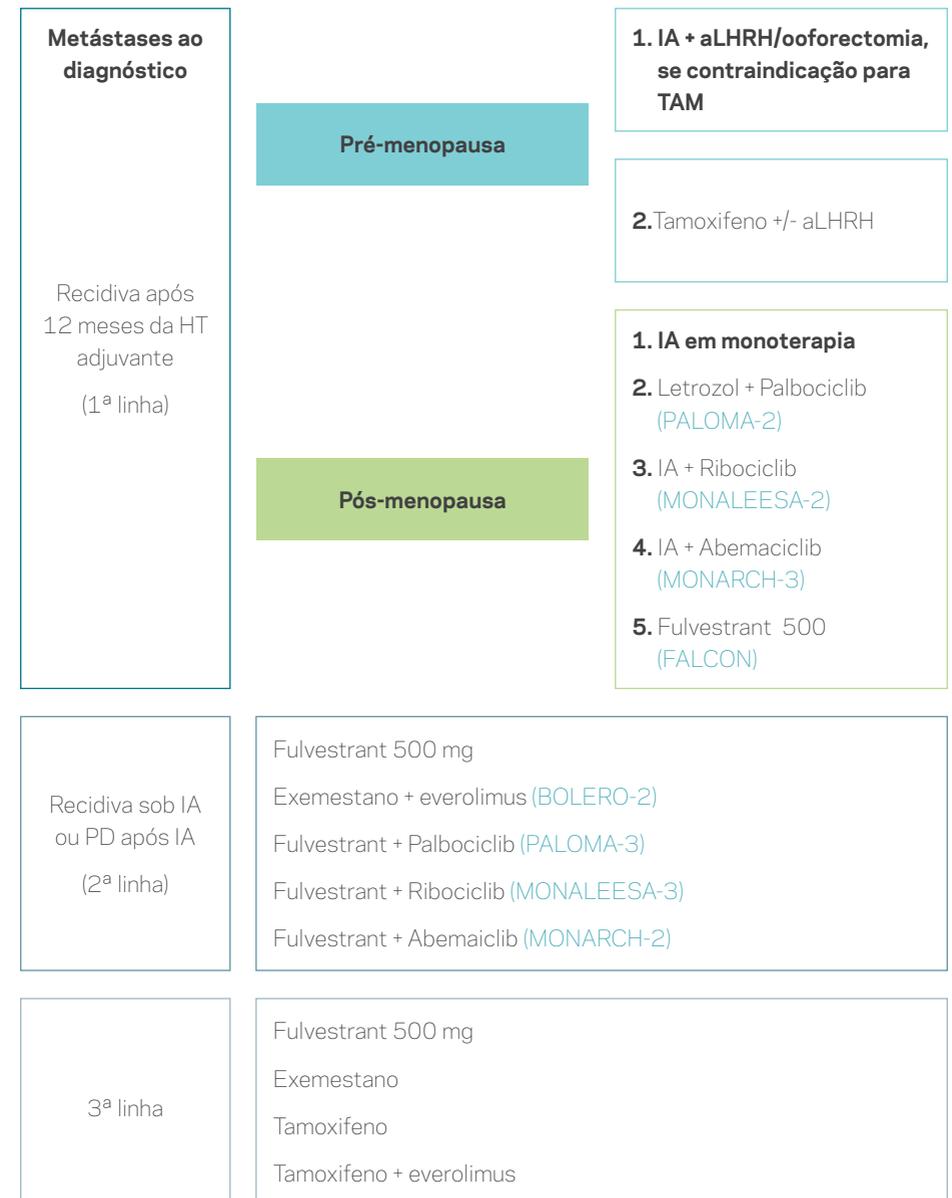


Figura 1 - Opções de hormonoterapia paliativa nas diferentes linhas de tratamento. A decisão entre cada uma das opções deve ter em conta o tratamento adjuvante prévio, a resposta a hormonoterapia prévia e o perfil de toxicidade.

A primeira linha deve ser escolhida tendo em conta o status hormonal, terapêutica adjuvante prévia e tempo livre de recorrência.

### 2.1.1. Pré-menopausa

A grande maioria dos estudos recentes com hormonoterapia ou combinação não incluiu mulheres pré-menopausa. As recomendações atuais sugerem ponderar aGnRH/ooforectomia e seguir indicações de tratamento da pós-menopausa. O uso de tamoxifeno em doentes metastáticas pré-menopausicas foi validado por estudos e revisões da década de 90 que compararam maioritariamente a eficácia do tamoxifeno com ooforectomia ou com aGnRH ou ainda com a combinação. Contudo a monoterapia permanece uma opção válida em doentes hormono naïves e que não tenham progredido sob ou logo após tamoxifeno adjuvante.

### 2.1.2. Pós-menopausa

#### Inibidor da aromatase

A superioridade dos inibidores de aromatase sob o tamoxifeno foi avaliada em vários estudos. Em 2008, a revisão Cochrane analisou esta questão tendo demonstrado um benefício de 10% na sobrevivência a favor dos inibidores de aromatase, sendo por isso, esta a opção atualmente mais utilizada.

#### Inibidores da CDK 4/6 + Inibidores da Aromatase

O CDK4 e CDK6 são ciclina cinases que controlam a transição entre a fase G1 e S do ciclo celular. A atividade das CDK 4/6 é tipicamente desregulada e sobre-ativada nas células neoplásicas. O cancro da mama com retores hormonais positivos é especialmente dependente das CDK 4/6 para proliferação. Os estrogénios levam a produção de ciclina D1 que ativa as CDK 4/6, as quais forçaram o gene supressor tumoral Rb (Retinoblastoma protein), o qual está implicado na passagem da fase G1 para a S.

Atualmente existem 3 inibidores das CDK 4/6 no tratamento do cancro da mama metastizado.

#### 1. Palbociclib

O palbociclib é um inibidor altamente seletivo na cinase CDK 4/6. Os resultados do ensaio de fase 3, PALOMA-2, foram apresentados na ASCO 2016 confirmando o benefício de 10.3 meses na SLP para a combinação (24.8 vs. 14.5 meses). Resultados preliminares no estudo fase 2 mostrou uma tendência a melhoria da sobrevivência global mas sem diferença estatisticamente significativa.

#### 2. Ribociclib

O ensaio fase 2 (MONALEESA-2) comparou ribociclib em associação com letrozol versus letrozol em monoterapia, mostrando um benefício substancial na sobrevivência livre de progressão na combinação (24 versus 14.7 meses). Ainda não existem resultados em relação à sobrevivência global.

### 3. Abemaciclib

Aprovado após o estudo MONARCH-3, um estudo que comparou IA (Anastrozol ou Letrozol) em monoterapia ou em associação com Abemaciclib. Os resultados mostraram uma melhoria da sobrevivência livre de progressão e taxas de resposta objetivas com a associação.

Os 3 fármacos apresentam eficácias semelhantes, com farmacocinéticas e perfis de toxicidade diferentes.

O palbociclib é administrado na dose de 125 mg/dia 3 semanas consecutivas, com 1 de intervalo. A neutropenia e trombocitopenia são os efeitos secundários mais comuns, pelo que avaliação seriada do hemograma no início do ciclo (e no dia 15 dos 2 primeiros ciclos) é necessária para ajustes de dose. A neutropenia febril e infeções graves são raras.

No ribociclib a mesma avaliação seriada do hemograma é realizada no mesmo esquema do palbociclib. Além da neutropenia e trombocitopenia, a diarreia e o prolongamento do intervalo QT podem também ser observados. Um eletrocardiograma no início do tratamento e nos 2 primeiros ciclos é necessário. Este fármaco é também administrado em 3 semanas consecutivas com 1 semana de paragem, na dose de 600 mg/dia. Outro ponto a ter em atenção com a administração do Ribociclib são as interações medicamentosas, nomeadamente com fármacos que prolongam o intervalo QT.

Diferente dos outros dois, o abemaciclib é administrado de forma contínua, 2 vezes por dia na dose de 200 mg. Neutropenia e trombocitopenia são comuns, mas diarreia tem tendência a ser mais intensa que no ribociclib. Um ponto de interesse no abemaciclib é a capacidade de penetração no sistema nervoso central, o que poderá ser um alvo terapêutico.

#### Fulvestrant

O estudo de fase 3, FALCON, que avaliou a comparação do fulvestran vs anastrozol foi apresentado na ESMO 2016 e demonstrou um aumento de 3 meses na SLP, mas não na sobrevivência global.

#### Segunda linha

##### • Fulvestrant

O fulvestrant começou por ser utilizado na dose de 250 mg. Nesta dose foi comparado com IA em diversos estudos fase 2, sendo os resultados sobreponíveis.

Contudo, investigação posterior levantou a possibilidade do efeito do fulvestrant ser dose-dependente, tendo surgido ensaios clínicos para avaliar uma dose superior de fulvestrant. O estudo fase 3 CONFIRM validou a dose de fulvestrant em 500 mg mensais, sendo esta a dose aprovada e utilizada atualmente.

### Exemestano

A comparação exemestano vs. outros IA foi avaliada por um ensaio fase 3, de *Iwata et al*, 2013, na população japonesa que mostrou a não inferioridade do exemestano. Na população ocidental o ensaio fase 2, de *Llobart-Cussac et al* 2012, mostrou resultados semelhantes.

### Inibidores da CDK 4/6 + Inibidores da Aromatase

#### 1. Palbociclib + Fulvestrant

O ensaio PALOMA-3 é um ensaio fase 3 que incluiu doentes com progressão de doença após a primeira linha de hormonoterapia paliativa e randomizou entre fulvestrant + palbociclib e fulvestrant + placebo tendo-se demonstrado um benefício na sobrevivência livre de progressão de 5.4 meses. As mulheres pré e peri menopausa receberam goserelina com resultados semelhantes.

#### 2. Ribociclib + Fulvestrant

Esta combinação foi comparada no ensaio fase 3 (MONALEESA-3), em que os resultados preliminares mostraram melhoria da sobrevivência livre de progressão.

#### 3. Abemaciclib + Fulvestrant

O estudo fase 3, mONARCH-2 comparou a eficácia e segurança do abemaciclib em combinação com fulvestrant. A combinação mostrou melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão e taxas de resposta objetivas.

### Everolimus + Exemestano

A associação com everolimus surge da tentativa de explorar um dos mecanismos de hormonoresistência, a ativação da via de sinalização do mTOR. A combinação exemestano everolimus foi avaliada no ensaio fase 3, BOLERO-2, que mostrou um benefício de 4,6 meses (7,8 vs. 3,2 meses) no tempo livre de progressão mas não na sobrevivência global. A combinação aumenta potencialmente o risco de toxicidade sendo as mais frequentes a estomatite, infeções, rash, pneumonite e distúrbios metabólicos como a hiperglicemia.

### Terceira linha e posteriores

Após a segunda linha a evidência é escassa para apoiar a melhor sequência de hormonoterapia. A sequência de hormonoterapia prévia e a resposta obtida deve determinar a manipulação hormonal posterior. Fulvestrant, exemestano e tamoxifeno são escolhas possíveis, dependendo dos tratamentos anteriores. A combinação tamoxifeno/ everolimus foi testada no ensaio fase 2 TAMRAD tendo sido demonstrado um aumento de 4.1 meses na SLP a favor da combinação (4.5 vs. 8.6 meses). A utilização desta combinação pode ser considerada se o everolimus não tiver sido utilizado anteriormente.

### Bibliografia

1. Wilken N, et al. (2003). Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Review). The Cochrane Library, 2003 Issue 2
2. Cardoso F, et al. (2014). ESO-ESMO 2ng international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals Of Oncol* 00:1-18
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2016). Breast cancer. Version 2.2016 disponível em [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) consultado em 12/10/2016
4. Robert N (1997). Clinical Efficacy of Tamoxifen. *Oncology* 11(suppl. ): 15-20
5. Sunderland MC, Osborne CK. (1991). Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 9(7): 1283-1297
6. Klijn JG, et al. (2001). Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19(2): 343-53
7. Gibson L, et al (2009). Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
8. Johnston S, et al (2009). Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 27(33): 5538-5546
9. Kaufman B, et al (2009). Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 3-positive, Hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the Randomized Phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27(33): 5529-5537
10. Finn R, et al. (2016). PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/Her2- advanced breast disease (ABC). *J Clin Oncol* 34(suppl): abstr 507
11. Finn R, et al (2014). The cyclin-dependent Kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozol versus letrozol alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, Her2 negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomized phase 2 study. *The Lancet Oncol* 16(1): 25-35.
12. Bergh, J. (2012). FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 30:1919-1925
13. Mehta RS, et al (2011). A phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0026. *Cancer Research* 71(24 suppl.): abstract S1-1
14. Ellis M, et al (2015). Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1mg for the first-line treatment of advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the phase 2 FIRST study. *J Clin Oncol* 33(32): 3781-3787
15. FASLODEX Summary of Product Characteristics. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000540/WC500021174.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000540/WC500021174.pdf). Last accessed 12/10/2016
16. Ellis M, et al (2016). FALCON: A phase III randomized trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Disponível em: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Targeting-Estrogen-Receptor-Improves-Progression-free-Survival-in-Advanced-Breast-Cancer> data último acesso: 12.10.2016.
17. Finn RS et al (2016); Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer; *N Engl J Med* 2016; 375:1925-1936.
18. Cristofanilli M, et al (2016). Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, Her 2 negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomized controlled trial. *The Lancet Oncol* 17(4): 425-439
19. Sledge GW et al (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy; *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-2884.
20. Goetz MP et al (2017); MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer; *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.
21. Fasching PA et al; Phase III study of ribociclib (LEE011) plus fulvestrant for the treatment of postmenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) who have received no or only one line of prior endocrine treatment (ET); MONALEESA-3; *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15, suppl.

22. Hortobagyi GN et al (2016); Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer; N Engl J Med 2016; 375:1738-1748.
23. Bachelot T, et al. (2012). Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitor: A GINECO study. J Clin Oncol 30(22): 2718-2724
24. Baselga J, et al (2012). Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 366:520-529
25. Chia S, et al (2008); Double-Blind, Randomized Placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. J Clin Oncol 26:1664-1670
26. Di Leo A, et al (2010). Results of the CONFIRM Phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 28:594-4600
27. Llombart-Cussac A, et al. (2012). Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001.03 phase 2 randomized trial. Cancer 118(1): 241-7
28. Iwata H, et al (2013). A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 139(2): 441-51
29. Paridens RJ, et al (2008). Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 26(30): 4883-90

## 8.2. Quimioterapia paliativa

Cerca de 5% das mulheres diagnosticadas com cancro da mama têm doença metastática, até 30% desenvolverão metástases à distância durante o decurso da doença.

Apesar das diferenças de tratamento do cancro da mama metastizado (CMM), a quimioterapia (QT) continua a ser incluída no tratamento de todos os subtipos moleculares. Para as doentes com subtipo triplo negativo, a QT é mesmo a única opção terapêutica. Deve ser encorajada, sempre que possível, a inclusão em ensaios clínicos.

Os objetivos do tratamento do CMM são prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida, reduzindo os sintomas relacionados com a doença.

Nas doentes com RH positivos considera-se indicação para QT se:

- Crise visceral - disfunção grave de órgão avaliada pelos sinais e sintomas, estudos laboratoriais e rápida progressão da doença.
- Hormonoresistência (ver capítulo 8.1)

Para pacientes em que a QT é recomendada, a escolha entre o tipo de fármaco e a necessidade de terapia combinada vs monoterapia deve ter em conta vários fatores, tais como:

- RH e HER2
- Intervalo livre de doença

- Carga tumoral – número e sítio de metástases. A monoterapia é a abordagem preferida em indivíduos com baixa carga tumoral. Geralmente a terapêutica de combinação é recomendada:
  - Doença sintomática rapidamente progressiva
  - Elevada carga tumoral
- Estado geral e Performance status (ECOG)
- Comorbilidades
- Tratamentos prévios e toxicidades
- Preferência do paciente

## Opções terapêuticas após antraciclinas e taxanos

Com o aumento do uso de antraciclinas e taxanos num cenário (neo) adjuvante uma proporção crescente de pacientes com CMM tem doença pré-tratada ou potencialmente resistente à droga, dependendo do tempo decorrido entre o término do tratamento e a metastização. Até recentemente, as opções terapêuticas após falência de antraciclinas e taxanos eram limitadas. Hoje em dia diversas drogas foram aprovadas para linhas mais tardias incluindo: capecitabina, eribulina, nab-paclitaxel, vinorelbina, doxorubicina lipossómica, gemcitabina, platinos. A sequência a utilizar não está estabelecida, no entanto, um consenso de experts reconheceu uma evidência mais forte em favor da eribulina e capecitabina. As decisões terapêuticas baseiam-se no tratamento prévio, perfil de efeitos secundários e escolha do paciente.

## Rechallenge com uma antraciclina ou taxano

Existem poucos dados da evidência da eficácia do rechallenge com uma antraciclina ou taxano. No entanto, pacientes com progressão da doença após um período longo desde o tratamento prévio com antraciclinas ou taxanos em cenário (neo) adjuvante podem beneficiar de um *rechallenge* com esses fármacos ou com uma antraciclina ou taxano diferentes.

- As **antraciclinas** lipossómicas têm diferente perfil de farmacocinética e são menos cardiotoxícas, mas com eficácia semelhante.
- **Nab-paclitaxel** – taxa de resposta global e tempo até progressão superior e com menos mielossupressão em comparação com o paclitaxel a cada três semanas. No entanto, não apresentou resposta superior comparado com o paclitaxel semanal e com maior neurotoxicidade (Ensaio CALGB 40502). É ainda uma opção para pacientes com reações de hipersensibilidade ao paclitaxel. Não deve ser administrado em doentes com neuropatia periférica residual ou história de neuropatia severa. De referir que é necessário um pedido de autorização especial para poder ser administrado.

## Quimioterapia em monoterapia

### 1. Taxanos

Os taxanos estão entre os agentes mais ativos no CMM.

#### ☉ Docetaxel

- 60-75 mg/m<sup>2</sup> IV de 21/21 dias
- 35 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 6 semanas, seguido por 2 semanas de descanso
- Necessita de pré-medicação com corticoterapia

#### ☉ Paclitaxel 1

- 175 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias
- 80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente
- Sempre que possível o esquema semanal deve ser o preferido, uma vez que apresentou melhoria na sobrevivência global e com melhor perfil de toxicidade.<sup>1</sup>

#### ☉ Nab-paclitaxel

- 100 mg/m<sup>2</sup> ou 125 mg/m<sup>2</sup> IV D1, D8 e D15 a cada 28 dias
- 260 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias
- Necessário pedido de autorização especial para administração.

### 2. Antraciclina

O seu uso na adjuvância frequentemente limita o seu uso num cenário metastático. No entanto pode ser apropriado em pacientes seleccionados, particularmente aqueles naïve de antraciclina. O risco de toxicidade cardíaca pode limitar a duração do tratamento. As antraciclina usadas no tratamento do cancro da mama metastático são:

#### ☉ Doxorubicina<sup>1</sup>

- 60-75 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 21 dias
- Dose cumulativa: 450-550mg/m<sup>2</sup>

#### ☉ Epirubicina

- 60-90 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias
- Dose cumulativa: 900mg/m<sup>2</sup>

#### ☉ Doxorubicina lipossómica peguilada<sup>1</sup>

- 50 mg/m<sup>2</sup>, EV a cada 28 dias
- Eficácia semelhante mas menos cardiotoxicidade que as antraciclina convencionais num cenário de 1<sup>a</sup> linha. Mielossupressão, estomatite e eritrodismetria palmo-plantar são as maiores toxicidades. Pode ser considerada após um tratamento adjuvante sem antraciclina ou após limitadas doses de um regime contendo tal droga. Cardiotoxicidade cumulativa exclui ou limita o seu uso.

### 3. Capecitabina<sup>1</sup>

- ☉ 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> VO 2 vezes/dia nos dias 1-14 a cada 21 dias
- ☉ Indicada para doentes que progrediram após antraciclina e taxanos.
- ☉ Parece atravessar a barreira hematoencefálica, sendo uma opção em doentes com metastização cerebral.
- ☉ Não alopeciante
- ☉ As principais toxicidades são a síndrome mão-pé (pode ser fator limitante ao tratamento), fadiga e diarreia.
- ☉ Tem ajuste à função renal conforme indicado:

Clearance creatinina (ml/min)	% de dose inicial
51-80	100%
30-50	75%
<30	contraindicada

**Tabela 6 - Ajuste da dose de Capecitabina de acordo com a função renal**

- ☉ Opção em mulheres que não querem alterações ao estilo de vida (VO) e idosos.

### 4. Eribulina<sup>1</sup>

- ☉ 1.23 mg/m<sup>2</sup>, IV, D1 e D8 a cada 21 dias
- ☉ No ensaio de fase III (EMBRACE) doentes politratadas foram randomizadas para tratamento com eribulina vs esquema de QT à escolha do investigador. A Eribulina aumentou de forma significativa o tempo até à progressão, as taxas de resposta objetivas e aumento da sobrevivência global em 2.5 meses. O EMBRACE estabeleceu a Eribulina como o único citotóxico que significativamente prolonga a sobrevivência no CMM previamente tratado com antraciclina ou taxanos.

<sup>1</sup> Agentes preferidos de acordo com as guidelines da NCCN.

- Toxicidades mais comuns foram neutropenia, neuropatia e fadiga (neutropenia febril incomum). Neuropatia periférica pré-existente não exclui o seu uso.
- Um segundo ensaio randomizado fase III (Study 301) comparou eribulina com capecitabina em mulheres com menos linhas de tratamento prévias (como 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> ou 3<sup>a</sup> linha), mas com tratamento prévio com antraciclinas e taxanos. Não houve diferença entre ambos os fármacos em termos de sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, mas com uma tendência favorável à eribulina. De referir que neste estudo, houve benefício em todos os subtipos moleculares, mais marcado com as pacientes HER2-, com uma vantagem significativa em termos de sobrevivência no cancro da mama triplo negativo (quase 5 meses na sobrevivência global).
- Estudos recentes têm sugerido que a ação da eribulina pode alterar a biologia do tumor através da remodelação da vasculatura tumoral, reversão da transição epitélio-mesênquima e diminuição da capacidade de migração e invasão das células tumorais.
- Atualmente a EMA aprova a eribulina para o tratamento do CMM após pelo menos uma linha de tratamento paliativo (2<sup>a</sup> linha paliativa).
- Necessário pedido de autorização especial para administração.

### 5. Vinorelbina<sup>1</sup>

- EV - 25 mg/m<sup>2</sup> semanalmente
- VO - 60 mg/m<sup>2</sup> semanalmente (se boa tolerância considerar aumentar a dose para 80 mg/m<sup>2</sup> a partir da semana 4)
- Relativamente bem tolerado, obstipação e queixas gastrointestinais são comuns
- Neutropenia grau 3/4 em > 50%.
- Requer CVC dadas as propriedades vesicantes.
- Neuropatia periférica residual ou história de neuropatia grave exclui o seu uso.
- É um agente ativo mesmo em doentes politratadas previamente.

### 6. Gemcitabina<sup>1</sup>

- 800-1200 mg/m<sup>2</sup>, IV, D1, D8 e D15 a cada 28 dias.
- Mais eficaz em combinação com taxano (paclitaxel) em 1<sup>a</sup> linha ou carboplatino em linhas mais tardias.
- Há pouca literatura a suportar o seu uso em monoterapia no CCM.

- Parece atravessar a barreira hematoencefálica e ser uma boa opção naqueles com metástases cerebrais.
- Alopecia e toxicidade gastrointestinal são ligeiras e não está associada a significativa neuropatia.
- Mielossupressão com neutropenia e trombocitopenia grau 3/4 são comuns, podendo a trombocitopenia ser uma toxicidade dose-limitante.

### 7. Platinos

- Carboplatino AUC 6 IV a cada 21-28 dias
- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias
- Carboplatina e Cisplatina raramente são usados em monoterapia no CMM (falta de dados). - O interesse tem surgido no uso destes fármacos em regimes de combinação, particularmente em mulheres com mutação do BRCA e tumores triplo-negativo.

### 8. Ciclofosfamida

- 50 mg PO nos dias 1-21 a cada 28 dias
- Fácil administração e melhor perfil de toxicidade
- As melhores candidatas são: doentes sem crise visceral, idade avançada, doença predominantemente óssea e/ou tecidos moles e doença com recetores hormonais positivos.

### Esquemas de Quimioterapia em combinação

São mais apropriados quando existe uma maior probabilidade de resposta, face aos possíveis riscos e toxicidade da quimioterapia, na presença de uma iminente disfunção de órgão ou doença rapidamente progressiva. No entanto, nenhum estudo prospetivo mostrou que a combinação de drogas aumenta a sobrevivência global comparada com a monoterapia.

**1.** Regimes contendo antraciclinas - associados com taxas de resposta até 60% em doentes previamente não tratadas. Maior toxicidade que tratamento em monoterapia ou combinações sem antraciclinas. Entre os regimes disponíveis, uma antraciclina+taxano resultou em maiores taxas de resposta comparando com regimes sem taxano. As combinações disponíveis incluem:

- Doxorubicina + Ciclofosfamida (AC)  
Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias
- Epirubicina + Ciclofosfamida + 5-Fluorouracil (FEC)  
Ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 + Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 + 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 a cada 28 dias

- **5-Fluorouracil + Doxorubicina + Ciclofosfamida (FAC)**  
5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 ou D1 e D4 + Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> D1 + Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> IV, D1 a cada 21 dias
  - **Ciclofosfamida + Doxorubicina + 5-Fluorouracil (CAF)**  
Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> PO dia 1-14 + Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8 + 5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8
  - **Epirubicina + Ciclofosfamida (EC)**  
Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV, a cada 21 dias
  - **Ciclofosfamida + Metotrexato + 5-Fluorouracil (CMF)**  
Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> PO dia 1-14 + Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> IV D1 e D8 + 5-fluorouracil 600 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8
2. **Docetaxel + Ciclofosfamida (TC)**  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, EV + Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>, EV; a cada 21 dias
  3. **Docetaxel + Capecitabina**  
Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV + Capecitabina 950 mg/m<sup>2</sup> VO D1-14; a cada 21 dias
  4. **Paclitaxel + Gemcitabina**  
Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> + Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> D1 e D8, a cada 21 dias
  5. **Gemcitabina + Carboplatino**  
Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> no D1 e D8 + Carboplatino AUC 2 D1 e D8, a cada 21 dias  
Essencialmente nas mulheres com mutações BRCA e nas triplo negativo
  6. **Vinorelbina + Gemcitabina**  
Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, EV, D1 e D8 + Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup>, EV, D1 e D8, a cada 21 dias
  7. **Carboplatino + Paclitaxel**  
Carboplatino, EV, AUC 6 + Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> EV, a cada 21 dias
  8. **Carboplatino + Docetaxel**  
Carboplatino AUC 6 + Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias

## Quimioterapia metronómica

A QT metronómica é a administração contínua de QT em baixas doses, reduzindo os efeitos secundários. O termo “metronómica” é a dose mínima biologicamente eficaz de uma droga que, quando dada em intervalos de dose regulares com nenhum intervalo sem droga prolongado, leva a atividade anti tumoral.

O conceito de tratamento metronómico tem por base 3 conceitos principais: efeito anti-angiogénico, efeito citotóxico contínuo e efeito modulador.

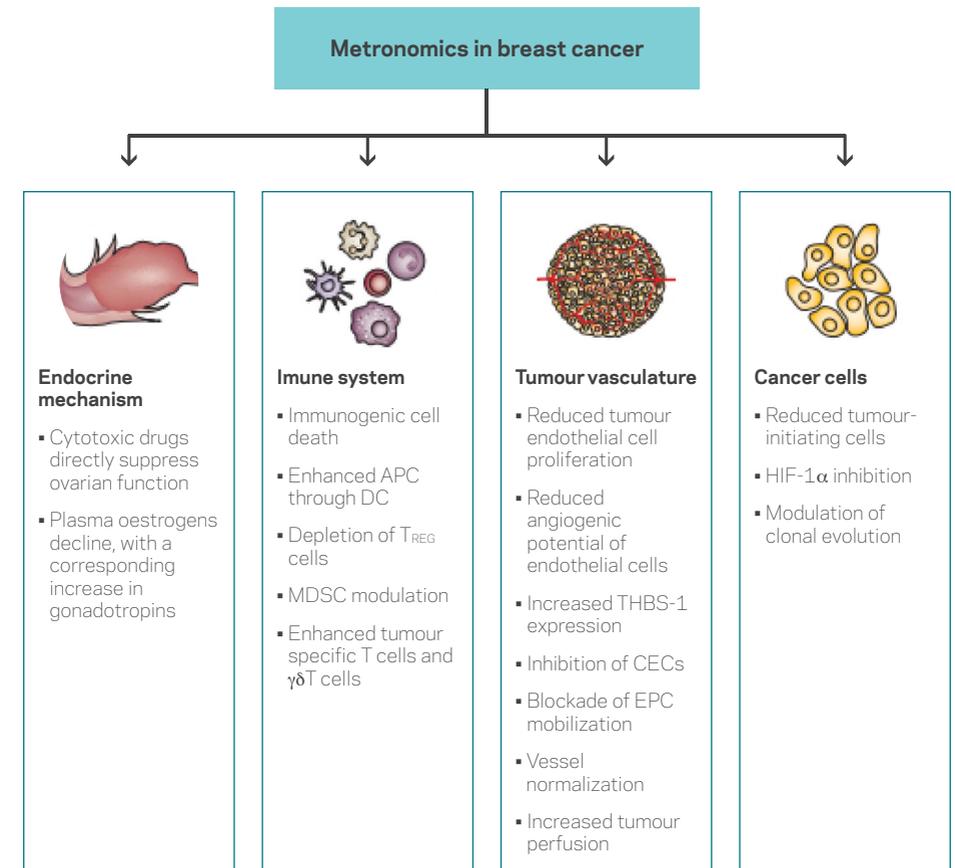


Figura 2 - Efeitos da QT metronómica no cancro da mama (Munzone E, Colleoni M; Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer; nature Reviews, Clinical Oncology, 2015).

Num cenário metastático, o objetivo primordial do tratamento é melhorar a qualidade de vida e controlar os sintomas. A QT metronómica parece oferecer a possibilidade de prolongar o tratamento com menos efeitos secundários. Drogas como a ciclofosfamida, metotrexato, vinorelbina e capecitabina têm sido testados em esquemas metronómicos.

Numerosos ensaios fase 2 demonstram atividade em monoterapia com QT metronómica nos pacientes com carcinoma da mama metastático (CMM).

**Capecitabina** em 1ª linha administrada em doses *standard* ou contínua, melhorou a sobrevivência global e com melhor tolerância que o CMF em mulheres com CMM sem condições para regimes de QT mais intensos.

• Outro ensaio fase 2 com capecitabina metronómica (1500 mg 1x/dia) demonstrou taxa de benefício clínico de 62%, incluindo atividade em doentes com múltiplas linhas prévias e aquelas que receberam capecitabina na dose *standard*.

• Um ensaio atualmente em recrutamento, CAMMELIA trial, é um ensaio de fase 3 que tenta avaliar a eficácia e segurança do tratamento de manutenção com capecitabina oral, comparando o esquema metronómico (500 mg/m<sup>2</sup> 3 vezes/dia, sem interrupções), com esquema *standard* (1000 mg/m<sup>2</sup>, 2 vezes/dia; D1 a D14, a cada 3 semanas), após primeira linha com capecitabina + docetaxel no CMM HER2 negativo.

A **Vinorelbina** oral tem demonstrado atividade promissora e perfil de segurança como agente único.

• Ensaios de fase 1 estabeleceram a dose recomendada de Vinorelbina metronómica com 50 mg 3 vezes/semana por 3 semanas, com 1 de intervalo.

O ensaio **TEMPO-Breast1** é um estudo de fase 2 que avalia, como QT primeira linha, vinorelbina oral administrada com 2 esquemas diferentes (metronómico VS *standard* em pacientes com CMM, recetores hormonais positivos, HER2 negativo: Vinorelbina 50 mg, 3 vezes/semana às 2ª, 4ª e 6ª feiras (esquema metronómico) VS 60 mg/m<sup>2</sup>/semana (D1/D8/D15) no primeiro ciclo com aumento para 80 mg/m<sup>2</sup>/semana no segundo ciclo na ausência de toxicidade grau 3 ou 4 (esquema *standard*). O tratamento é continuado até progressão da doença, toxicidade inaceitável ou recusa do paciente.

Combinações de regimes de QT metronómica têm também demonstrado atividade e excelente tolerância. A primeira combinação a ser estudada em cenário metastático, em 2002, foi a Ciclofosfamida (50 mg/dia contínua) com o Metotrexato (2.5 mg 2 vezes/dia D1 e D2 a cada semana). O follow-up a longo prazo demonstrou benefício clínico de 12 meses ou mais em 16% dos pacientes.

A combinação de Vinorelbina metronómica e capecitabina também demonstrou atividade no CMM. O ensaio VICTOR 1 fase I/II estudou a combinação Vinorelbina (40 mg D1,3 e 5 semanal) com Capecitabina 500 mg 3 vezes/dia) e demonstrou importantes taxas de resposta, bem tolerado com poucos eventos adversos grau 3/4, sem deterioração da qualidade de vida.

Esquema disponível na instituição

Ciclofosfamida (50 mg/dia contínua) com o Metotrexato (2.5 mg 2 vezes/dia D1 e D2 a cada semana)

## Duração de tratamento

Não há uma duração pré-determinada para o tratamento. A duração deve ser individualizada tendo em conta os objetivos do tratamento e a presença de toxicidades. Em geral os pacientes devem continuar QT até melhor resposta, progressão da doença ou se toxicidade inaceitável.

## Algoritmo de Tratamento

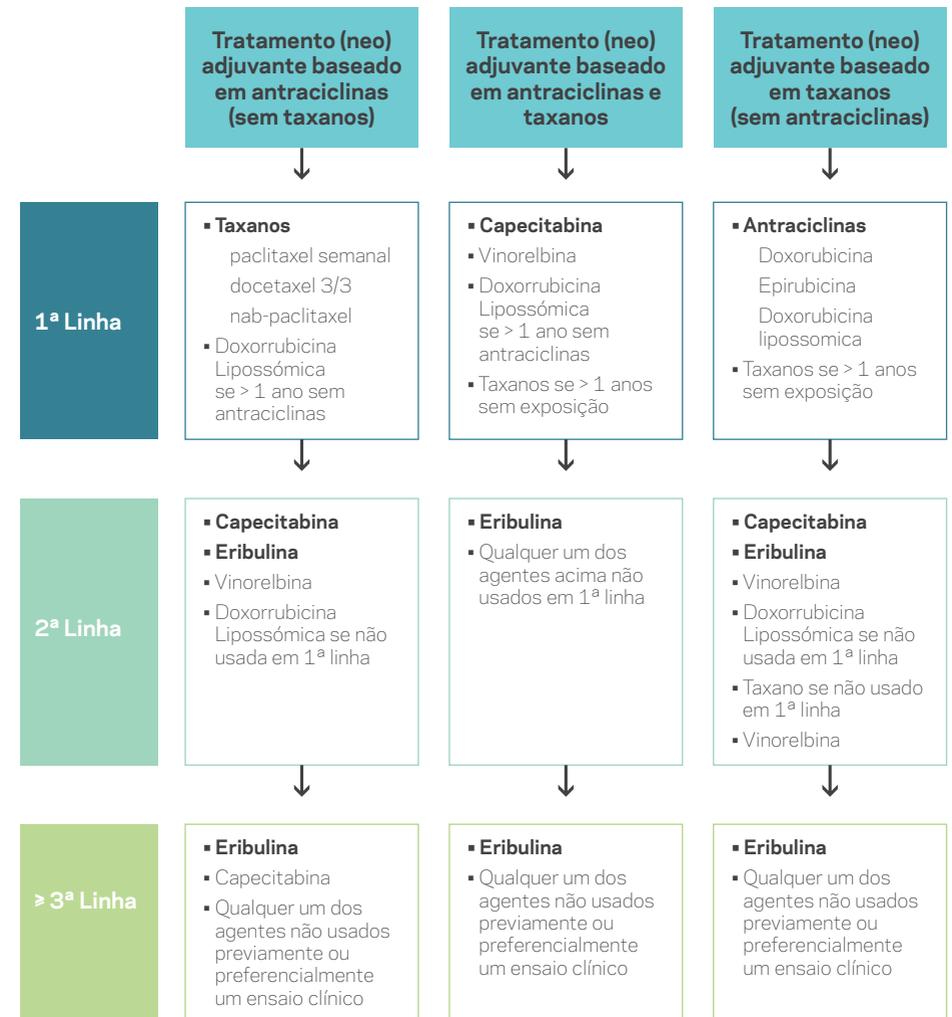


Figura 3 - Algoritmo de tratamento para cancro da mama metastizado ("Cytotoxic chemotherapy: Still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer")

## TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA METASTÁTICO HER2 POSITIVO

Aproximadamente 20% de todos os cancros da mama apresentam amplificação do gene ou sobre expressão (ou ambos) do HER2. As terapias-alvo para HER2 têm-se tornado importantes e alterado a história natural do cancro da mama HER2 positivo.

São 4 os agentes anti-HER2 disponíveis para o tratamento deste subtipo de cancro da mama:

### • Trastuzumab (anticorpo monoclonal humanizado anti-Her2)

Em adição à quimioterapia melhorou significativamente a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global entre pacientes com CMM Her2 positivo.

### • Pertuzumab (anticorpo monoclonal humanizado anti-Her2)

Em combinação com o Trastuzumab e QT e não em monoterapia.

### • T-DM1 (Ado-Trastuzumab emtansine) = Trastuzumab + agente anti microtúbulos, DM1.

### • Lapatinib

Inibidor da tirosina-cinase contra EGFR1 e HER2

Pacientes com cancros da mama que são HER2 positivo beneficiam de tratamento dirigido ao HER2. De acordo com as recomendações das *guidelines* da NCCN os pacientes com tumores que são positivos para HER2 por método de FISH ou 3+ por imuno-histoquímica beneficiam com o tratamento de terapêutica dirigida ao HER2.

## Tratamento de 1ª linha

O CLEOPATRA, ensaio de fase III que comparou pertuzumab + trastuzumab + docetaxel com trastuzumab + docetaxel, em 1ª linha para CMM HER2 positivo, mostrou melhoria estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão (mais 6.1 meses) e na sobrevivência global (menos 34% no risco de morte) no ramo contendo pertuzumab. Os efeitos secundários mais comuns no grupo do pertuzumab foram diarreia, rash, inflamação das mucosas, neutropenia febril e pele seca. Este grupo apresentou ainda um pequeno aumento nos eventos cardíacos adversos ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.

Pertuzumab e Trastuzumab em combinação com taxanos é o tratamento eleição na primeira linha no CMM HER2 positivo.

### • Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (categoria 1)

Pertuzumab 840 mg IV dose de carga, seguida de 420mg EV+ Trastuzumab 8 mg/Kg EV dose de carga seguido de 6 mg/Kg + Docetaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup>; a cada 21 dias.

- Pertuzumab - Necessário pedido de autorização especial para administração.

O Trastuzumab pode ainda ser usado com outros agentes em 1ª linha

- Paclitaxel em monoterapia ou em combinação com Carboplatino
- Docetaxel
- Vinorelbina
- Capecitabina

## Progressão da doença após 1ª linha

A continuação de bloqueio HER2 é recomendada para pacientes com CMM que progride na 1ª linha de regimes contendo trastuzumab.

### • T-DM1

É um conjugado droga-anticorpo, com propriedade anti-HER2 e atividade citotóxica do inibidor dos microtúbulos. O EMILIA, estudo de fase III que comparou T-DM1 com lapatinib + capecitabina, mostrou uma melhoria na sobrevivência livre de progressão (9.6 meses versus 6.4 meses) e na sobrevivência global (30.9 meses versus 25.1 meses). De referir que os efeitos secundários grau 3/4 foram maiores no grupo lapatinib + capecitabina. No grupo do T-DM1, trombocitopenia e aumento das aminotransferases séricas foram os efeitos adversos mais reportados.

O estudo TH3RESA, foi um estudo fase 3 em doentes com doença avançada HER2 positiva em progressão após tratamento com duas ou mais linhas com terapêuticas anti-HER2, incluindo trastuzumab e lapatinib e tratamento prévio com taxanos em qualquer cenário. As doentes foram randomizadas para receber tratamento com T-DM1 ou tratamento à escolha do médico. O estudo no grupo tratado com T-DM1 melhoria da sobrevivência livre de progressão (6.2 vs 3.3 meses); houve uma tendência de melhoria da sobrevivência global e menor incidência de eventos adversos grau 3. Assim, o T-DM1 foi considerado *standard* após progressão com trastuzumab e lapatinib.

O T-DM1, em monoterapia está indicado e aprovado no tratamento de doentes adultos com CMM HER2 positivo, localmente avançado irrissecável ou metastizado, previamente submetidos a tratamento com trastuzumab e um taxano, isoladamente ou em associação. Os doentes deverão:

- Ter recebido terapêutica anterior para a doença localmente avançada ou metastizada: que progrediram após tratamento com trastuzumab (com ou sem pertuzumab) e um taxano para doença metastática

Ou

- Ter desenvolvido doença recorrente durante ou no prazo de seis meses após conclusão da terapêutica adjuvante com trastuzumab e taxano

- T-DM1: 3.6 mg/Kg de peso
- Necessário pedido de autorização especial para administração.

Existem outros esquemas para a doença metastática que progrediu após primeira linha paliativa.

☛ Pertuzumab+Trastuzumab ± agente citotóxico

Um estudo fase II mostrou que a combinação pertuzumab e trastuzumab é ativa e bem tolerada em pacientes que progrediram após primeira linha com um esquema contendo trastuzumab. Assim, se a doente não recebeu pertuzumab na 1ª linha poderá recebê-lo em linhas subsequentes com ou sem agentes citotóxicos.

De referir que o Trastuzumab em combinação com uma antraciclina está associada a significativa cardiotoxicidade, pelo que o seu uso concomitante deve ser evitado.

☛ Capecitabina + Lapatinib

É também uma opção após progressão da doença com regimes contendo trastuzumab. Um ensaio de fase III comparou a combinação lapatinib e capecitabina com capecitabina em monoterapia (em mulheres com CMM refratário a trastuzumab e com tratamento prévio com antraciclina e taxano). O tempo até progressão aumentou 4 meses no grupo da combinação, mas não mostrou aumento significativo na sobrevivência global, mas com tendência positiva na combinação.

☛ Lapatinib + Letrozole

O estudo em mulheres pós-menopáusicas com tumores HER2 positivo e recetores hormonais positivos, mostrou um aumento na sobrevivência livre de progressão na combinação.

Esquemas CMM HER2 Positivo	
<b>Docetaxel Trastuzumab Pertuzumab</b>	75 <sup>1</sup> mg/m <sup>2</sup> ; EV; D1 8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes 840 mg, EV, D1; seguido de 420 mg, EV nos ciclos subsequentes A cada 21 dias
<b>Paclitaxel Trastuzumab Pertuzumab</b>	80 mg/m <sup>2</sup> ; EV; D1, D8, D15 8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes 840 mg, EV, D1; seguido de 420 mg, EV nos ciclos subsequentes A cada 21 dias
T-DM1	3.6 mg/kg; EV; D1; a cada 21 dias
<b>Trastuzumab Capecitabina</b>	8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> 2 vezes/dia, VO, D1-14 A cada 21 dias
<b>Capecitabina Lapatinib</b>	1000 mg/m <sup>2</sup> 2 vezes/dia; VO; D1-14 1250 mg 1 vez/dia; VO; D1-D21 A cada 21 dias
Vinorelbina Trastuzumab	30 mg/m <sup>2</sup> ; EV; D1 e D1 8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes A cada 21 dias

Trastuzumab Lapatinib	8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes 1000 mg, VO, D1-21 A cada 21 dias
<b>Docetaxel Trastuzumab</b>	75 mg/m <sup>2</sup> ; EV; D1 8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes A cada 21 dias
<b>Paclitaxel Trastuzumab</b>	80-90 mg/m <sup>2</sup> ; EV; semanal 8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes A cada 21 dias
<b>Carboplatino Trastuzumab</b>	AUC 6, EV, D1 8 mg/Kg, EV, D1; seguido de 6 mg/Kg, EV nos ciclos subsequentes A cada 21 dias
<b>Ou Carboplatino semanal</b>	AUC 2, EV; D1, D8 e D15
NOTA: Trastuzumab SC	600 mg, SC, D1
Trastuzumab semanal	4 mg/kg D1, seguido de 2 mg/kg, EV semanal

<sup>1</sup> Iniciar com dose de 75 mg, se boa tolerância pode aumentar para 100 mg/m<sup>2</sup>  
**Tabela 7 - Esquemas de tratamento sistémico no CMM HER2 positivo**

### Duração do tratamento

A duração ótima do tratamento com agentes anti-HER2 em pacientes com controlo da doença a longo prazo é desconhecida, uma vez que não existem estudos prospetivos. A terapêutica anti-HER2 pode ser usada durante anos, até progressão da doença, com avaliação seriada da cardiotoxicidade.

### Quimioterapia no Cancro da mama metastático triplo-negativo

O cancro da mama triplo-negativo é definido como o tumor ao qual falta a expressão de recetores estrogénio, progesterona e HER2. A quimioterapia é o único tratamento sistémico neste subtipo de doentes. Estas doentes apresentam pior prognóstico que pacientes com cancro da mama de outros subtipos.

A abordagem do cancro da mama triplo negativo é um desafio por causa da falta de terapêuticas alvo, comportamento agressivo e mau prognóstico. Não existe atualmente nenhuma quimioterapia *standard* nestas doentes, sendo o tratamento escolhido dos agentes recomendados para o cancro da mama com recetores hormonais positivos. Neste subtipo de tumor, dada a natureza agressiva, há recomendação para usar esquemas de combinação de drogas em preferência à monoterapia.

Estudos têm demonstrado que pacientes com cancro da mama triplo negativo com doença residual após QT neoadjuvante têm significativamente pior prognóstico, com recidivas nos primeiros 3 anos. A duração da resposta para o CMM triplo negativo é normalmente curta, com pequenos períodos de doença livre de progressão.

Esquemas à base de platino têm sido estudados no cancro da mama triplo negativo, e o seu uso tem sido suportado pela forte associação dos tumores triplo-negativo com as mutações no gene BRCA1 (90% dos tumores BRCA1 mutados são triplo negativo). Este tipo de esquemas tem mostrado limitada eficácia no CMM em geral, mas alguns ensaios randomizados mostram benefício no cancro triplo negativo. Uma análise retrospectiva de esquemas platino-taxano mostrou taxas de respostas semelhantes (39%) aos não-triplo negativo, mas sem impacto na sobrevivência global. Outro estudo retrospectivo mostrou benefício no esquema cisplatino+gemcitabina. No entanto, a taxa de resposta global foi decepcionante.

A eribulina, no ensaio EMBRACE, foi mais eficaz em pacientes HER2 negativo, os quais tiveram uma diminuição de 34% no risco de morte, e nas triplo negativo, que tiveram 29% de diminuição de risco.

O uso de anti-angiogénicos no cancro da mama triplo negativo é sustentado pela sua natureza altamente proliferativa e pela importância do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) na proliferação da microvasculatura. O bevacizumab mostrou benefício em alguns subgrupos de cancro da mama triplo negativo em combinação com taxanos e outros agentes. No ensaio RIBBON-1, a combinação da capecitabina ao bevacizumab aumentou a sobrevivência livre de progressão. O benefício foi modesto na adição do bevacizumab ao taxano/antraciclina. No RIBBON-2 foram estudados vários regimes de quimioterapia com ou sem bevacizumab no tratamento de 2ª linha. Nos triplo-negativo houve uma melhoria marcada na sobrevivência livre de progressão com o bevacizumab e uma tendência favorável na sobrevivência global, mas sem significância estatística. Apesar destes resultados, o bevacizumab não se encontra atualmente aprovado para o CMM.

Os inibidores da tirosina-cinase, sunitinib e sorafenib, têm mostrado atividade em ensaios no cancro da mama, particularmente nas populações triplo negativo, mas nenhum dos agentes está atualmente aprovado no tratamento do cancro da mama.

Existem alguns marcadores preditivos de quimio-sensibilidade aos atuais agentes, que podem identificar potenciais alvos terapêuticos. Entre esses marcadores estão a mutação BRCA, p53 e caveolina1. Os tumores com mutação BRCA1 mostram sensibilidade à cisplatina em modelos animais e mutações BRCA podem prever sensibilidade aos esquemas baseados em platinos nos triplo negativo. A caveolina 1, sobre expressada nos triplo negativo tem sido sugerida como preditora de benefício ao paclitaxel. Membros da família das proteínas supressoras tumorais, p63 e p73 são co expressas exclusivamente num subtipo de cancro da mama triplo-negativo e ambas predizem sensibilidade ao platino.

Encontram-se também em curso vários ensaios clínicos no cancro da mama triplo negativo com imunoterapia, dos quais ainda se esperam resultados.

Os linfócitos que infiltram o tumor (TILs – *tumor infiltrating lymphocytes*) compreendem uma mistura de diferentes tipos de células normalmente dominados por células T com proporções variáveis de células B, Natural-killers (NK), macrófagos e células dendríticas. A sua quantificação e caracterização tem sido usada como um marcador para avaliação da imunogenicidade do

tumor. Numerosos estudos retrospectivos que os TILs estão presentes no e em volta do tumor na maioria dos cancros da mama e que podem ter influência na resposta ao tratamento e no prognóstico. A sua concentração varia de acordo com o subtipo de tumor, sendo os triplo negativo e os HER2 positivo aqueles com maiores níveis de TILs e os RH positivos aqueles com menor concentração (menos imunogénicos). Vários estudos em fases precoces têm estudado o valor dos anti-PD1 ou anti-PDL1 em monoterapia no cancro da mama com taxas de resposta e perfis de segurança. São exemplos o JAVELIN (Avelumab), estudo fase 1b; KEYNOTE 012 (Pembrolizumab) e estudos com Atezolizumab. Nos RH positivos os estudos têm demonstrado menores taxas de resposta.

Em resumo, dada a agressividade deste subtipo tumoral e as limitadas opções terapêuticas, urge a necessidade de novas terapêuticas, a fim de melhorar o prognóstico tão sombrio do cancro da mama triplo negativo.

## RADIOTERAPIA NO CANCRO DA MAMA ESTÁDIO IV

Embora o tratamento sistémico seja a base do tratamento do cancro da mama metastático, outras abordagens como a radioterapia podem ser importantes para a palição de sintomas e prevenção de complicações relacionadas com a doença.

Pacientes que se apresentam com metástases sintomáticas, como dor não controlada, perda de função, emergências oncológicas como a compressão medular, o efeito de massa por metástases cerebrais, fraturas patológicas; são candidatos a intervenções locais para aliviar os sintomas e preservar a capacidade funcional.

A doença oligometastática, ou seja, doença solitária ou poucas lesões, limitadas a um só órgão, é mais provável de beneficiar de tratamento local, nomeadamente RT estereotáxica.

Pacientes com metástase cerebral única ou em pequeno número poderão ser tratadas com cirurgia ou radioterapia. A radiocirurgia poderá ser uma opção em casos seleccionados de metástases cerebrais irrissecáveis. Após a exérese cirúrgica poderá ser realizada radioterapia complementar (holocraneana ou radiocirurgia à local).

Fraturas ou fraturas iminentes devido a metástases; dor significativa associada a perda de função, compressão medular ou compressão nervosa. Se dor localizada ou persistente devido a metástases ósseas, uma avaliação radiológica é necessária para determinar fraturas patológicas presentes ou iminentes. Neste caso pode ser necessária estabilização cirúrgica seguida de RT. Se ausência de claro risco de fratura, a RT é o tratamento de escolha.

Perante sinais ou sintomas sugestivos de compressão medular, esta deve ser tratada como uma emergência. A ressonância magnética é o exame de escolha. Descompressão cirúrgica pode ser necessária. Se não houver condições cirúrgicas a radioterapia de urgência é uma opção.

No caso das metástases hepáticas não existem estudos randomizados avaliando o impacto do tratamento local na sobrevivência. O tratamento local deve ser proposto em casos selecionados de bom performance status, com poucas lesões, sem envolvimento extra-hepático e após controlo da doença com terapêutica sistémica.

Uma das indicações de RT é a palição de sintomas, nomeadamente queixas álgicas associadas à metastização. A RT é eficaz no alívio parcial ou completo da dor na maioria dos doentes com metástases ósseas. Importante realçar que um agravamento transitório pode ocorrer em alguns pacientes, o que ocorre nos primeiros dias após RT e dura geralmente 1 ou 2 dias. Os fraccionamentos mais comuns são 1, 5 ou 10 frações. Poderá ser utilizada a RT esterotóxica, em casos de metástases ósseas em número limitado, mas também em casos de metástases cerebrais ou hepáticas.

## Bibliografia

1. NCCN Guidelines; Breast Cancer; Version 2.2016
2. F. Cardoso et al; 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3); Annals of Oncology 28: 16-33, 2017
3. Kaufman PA et al; Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane; J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):594-601.
4. Cortes J et al; Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.; Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
5. Partridge AH et al; Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline; 2014 by American Society of Clinical Oncology
6. Gebbia V, Bousset H, Valerio MR; Oral Metronomic Cyclophosphamide with and without Methotrexate as Palliative Treatment for Patients with Metastatic Breast Carcinoma, Anticancer Research 32: 529-536 (2012)
7. Baselga J et al; Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer; N Engl J Med 2012;366:109-19.
8. Verma S et al; Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer; N Engl J Med 2012; 367:1783-1791.
9. Krop IE et al; Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial; Volume 15, No. 7, p689-699, June 2014.
10. Uhm JE, Park YH, Yi SY et al. Treatment outcomes and clinicopathologic characteristics of triple-negative breast cancer patients who received platinum containing chemotherapy. Int J Cancer 2009; 124: 1457-1462.
11. Koshy N, Quispe D, Shi R et al. Cisplatin-gemcitabine therapy in metastatic breast cancer: improved outcome in triple negative breast cancer patients
12. André F, Zielinski CC, Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents; Annals of Oncology 23 (Supplement 6): vi46-vi51, 2012.
13. Foulkes WD et al; Triple-Negative Breast Cancer; N Engl J Med 2010;363:1938-48.
14. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol 2017; 7:4.
15. Banys-Paluchowski M, Schütz F, Ruckhäberle E, Krawczyk N, Fehm T; Metronomic Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer – a Systematic Review of the Literature; Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016 May; 76(5): 525-534.
16. Munzone E, Colleoni M; Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer; nature Reviews, Clinical Oncology, 2015
17. Cardoso F et al; Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice; Cancer Treatment Communications 6S1 (2016) S1-S10
18. De la Haba, J et al; Randomised phase II study evaluating, as first-line chemotherapy, single-agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (TempoBreast-1 trial); Cancer res. 2016; 76: -38th Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; DEC 08-12, 2015; San Antonio, TX. [Poster]
19. Danielson B, Winget M, Gao Z, Murray B, Pearcey R; Palliative radiotherapy for women with breast cancer; Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Sep;20(7):506-12.
20. Lutz S et al; Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline; March 15, 2011 Volume 79, Issue 4, Pages 965-976.
21. Lutz ST, Jones J, Chow E; Role of Radiation Therapy in Palliative Care of the Patient With Cancer; J Clin Oncol 32:2913-2919. 2014.
22. Luen SJ et al; Tumour-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer; Pathology (2016).

## 8.3. Bifosfonatos

Nos doentes com metastização óssea, devem ser propostos agentes modificadores do osso, nomeadamente bisfosfonatos e denosumab, como parte integrante do tratamento destes doentes. A utilização destes agentes reduz a frequência e tempo até 1º evento ósseo (SRE), mas sem aparente impacto na sobrevivência global. São definidos como eventos ósseos: fraturas patológicas, compressão medular, radiação ou cirurgia óssea, ou hipercalcemia.

Os bisfosfonatos, geralmente o zoledronato e pamidronato, estão recomendados em doentes com metástases ósseas, especialmente líticas ou localização em regiões de carga, desde que a sobrevivência expectável seja superior a 3 meses e com função renal compatível (creatinina inferior a 3mg/dl e com avaliação a cada administração). É necessário o ajuste de dose à função renal, como descrito abaixo.

### Dose recomendada de ácido zoledrónico de acordo com clearance creatinina

- > 60 ml/min → 4,0 mg de ácido zoledrónico
- 50-60 ml/min → 3,5 mg de ácido zoledrónico
- 40-49 ml/min → 3,3 mg de ácido zoledrónico
- 30-39 ml/min → 3,0 mg de ácido zoledrónico

Nesta indicação, a administração de zoledronato está contra-indicada com uma clearance de creatinina abaixo dos 30ml/min ou uma creatinina sérica acima de 3,0mg/dl (permite-se a administração com valores de creatinina até 4,5mg/dl em casos de hipercalcemia maligna). Está igualmente contra-indicada a administração em doentes com hipocalcemia. Após início

de administração de zoledronato, deve-se avaliar a função renal antes de cada toma, e de acordo com o RCM do produto o tratamento deve ser suspenso em caso de deterioração da função renal (definida como um aumento de de creatinina de 0,5mg/dl em doentes com creatinina baseline normal ou 1,0mg/dl em doentes com creatinina baseline aumentada), com re-instituição do tratamento na mesma dose quando a creatinina sérica regressar abaixo do nível basal + 10%.

Os estudos ZOOM e OPTIMIZE-2 demonstraram que o zoledronato administrado cada 12 semanas não é inferior à administração a cada 4 semanas e com menos incidência de disfunção renal ou osteonecrose da mandíbula. O risco de osteonecrose da mandíbula aumenta com a quimioterapia, corticoterapia, má dentição e tratamentos dentários durante a administração de bisfosfonatos, pelo que deve ser feita avaliação por estomatologia antes de iniciar o tratamento.

Durante a administração de bisfosfonatos, é obrigatório monitorizar a função renal, bem como a calcémia (eventualmente fosfatémia e magnesiémia), antes de cada ciclo. Deve-se sempre associar suplementação com cálcio e vitamina D, desde que não hajam contraindicações. O uso de cálcio e vitamina D em doentes em risco de hipercalcemia por metastização óssea não é problemático uma vez que a absorção de cálcio é regulada pela paratormona, que diminui em situações de hipercalcemia.

O denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a activação do seu receptor, RANK, na superfície de precursores dos osteoclastos e nos osteoclastos. A prevenção da interacção entre RANKL/RANK inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea no osso cortical e trabecular. É administrado por via subcutânea a 4 semanas mostrou superioridade em relação ao zoledronato no tempo até ao primeiro evento esquelético, mas não na sobrevivência global. Apresenta melhor perfil de tolerabilidade e não necessita de ajuste para a função renal, no entanto doentes com clearance de creatinina inferior a 30ml/min ou em diálise têm risco aumentado de hipocalcemia. É necessário também manter suplementação com cálcio e vitamina D. Há evidência que o benefício se mantém durante pelo menos 24 meses de tratamento, mas faltam dados concretos sobre a eficácia e segurança de tratamentos mais prolongados.

Todos os doentes devem ser encorajados a manter boas práticas de higiene oral, efetuar check-ups dentários de rotina e notificar imediatamente qualquer sintoma oral como mobilidade dentária, dor ou edema, ou não cicatrização de feridas ou supuração durante os tratamentos. Durante o tratamento, não devem ser realizados procedimentos dentários invasivos.

Não existe ainda evidência científica quanto à duração ótima destes agentes, devendo sempre ser ponderada a eficácia vs toxicidade na sua manutenção a longo prazo.

**Recomendação:** Na ausência de contra-indicação (disfunção renal, dentição em mau estado, hipocalcemia), deve ser oferecida terapêutica com bisfosfonatos endovenosos ou denosumab (conforme disponibilidade dos centros locais) a todas as doentes com metastização óssea.

A dose padrão de ácido zoledrónico é 4mg a cada 28 dias e de ácido pamidrónico é de 90mg a cada 3-4 semanas, podendo após um período inicial de administração mensal, ser administrado cada 3 meses, sem prejuízo para a doente.

A dose recomendada de denosumab é de 120 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 4 em 4 semanas na coxa, no abdómen ou na face posterior do braço.

Na ausência de contra indicações (litíase renal recorrente), todos os doentes sob inibidores dos osteoclastos devem receber suplementação de cálcio e vitamina D.

### Bibliografia

1. Amadori D, Aglietta M, Alessi B et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):663.
2. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 1;3(7):906-912.
3. Kohno N, Aogi K, Minami H et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3314.
4. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132.

## 9.

## Formas especiais

## 9.1. Tumores filóides

Os tumores filóides da mama são neoplasias fibroepiteliais raras (0,3 a 1% das neoplasias da mama), com comportamento biológico heterogéneo: os menos agressivos comportam-se como fibroadenomas, enquanto os mais agressivos têm transformação sarcomatóide e podem apresentar metastização por via hematogénica.

Os tumores filóides são mais comuns em mulheres com 40 a 50 anos de idade, ou seja, cerca de 15 a 20 anos mais tarde que a idade média associada ao aparecimento de fibroadenomas. A apresentação clínica mais comum é a presença de um nódulo mamário de grandes dimensões e de crescimento rápido, firme e indolor, mas com a implementação do rastreio mamográfico têm sido detetados tumores filóides de menores dimensões.

Histologicamente, os tumores filóides classificam-se em benignos, *borderline* ou malignos.

Em termos de incidência, os tumores benignos são os mais frequentes (60-75% dos tumores filóides), seguidos pelos tumores *borderline* (15-20%) e malignos (10-20%). Este sistema de classificação tem valor preditivo do prognóstico e é importante na decisão da abordagem terapêutica, uma vez que os tumores malignos e mais raramente os *borderline* podem causar metastização à distância, enquanto os tumores benignos e a maior parte dos *borderline* apresentam geralmente um bom prognóstico, mas com risco de recidiva local. A expressão dos recetores hormonais é comum nas células epiteliais, mas não no estroma e a determinação do Ki67 ou HER-2 não demonstrou ser importante neste tipo de neoplasias da mama.

## Tratamento

O tratamento é cirúrgico com mastectomia total ou cirurgia conservadora, sendo desejáveis margens livres  $\geq 1$  cm dado o risco de recidiva local, embora se possam admitir margens menores ou mesmo margens positivas para tumores benignos. A metastização ganglionar é rara ( $<1\%$ ), pelo que o estadiamento axilar com biópsia de gânglio sentinela não é recomendado.

A radioterapia adjuvante pode ser considerada para diminuir o risco de recidiva local no caso dos tumores *borderline* ou malignos; também pode ser considerada para os tumores benignos com margens cirúrgicas  $<1$  cm.

A quimioterapia adjuvante geralmente não é recomendada para os tumores malignos, mas pode ser considerada em tumores de grandes dimensões ou com envolvimento de estruturas secundárias, como a parede torácica. A hormonoterapia adjuvante não é recomendada porque o comportamento maligno deve-se às células estromais que não expressam recetores hormonais.

## Prognóstico

A maior parte dos doentes com tumores benignos ou *borderline* estão curados após tratamento cirúrgico, mas existe risco de recidiva local (10-30%), mesmo com tratamento cirúrgico adequado, pelo que a vigilância é fundamental para a deteção precoce das recidivas. Num estudo realizado com 605 doentes, os principais fatores preditivos do risco de recidiva foram a atipia estromal, sobre-crescimento estromal, estado das margens cirúrgicas e índice mitótico (critérios AMOS).

Verifica-se metastização à distância em cerca de 22% dos tumores malignos e que ocorre geralmente nos 3 primeiros anos, sendo mais comum a metastização pulmonar, seguida pela óssea e hepática.

Em caso de recidiva local, o tratamento recomendado é a re-excisão com margens alargadas ou mastectomia, em associação com radioterapia adjuvante; caso os tumores não sejam ressecáveis, o tratamento baseia-se apenas em radioterapia paliativa. Se metastização à distância, o tratamento baseia-se em quimioterapia paliativa com os esquemas recomendados para sarcomas com base em doxorubicina e ifosfamida, realizando sempre que possível a ressecção das metástases.

## Bibliografia

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, version 2.2017, April 2017.
2. Grau Am, Chakravarthy AB, Chugh R. Phylloides tumors of the breast. UpToDate (acesso a 02.05.2017)
3. Strode M et al. Update on the diagnosis and management of malignant phylloides tumors of the breast. The Breast 2017, 33: 91-96.
4. WHO Classification of Tumors of the Breast, 4th edition.
5. Hoda SA et al. Rosen's Breast Pathology. Chapter 8 - Fibroepithelial Neoplasms. 4th edition, 2014, Wolters Kluwer.
6. Niederhuber, John E. et al. Abeloff's Clinical Oncology. Chapter 91 - Cancer of the breast, 5th edition. Philadelphia, 2014. Elsevier-Saunders.
7. Tan PH et al. Predicting clinical behaviour of breast phylloides tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. J Clin Pathol 2012; 65(1): 69-76.

## 9.2. Doença de Paget

A Doença de Paget é rara, com uma incidência de 0,5-5%, mas a sua incidência tem vindo a diminuir nos últimos anos com a implementação do rastreio. É mais comum em mulheres pós-menopáusicas, mas também tem sido descrita em mulheres jovens e no sexo masculino.

A Doença de Paget caracteriza-se pela presença de lesões eritematosas, descamativas, vesiculares ou ulceradas do complexo mamilo-areolar (CMA), que se manifestam por dor, ardor e/ou prurido, podendo estar associada a escorrência mamilar hemática. No seu diagnóstico diferencial, devemos considerar patologias benignas, como eczema, dermatite de contacto ou adenoma do mamilo, mas também patologias malignas da pele, como Doença de Bowen, carcinoma basocelular ou melanoma maligno.

A abordagem diagnóstica geralmente pressupõe a avaliação da resposta a corticoterapia tópica, sendo mandatória a realização de biópsia de qualquer lesão persistente.

Quando associado a cancro da mama, as neoplasias podem ter uma localização próxima do CMA, mas uma localização mais periférica foi observada em 41% dos casos, incluindo casos de carcinomas multifocais ou multicêntricos.

Dada a associação com cancro da mama, é mandatória a pesquisa de nódulos mamários palpáveis e a realização de mamografia bilateral, com biópsia de qualquer lesão suspeita de malignidade e que permite também definir a extensão da doença. Se nódulo palpável, é mais provável a associação com carcinoma da mama invasivo e pode existir metastização ganglionar axilar; pelo contrário, na ausência de nódulos ou alterações mamográficas, é mais provável a associação com carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

A realização de ecografia mamária parece não aumentar a sensibilidade quando associada a mamografia, mas é útil para a realização de biópsias ecoguiadas. A ressonância magnética é recomendada para definir a extensão da doença e identificar outras alterações suspeitas de malignidade. Na ausência de alterações mamográficas, a ressonância magnética também é recomendada para o diagnóstico de neoplasias ocultas, embora a ausência de alterações não exclua a existência de cancro da mama.

As opções de tratamento e prognóstico dependem da presença ou não de cancro da mama:

- quando a Doença de Paget está associada a cancro da mama, devem ser seguidas as recomendações terapêuticas de acordo com o estadiamento e tipo de cancro da mama, sendo que a cirurgia deve incluir sempre a ressecção do CMA;
- mesmo na ausência de nódulos palpáveis ou alterações mamográficas, verificou-se a presença de cancro da mama na maior parte dos casos, sendo geralmente CDIS, pelo que as recomendações terapêuticas incluem:

- mastectomia total ± reconstrução mamária com biópsia de gânglio sentinela, que deve ser sempre feita pela possibilidade de diagnóstico de carcinoma invasivo na peça operatória. Se doença multicêntrica, é mandatória a realização de mastectomia total.
- cirurgia conservadora com ressecção do CMA e margens livres, seguida de radioterapia adjuvante. Se diagnóstico histológico de carcinoma invasivo, deve ser realizada a biópsia do gânglio sentinela.

Nos casos raros de doença de Paget, sem evidência de carcinoma associado e com receptores hormonais positivos, pode ser considerado tratamento sistémico com tamoxifeno.

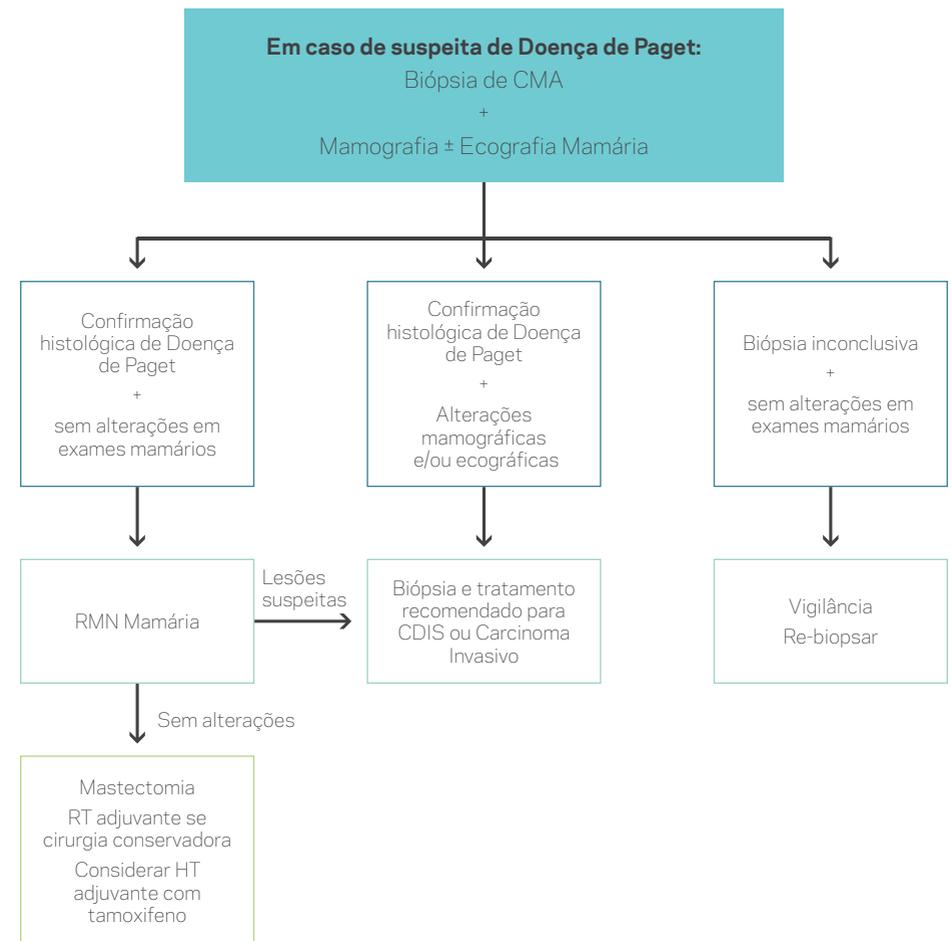


Figura 4 - Fluxograma da abordagem diagnóstica e terapêutica na presença de lesões suspeitas de Doença de Paget.

## Bibliografia

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, version 2.2017, April 2017.
2. Sabel MS and Weaver DL. Paget disease of the breast. UpToDate (acesso a 02.05.2017)
3. Sandoval-Leon AC et al. Paget's disease of the nipple. Breast Cancer Res Treat 2013, 141: 1-12.
4. Niederhuber, John E. et al. Abeloff's Clinical Oncology. Chapter 91 - Cancer of the breast, 5th edition. Philadelphia, 2014. Elsevier-Saunders.

## 9.3. Carcinoma ductal *in situ*

O CDIS corresponde a uma lesão pré-invasora do carcinoma da mama. A maioria dos casos é assintomática (90%) e é diagnosticada em exames de rastreio. A sobrevivência global aos 10 anos é superior a 98%.

## Abordagem diagnóstica

O *work-up* diagnóstico inclui a mamografia bilateral e avaliação anatomopatológica. Aproximadamente 25% das doentes com CDIS puro na core biopsy têm carcinoma invasor na peça operatória.

## Tratamento

O principal objetivo do tratamento é a prevenção da doença invasiva.

### Cirurgia

- Cirurgia conservadora (mastectomia parcial) associada a radioterapia complementar.
- Mastectomia total em casos de lesão extensa e/ou lesão multifocal/multicêntrica.

A biópsia do gânglio sentinela (BGS) não está recomendada em todos os casos. Deve ser efectuada em casos de mastectomia total e nas doentes submetidas a cirurgia conservadora deve ser equacionada em casos de risco elevado de doença invasiva: massa palpável, grande extensão de microcalcificações na mamografia.

### Radioterapia externa (RTE)

A realização de RTE após a cirurgia conservadora reduz a taxa de recorrência local em 50% (a considerar tendo em conta as margens cirúrgicas e existência de outros critérios de mau prognóstico). Não tem impacto na recorrência à distância ou sobrevivência global.

## Hormonoterapia

- **Tamoxifeno 20mg/dia** durante 5 anos em mulheres pré e pós menopáusicas submetidas a cirurgia conservadora por CDIS com expressão de recetores de estrogénio e/ou progesterona: redução do risco absoluto de recorrência local e de carcinoma da mama contralateral em 3%. Esta é a estratégia adotada no IPO do Porto.
- **Anastrozol 1mg/dia** durante 5 anos em mulheres pós menopáusicas submetidas a cirurgia conservadora por CDIS com expressão de recetores de estrogénio e/ou progesterona. Esta abordagem deve ser considerada naquelas doentes com contraindicação ao uso de Tamoxifeno.
  - Nas mulheres pós-menopáusicas, o Tamoxifeno e o Anastrozol apresentam eficácia semelhante na prevenção da recorrência e prevenção da doença invasiva.

## Vigilância ativa

Alguns autores advogam a vigilância ativa destas lesões. Esta estratégia tem como racional o facto de menos de 1% das doentes com CDIS virem a desenvolver carcinoma invasor, anualmente. A intenção desta forma de seguimento é sempre curativa e implica, portanto, a realização de exames de imagem e biópsias em caso de suspeição. Pretende-se tratar apenas quando necessário, evitando desta forma o *overtreatment*. Mulheres idosas com CDIS de baixo grau podem ser candidatas a esta abordagem.

## Bibliografia

1. NCCN Breast Cancer Guidelines version 2.2016
2. Boggs W. Anastrozole or Tamoxifen for Locally Excised Ductal Carcinoma *In Situ*? Reuters Health Information Medscape
3. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2015: Abstracts S6-03 (Cuzick et al) and S6-04 (Ganz et al). Presented December 11, 2015
4. Senkus E et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8-v30; 2015
5. Groen EJ et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma *in situ* (DCIS). Breast 2016

## 9.4. Cancro da mama no homem

O carcinoma da mama no homem é uma entidade rara, representando apenas 1% das neoplasias malignas da mama. Tal como nas mulheres, a incidência aumenta com a idade, embora nos homens tenda a surgir 5-10 anos mais tarde. Existem alguns fatores de risco associados ao carcinoma da mama no homem, no entanto a grande maioria não tem nenhum fator de risco identificável: História Familiar - 15-20% dos homens tem história familiar. O risco é maior se existirem parentes de 1º grau do sexo masculino afetados. Tal como nas mulheres, o BRCA1 e BRCA2 são os genes mais associados aos casos de cancro da mama familiar (sendo o risco maior no BRCA2). Foram também descritos casos associados a outras síndromes hereditárias como síndrome de Klinefelter. Todos os homens diagnosticados com carcinoma da mama devem realizar testes genéticos. Alterações na razão estrogénio/androgénio – excessiva estimulação de estrogénios (ex. compostos contendo estrogénios ou testosterona), disfunção hepática, obesidade, uso de marijuana, doenças da tiróide e alterações testiculares primárias – orquite, criptorquidismo e lesão testicular.

A maioria dos subtipos histológicos diagnosticados nas mulheres surgem também no homem, no entanto, os carcinomas lobulares são raramente diagnosticados no sexo masculino. 90% dos carcinomas da mama no homem são ductais invasores e a maioria expressa recetores de estrogénio (90%). O carcinoma da mama no homem é tipicamente diagnosticado em estádios mais avançados, muito provavelmente pela falta de consciência deste diagnóstico/ausência de rastreio na população masculina. Geralmente apresenta-se como uma massa firme, indolor, normalmente subareolar, com envolvimento do mamilo em 40-50% dos casos. O prognóstico destes doentes era considerado historicamente pior quando comparado com o sexo feminino, no entanto, dados mais atuais controlando os principais fatores de prognóstico não parecerem mostrar diferenças entre os sexos.

Quanto ao tratamento:

Pela sua raridade, o carcinoma da mama masculino é ainda uma patologia pouco compreendida, conduzindo a uma falta de conhecimento sobre o seu tratamento ideal. Assim, atualmente as estratégias de tratamento são baseadas e orientadas por estudos realizados em mulheres com carcinoma da mama, havendo uma necessidade premente de realizar estudos prospetivos nesta população específica de doentes.

Tratamento cirúrgico – semelhante ao observado na mulher e depende da extensão da doença ao diagnóstico. Abordagem dos gânglios linfáticos – a biópsia de gânglio sentinela para homens com cancro da mama com gânglios clinicamente negativos é aceitável. O seu papel nos homens não está tão bem estabelecido como nas mulheres pela raridade dos casos. Dada a falta de dados, a abordagem de doentes com gânglio sentinela positivo é igual à das mulheres.

## Adjuvante

- Radioterapia (RT) – indicações de tratamento semelhantes às da mulher. As indicações pós-mastectomia não estão bem esclarecidas, dado que os dados sobre benefício em termos de recorrência local/regional e sobrevivência são de ensaios clínicos com mulheres.
- Hormonoterapia – naqueles recetores hormonais positivos. O fármaco preferido é o tamoxifeno. Tal como nas mulheres, naqueles com características de alto risco (tumores grandes, de alto grau nuclear e/ou envolvimento ganglionar) pode ser ponderada a extensão da terapêutica endócrina até aos 10 anos com tamoxifeno. O tratamento com inibidores da aromatase (IA) no homem em contexto adjuvante (anastrozol) mostrou ser inferior ao tamoxifeno. Quimioterapia e/ou terapia anti-HER-2 – semelhante ao cancro da mama no sexo feminino. Nos casos localmente avançados, a quimioterapia neoadjuvante está também indicada antes da cirurgia.

## Paliativo

O tratamento da doença metastática é também semelhante ao que acontece nas mulheres. Existem dados que sugerem que os IA podem ter um papel no tratamento do carcinoma da mama metastático do homem. A coadministração de IA e aGnRH parece aumentar a taxa de benefício clínico e pode ser mais eficaz.

## Bibliografia

1. Abreu, MH, Gomes M, Meneses F, et al. CYP2D6\*4 polymorphism: a new marker of response to hormone therapy in male breast cancer? *The Breast*. 2015; 24: 481-6.
2. Abreu MH, Afonso N, Abreu PH, et al. Male breast cancer: Looking for better prognostic subgroups, *The Breast*. 2016; 26:18-24.
3. Abreu MH, Abreu PH, Afonso N, et al. Patterns of Recurrence and Treatment in Male Breast Cancer: A Clue to Prognosis? *International Journal of Cancer*. 2016, 15; 139 (8):1715-20.
4. White J, Kearins O, Dodwell D, et al. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res* 2011; 13:219.
5. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JF. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103:11.
6. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002; 137:678.
7. Fentiman IS; Male breast cancer; Volume 367, No. 9510, p595-604, 18 February 2006.
8. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA Jr, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T; Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis; *Breast Cancer Res Treat*. 2015 May;151(1):141-7.

## 9.5. Gravidez

Cerca de 1 em cada 1.000 gravidezes está associada a cancro, sendo o cancro da mama o mais comum. Dado o início cada vez mais tardio da natalidade prevê-se que a incidência de cancro na gravidez aumente.

O balanço entre a saúde do feto e a saúde materna é importante e na maior parte das situações é atualmente possível iniciar o tratamento do cancro da mama sem prejuízo significativo para o bem-estar fetal.

O tratamento da mãe não deve ser adiado a não ser que o parto esteja previsto ocorrer entre 2-4 semanas.

A gravidez deve ser considerada de risco e um seguimento apertado por Obstetrícia é essencial. Sempre que possível, deve tentar-se que o parto ocorra após as 37 semanas, exceto se risco para a mãe ou para o feto.

Se tratamento adequado o prognóstico é semelhante para uma mulher da mesma idade com cancro da mama fora da gravidez.

O conhecimento nesta área advém sobretudo de relatos de casos e de séries reportadas na literatura.

Neste capítulo serão abordados as diversas etapas de tratamento e as suas condicionantes relacionadas com a gravidez

### Exames complementares de diagnóstico

- A ecografia é o exame preferencial para o diagnóstico a nível da mama e para avaliação abdominal e pélvica.
- Rx tórax e Mamografia poderão ser executadas, se necessário, com proteção abdominal. Há um maior número de falsos negativos na mamografia pela dificuldade de interpretação causada pelas alterações fisiológicas.
- RMN sem gadolínio pode ser considerada, mas deve ser reservada para doentes em que outros métodos não tenham sido suficientemente esclarecedores (O gadolínio atravessa placenta e está associado a síndrome nefrótica no adulto)
- Tomografia computadorizada, Cintigrafia óssea e Tomografia de emissão de positrões (PET) devem ser evitados.
- Ca 15.3 não deve ser valorizado uma vez que há variações fisiológicas significativas durante a gravidez
- O estadiamento deve ser efetuado de acordo com o risco de existir doença à distância. Se o risco for baixo pode ser adiado para após o parto. Se for necessário estadiamento os exames a pedir são: Rx tórax, ecografia abdominal e Rx ósseo.

- Considerar aconselhamento genético (9% das doentes com cancro da mama de início precoce tem história positiva de BRCA)

### Cirurgia

- A cirurgia é considerada segura durante toda a gravidez. A opção de mastectomia total ou tumorectomia deve seguir as guidelines gerais. A pesquisa de Gânglio sentinela é recomendável e considerada seguro nos estudos publicados nomeadamente com o radiocoloide, Tecnécio-99m. Embora também existam alguns dados de segurança com o corante azul deve ser evitado pelo risco de reação alérgica que é cerca de 2%.
- A reconstrução deve ser adiada para após o parto para evitar anestesia prolongada e permitir simetria adequada.

### Radioterapia

- Se o cancro for diagnosticado no final do segundo ou terceiro trimestre, a radioterapia adjuvante poder ser adiada para após o parto sem prejuízo para o tratamento materno
- Se cancro for diagnosticado no primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre é importante discutir com a doente: aumento do risco de recidiva locoregional vs risco para o feto. A dose de radiação, com adequado planeamento e proteção fetal, parece encontrar-se abaixo do limiar associado a malformações fetais. No terceiro trimestre dado a crescente proximidade do feto ao campo irradiado a dose recebida é superior e excede o limiar. Assim, a considerar-se radioterapia durante a gravidez deve ser feita durante o primeiro e segundo trimestres e com adequada proteção fetal.

### Quimioterapia

- A indicação para o tratamento neoadjuvante/adjuvante e, em particular, a indicação para quimioterapia devem seguir as guidelines *standard* de acordo com o risco do tumor.
- A quimioterapia está associada a malformações fetais (até 20%) e aborto espontâneo durante o primeiro trimestre pelo que a quimioterapia deve ser adiada para após as 14 semanas. Se a situação clínica da mãe requerer um início urgente de quimioterapia durante o primeiro trimestre deve ser discutido o aborto.
- No segundo e terceiro trimestres a quimioterapia pode ser administrada de forma segura. Nos estudos publicados não há evidência de complicações/efeitos laterais major para a mãe ou toxicidade para o feto. O maior risco para o feto nas séries reportadas parece advir de um parto prematuro e não diretamente relacionado com a quimioterapia. O follow-up das crianças cujas mães foram submetidas a quimioterapia para o cancro da mama durante a gestação é na generalidade positivo embora testes específicos cognitivos não tenham sido, por vezes, reportados.

- Deve ser planeado um intervalo de 3 semanas entre a última dose de quimioterapia e o parto para evitar que o parto ocorra durante o nadir. A partir das 33-35 semanas, dado a maior probabilidade poder ocorrer um parto espontâneo a quimioterapia deve ser evitada. O risco é relativamente menor se se tratar de um esquema semanal.

Nota: embora a ocorrência de metástases na placenta seja rara esta deve ser enviada para caracterização histológica

- Se for necessário retomar quimioterapia após o parto deve ser dado um intervalo mínimo de 1 semana para recuperação, na ausência de complicações.
- As múltiplas alterações fisiológicas durante a gravidez alteram a concentração de quimioterapia no plasma, mas no momento não existe a fórmula ideal para o cálculo de dose a refletir essa realidade. Assim, o cálculo de dose deve ser feito de forma *standard* e considerando o peso atual da mãe (e não o peso prévio à gravidez) uma vez que habitualmente as alterações fisiológicas já diminuem a dose.
- A informação sobre a segurança dos esquemas *dose-dense* na gravidez é ainda escassa. E Cardonick et al, 2012 publicou um estudo retrospectivo com 10 mulheres que não mostrou aumento do risco para a mãe e para o feto da quimioterapia *dose-dense*. Dado a escassez de dados é preferível, se possível, manter intervalos de 3 semanas entre ciclos.

### Esquemas de quimioterapia

- Antraciclina: os regimes baseados em antraciclina são os mais estudados e são a primeira escolha. Não existe preferência entre os regimes (FEC; FAC; AC, EC) pelo que deve ser escolhido de acordo com a prática local. Os estudos com antraciclina não mostraram maior risco de cardiotoxicidade fetal secundária à exposição a antraciclina in útero.
- A ciclofosfamida é também considerada genericamente segura com base em séries de casos, no entanto, se se considerar não comprometer a eficácia pode-se considerar monoterapia com adriamicina ou epirrubina, considerando um risco teórico e até ao momento não comprovado de leucemia por exposição in útero a ciclofosfamida.
- O 5-Fu embora seja um antimetabolito não tem sido associado a aumento de malformações congénitas quando usado no segundo e terceiro trimestre.
- Taxanos: a sua taxa de transferência placentária é mínima, pelo que são considerados seguros nos segundos e terceiros trimestres da gravidez. Apesar de ambos poderem ser considerados o esquema com paclitaxel semanal é geralmente menos tóxico, não necessita de pré-medicação com corticosteroides nem o uso profilático de G-CSF pelo que poderá ser mais fácil de gerir.
- Dada a toxicidade do metotrexato, CMF não deve ser utilizado.
- Os dados sobre utilização de carboplatina são limitados, mas não parece aumentar o risco de malformação fetal quando usado no segundo e terceiro trimestre.
- A vinorelbina é considerada relativamente segura baseado num pequeno número de *case-reports*.

### Hormonoterapia

- Tamoxifeno está associado a malformações fetais e deve ser evitado durante toda a gravidez. Análogos LHRH e inibidores da aromatase estão também contraindicados.
- A hormonoterapia pode geralmente ser adiada de forma segura para após o parto sem prejuízo do tratamento para a mãe.

### Anti-Her2

- O trastuzumab atravessa a placenta em níveis crescentes a partir do segundo trimestre e aumenta o risco de oligo-anidramnios pelo que o seu uso deve ser adiado para após o parto.
- Não há registos de pertuzumab e gravidez e está assim contraindicado.
- Para o lapatinib, embora exista um relato de uma gravidez com sucesso, os dados são insuficientes e está também contraindicado.

### Tratamento de suporte

- Antieméticos: Metoclopramida/alizapride pode ser usada em todos os estádios da gravidez. Antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron, palonosetron) podem ser utilizados, alguns relatos de uso seguro. Para os antagonistas NK<sub>1</sub> (aprepitant) embora não existam relatos no humano há relatos em modelos animais que relatam baixo risco, pelo que se considera que poderá em alguns casos ser utilizado. Os corticoides podem ser utilizados após o primeiro trimestre sendo a metilprednisolona e a hidrocortisona preferidas dado que são extremamente metabolizadas na placenta não havendo assim passagem para o feto.
- G-CSF e eritropoietina podem ser utilizadas se necessário
- Paracetamol pode ser utilizado. Anti-inflamatórios podem ser utilizados entre a 12 e a 32 semana de gravidez
- Existem alguns relatos de tratamento com bifosfonatos sem danos para o feto, no entanto, pela escassez de evidência e pelo risco potencial de hipocalcemia materna e fetal e inibição dos osteoclastos fetais deve ser evitado.

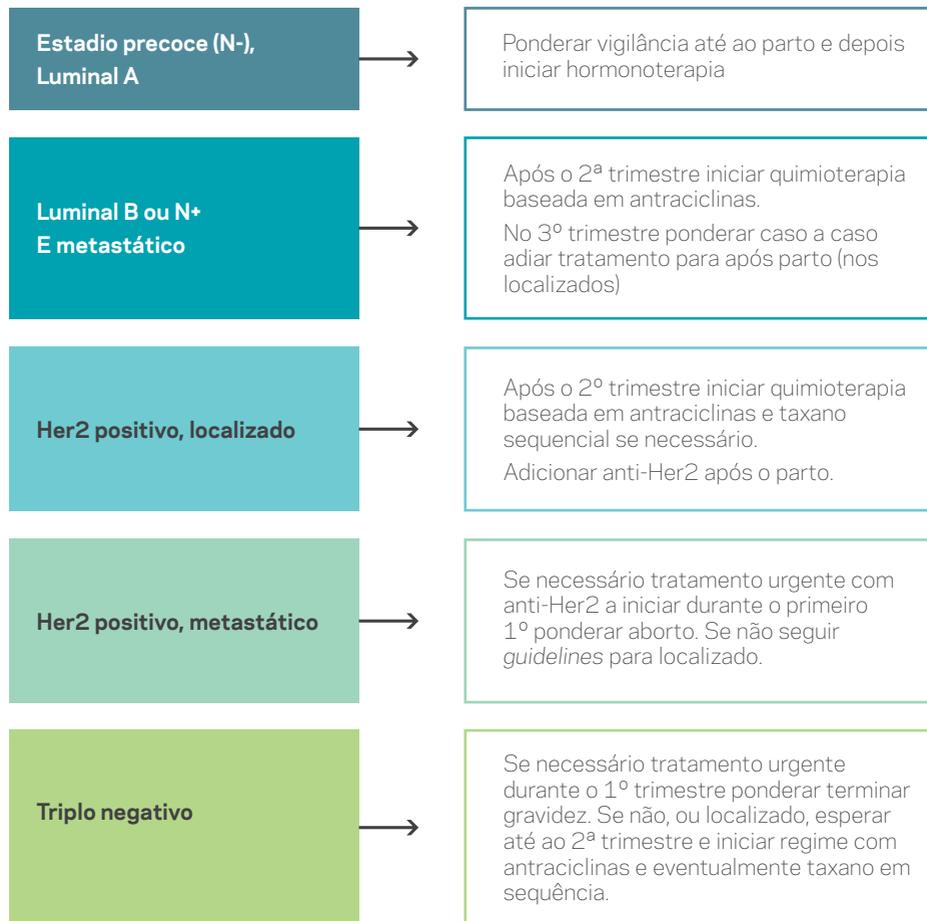


Figura 5 - Flowchart relativamente ao tratamento sistémico durante a gravidez

## Gravidez não-programada durante tratamento

Todos os doentes devem ser informados sobre a necessidade de usarem contraceção eficaz durante o tratamento e até 3 a 6 meses após o seu término.

Se a gravidez for diagnosticada durante o tratamento com quimioterapia ou tamoxifeno dada a exposição que terá ocorrido no primeiro trimestre e o risco de malformações fetais deve ser discutido o aborto com a doente. Se a gravidez for diagnosticada durante trastuzumab em monoterapia, de acordo com o relato de casos poderá manter-se a gravidez desde que o trastuzumab seja parado sem risco para o feto.

## A gravidez programada após cancro da mama

Mulheres jovens diagnosticadas com cancro da mama frequentemente não tinham completado o seu plano reprodutivo na altura do diagnóstico. A maioria dos estudos até ao momento mostram que a gravidez após o cancro da mama não é prejudicial para o prognóstico da doença nem aumenta o risco de recidiva. O timing ideal para a gravidez não é conhecido e deve ser analisado de acordo com o término da terapia, risco de recorrência, idade e função ovárica. No entanto, considera-se que deverá idealmente existir um período de pelo menos dois anos após o diagnóstico. Nas mulheres a fazer tamoxifeno não existe evidência que suporte que uma interrupção precoce do tamoxifeno não prejudique o prognóstico, pelo que deve ser discutido o risco de interrupção precoce. Em mulheres que desejem engravidar idealmente deverão completar 2-3 anos de hormonoterapia com tamoxifeno e é aconselhável que retomem tamoxifeno após o parto.

## Amamentação

Para mulheres que necessitem de fazer tratamento sistémico após o parto não é aconselhável a amamentação. Em sobreviventes de cancro da mama que engravidem não há contra-indicação à amamentação com a mama não afetada.

## Bibliografia

1. Peccatori, F. et al (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24(supl. 6): vi16-vi170
2. Amant, F. et al (2010). Breast cancer in pregnancy. Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*, doi:10.1016/j.ejca.2010.09.010
3. Deckers, S. et al (2009). Breast cancer in pregnancy: a literature review. *ObGyn* 1(2): 130-141
4. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2011). Green-top Guideline N° 12.
5. Mir, O. et al. (2008). Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Annals of Oncology* 19: 607-613.
6. Koren, G. et al (2013). Cancer Chemotherapy and Pregnancy. *JOGC*: 263-278
7. Rouzier, R. et al (2008). Recommendations du groupe français d'étude des cancers gynécologique et de la grossesse SFOG-SFC-CNGC.
8. Amant, F. et al (2009). Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting. *Int J Gyn Cancer*, 19:S1-S12
9. Cardonick E., et al (2012). Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 120(6):1267-72
10. Gentlini O, et al (2004). Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 15(9): 1348-51
11. Grooper A, et al. (2014). Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 2506
12. Lambertini M, et al (2015). Targeted agents for cancer during pregnancy. *Cancer Treatment Reviews*, 301-309.

## 9.6. Primário oculto

Em menos de 1% dos casos os tumores da mama manifestam-se sem identificação clínica ou imagiológica do tumor primário. Dada essa raridade, não existem estudos prospetivos randomizados elucidativos acerca da melhor abordagem deste grupo de doentes, baseando-se a prática clínica em estudos retrospectivos e com amostras reduzidas.

Em termos de diagnóstico, as guidelines da NCCN recomendam a realização de RMN mamária em doentes com metastização axilar compatível com tumor primário da mama em que o mesmo não se identifica na ecografia mamária ou mamografia, já que em até 70% dos casos esse exame pode ser positivo e, eventualmente, poderá validar a realização de tumorectomia em detrimento de mastectomia.

No que diz respeito ao tratamento do doente com metastização axilar de tumor da mama primário oculto, e considerando-se ausente a metastização à distância, este depende do estadiamento ganglionar. Nos doentes estadiados como N1 o tratamento locoregional passa pela mastectomia e esvaziamento axilar ou pelo esvaziamento axilar e radioterapia dirigida à mama, com ou sem irradiação das áreas ganglionares. Um estudo de base populacional retrospectivo realizado nos Estados Unidos da América e que incluiu 750 doentes com metastização axilar de tumor da mama primário oculto diagnosticados entre os anos de 1983 e 2006, concluiu não existirem diferenças estatisticamente significativas relativamente à SG e sobrevida específica entre os doentes submetidos a mastectomia ou conservação da mama e radioterapia, sendo que ambas as estratégias mostraram otimizar os resultados quando associadas ao esvaziamento axilar. Assim, e ainda que a peça cirúrgica possa revelar microscopicamente o tumor primário em até mais de 70% dos casos, os doentes não submetidos a mastectomia parecem estar protegidos contra essa doença microscópica residual através da radioterapia e terapêutica sistémica realizadas.

A terapêutica sistémica com quimioterapia, hormonoterapia ou terapêutica anti-HER2 rege-se pelas recomendações para a doença em estadio II ou III. Nos doentes N2 ou N3 poderá ser equacionada terapêutica neoadjuvante seguida de esvaziamento ganglionar com ou sem cirurgia mamária, e radioterapia.

O estadiamento ganglionar é o principal fator prognóstico nestes doentes, sendo que os resultados obtidos parecem assemelhar-se, de acordo com esse fator, aos observados naqueles com tumores da mama identificados e estadiados como pT1.

## Bibliografia

1. National Comprehensive Cancer Network Breast cancer guidelines version 2.2017
2. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1045-1053.
3. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411-415.
4. Walker GV, Smith GL, Perkins GH et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer* 2010;116:4000-6.
5. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J et al. Optimal surgical management for occult breast carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1838-44.
6. Wang X, Zhao Y, Cao X. Clinical benefits of mastectomy on treatment of occult breast carcinoma presenting axillary metastases. *Breast J* 2010;16:32-37.
7. Sohn G, Son BH, Lee SJ et al. Treatment and survival of patients with occult breast cancer with axillary lymph node metastasis: a nationwide retrospective study. *Journal of Surgical Oncology* 2014;110:270-274.
8. Rueth NM, Black DM, Limmer AR et al. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):90-5.
9. He M, Tang LC, Yu KD et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer. *Eur Jour Surg Onc* 2012;38:1022-1028.
10. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(3):867-75.

# 10.

## Seguimento

Os utentes sobreviventes do cancro da mama (USCM) têm um risco de recidiva de doença oncológica nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, mas que pode surgir décadas após o tratamento inicial. O seguimento dos USCM não está ainda estabelecido de forma absoluta, o que culmina numa grande variabilidade de procedimentos na prática clínica.

A história e o exame físico são os principais meios a indiciar a hipótese de recidiva de doença. Está consensualmente recomendado que os USCM devem ter consulta médica cada 3 a 6 meses nos primeiros 3 anos após o tratamento inicial, a cada 6 a 12 meses nos 2 anos seguintes e depois anualmente.

No entanto, os objectivos do seguimento dos USCM são mais abrangentes para além da detecção precoce da recidiva local ou da mama contralateral, da metastização à distância ou de segundas neoplasias:

- Avaliação das sequelas dos tratamentos efetuados como o linfedema e/ou outras complicações, como a sintomatologia vasomotora e a osteoporose;
- Motivação para a manutenção da adesão terapêutica dos USCM sob hormonoterapia;
- Providenciar suporte psicológico e informação tendo em vista o regresso dos USCM à vida ativa e normal, com promoção de hábitos de vida saudáveis.

### Componentes do seguimento

#### 1. História

Além dos componentes gerais da história médica, um USCM deve ser rastreado para sintomatologia que sugira uma recidiva local ou à distância, bem como as potenciais sequelas e efeitos adversos dos tratamentos efectuados ou em curso, com revisão dos seguintes sintomas e sinais:

- Sintomas constitucionais: anorexia, perda ponderal, fadiga, insónia;
- Saúde do osso: presença de dor e sua caracterização;

- Sintomas respiratórios: dispneia ou tosse persistente;
- Sintomas neurológicos: cefaleia, náusea/vómito, tontura, desequilíbrio;
- Sintomas músculo-articulares: artralguas
- Sintomas gastrointestinais ou génito-urinários;
- Sintomas psicológicos: ansiedade, depressão;
- Sintomas reprodutivos/endócrinos: sintomatologia vasomotora, dispareunia, secreta vaginal, disfunção sexual, fertilidade.

#### 2. Exame físico

O exame físico mínimo deve incluir a mama, parede torácica e axila. Deve ainda ser avaliado o linfedema, a auscultação cardiopulmonar, a presença de dor ou organometálicas abdominais. O exame neurológico deve ser realizado sempre que haja presença de sintomatologia desse foro. O exame ginecológico deve ser considerado em doentes com preservação uterina pós-menopáusicas.

#### 3. Imagiologia mamaria

A mamografia com ecografia mamária anual são os únicos exames radiológicos recomendados por rotina, com o objectivo de detectar uma eventual recidiva na mama homo-lateral e de rastrear a mama contralateral. A RM mamaria não está recomendada por rotina nos USCM, mas pode ser considerada nas mulheres com alto risco de recidiva, jovens com tecido mamário denso, mulheres com confirmação de síndrome hereditário associado a aumento de risco para cancro da mama ou história familiar de cancro da mama.

#### 4. Avaliação da densidade óssea

A densitometria óssea está recomendada:

- Em todas as mulheres com mais de 65 anos,
- Em mulheres entre os 60 e 64 anos com história familiar de osteoporose, menos de 70 kg, história de fractura não traumática e/ou outros riscos para osteoporose (hábitos tabágicos ativos, vida sedentária e consumo de álcool)
- Mulheres pós-menopáusicas sob inibidores da aromatase
- Mulheres pré-menopausa as que ficam pós-menopáusicas precocemente por iatrogenia dos tratamentos

## 5. Aconselhamento genético

Consulta de Genética deve ser realizada se diagnóstico de cancro da mama no sexo masculino, mulheres diagnosticadas com idade inferior a 40 anos, herança Ashkenazy, ou com forte história familiar de cancro da mama ou ovário.

## 6. Outros MCDTs

Nos USCM sob inibidores da aromatase, além da densitometria óssea bienal está recomendada a avaliação do perfil lipídico. Nas mulheres sob tamoxifeno está preconizada a realização de ecografia endovaginal anualmente. O estudo analítico que incluam hemograma, bioquímica ou marcadores tumorais, assim como exames imagiológicos como a radiografia ou TC torácica, cintigrafia óssea, ecografia ou TC abdominal ou PET-CT não estão recomendados por rotina no seguimento de USCM assintomáticos.

## 7. Promoção de hábitos de vida saudáveis

A modificação do estilo de vida, com promoção de hábitos de vida saudáveis, pode ser uma forma eficaz para aumentar a saúde física e mental nos USCM e eventualmente melhorar os resultados. Além disso, o seguimento a longo prazo dos USCM precisa de ser abordado multidisciplinarmente, de forma a abranger necessidades psicossociais e não ser apenas focado nos aspectos físicos e efeitos colaterais tardios das terapêuticas.

- O aumento ponderal e a obesidade devem ser evitados, recomendando-se o aconselhamento nutricional e exercício físico;
- A cessação tabágica e a minimização da ingestão de álcool estão associados à diminuição do risco de recidiva e de morte nos sobreviventes de cancro da mama;
- A fisioterapia deve estar disponível para prevenção e tratamento do linfedema, assegurando uma ampla gama de movimentos do braço e ombro, assim como para prevenção ou correção de defeitos posturais decorrentes da mastectomia;
- O apoio psicológico especializado pode ser necessário, uma vez que os níveis de ansiedade aumentam após a conclusão dos tratamentos iniciais, por diminuição do contato próximo com a equipa profissional, além dos problemas de sobrevivência a longo prazo que envolvem o trabalho, a família e a sexualidade.

Recomendado	
<b>História e exame físico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 anos iniciais: a cada 3 a 6 meses</li> <li>▪ 2 anos seguintes: a cada 6 a 12 meses</li> <li>▪ &gt; 5 anos: anualmente</li> </ul>
<b>Educação dos USCM relativamente à educação de sintomas e sinais sugestivos de recidiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Novos nódulos mamários com realização da auto-palpação mensal</li> <li>▪ Dor óssea</li> <li>▪ Dor torácica / dispneia</li> <li>▪ Dor abdominal</li> <li>▪ Cefaleia persistente / tontura / desequilíbrio / emese</li> </ul>
<b>Referenciação para a consulta de genética</b>	<p>Todos os USCM de alto risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ História de cancro do ovário em qualquer idade da doente ou qualquer familiar em primeiro ou segundo grau;</li> <li>▪ Qualquer familiar em primeiro grau com história de cancro de mama diagnosticada antes dos 50 anos;</li> <li>▪ Dois ou mais familiares em primeiro ou segundo grau diagnosticados com cancro de mama em qualquer idade;</li> <li>▪ Doente ou familiar com diagnóstico de cancro mama bilateral;</li> <li>▪ História de cancro da mama num familiar do sexo masculino;</li> <li>▪ Origem Ashkenazi</li> </ul>
<b>Mamografia com ecografia mamária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A primeira imagiologia mamária deve ser feita um ano após o tratamento cirúrgico inicial;</li> <li>▪ A imagiologia mamaria subsequente deve ser efectuada a cada 6 a 12 meses, se houver alguma alteração;</li> <li>▪ A imagiologia mamária pode ser feita a cada 12 meses se estabilidade do padrão mamográfico após a conclusão da terapia loco-regional.</li> </ul>
<b>DMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De 2/2 anos nos USCM sob inibidores da aromatase</li> </ul>
<b>Exame ginecológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ecografia endo-vaginal anual nas mulheres pós-menopáusicas sob tamoxifeno;</li> <li>▪ Educação para a comunicação de metrorragias, pelo o risco acrescido de carcinoma do endométrio;</li> </ul>
Não recomendado por rotina em USCM assintomáticos	
<b>Estudo analítico</b>	(Exceção: considerar perfil lipídico nos USCM sob inibidores da aromatase)
<b>Estudos imagiológicos</b>	Radiografia torácica, cintilografia óssea, ecografia hepática, TAC, PET-CT e RMN mamária
<b>Marcador tumoral</b>	Ca15.3 ou CEA

Tabela 8 - Sumário das recomendações do seguimento dos USCM

## Bibliografia

1. Cheung WY, Neville BA, Cameron DB, Cook EF, Earle CC. Comparisons of patient and physician expectations for cancer survivorship care. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(15): 2489-2495. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3232
2. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL et al. American Cancer Society/ American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(6): 611-635. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3809
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2015; 26 Suppl 5: v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298
4. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J* 2006; 12(1): 2-6. doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00177.
5. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, Baas PC, Wiggers T, Jansen L. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(5): 676-682. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.006
6. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22(19): 4010-4018. doi: 10.1200/JCO.2004.06.080
7. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: clinical considerations. *Drugs* 2008; 68(18): 2591-2600. doi: 10.2165/0003495-200868180-00005
8. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1128-1143; Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005.



# 11.

## Toxicidade da hormonoterapia

A maioria dos carcinomas da mama têm recetores hormonais (estrogénio e/ou progesterona) positivos, assim classificados se acima de 1%. Nestas doentes há indicação para tratamento dirigido, também designado por hormonoterapia ou tratamento endócrino. Um número significativo destas doentes irá realizar tratamento adjuvante com um ou mais destes agentes farmacológicos e por longos períodos (até 10 anos atualmente), bem como no contexto de doença metastizada, por tempo indefinido. Podem ainda ser utilizados no tratamento neoadjuvante e na quimioprofilaxia. Assim, é fundamental reconhecer, prevenir e tratar as respetivas toxicidades destes fármacos.

De modo geral, é um tratamento seguro e os principais efeitos adversos estão relacionados predominantemente com a alteração do ambiente hormonal, quer pelos valores séricos de estrogénio e/ou progesterona quer pela interação com os recetores respetivos. Não é recomendado o seu uso concomitante com quimioterapia (pela exacerbação de efeitos adversos, nomeadamente trombóticos) e nenhum destes medicamentos deverá ser administrado durante a gravidez ou amamentação. A posologia não requer ajuste à função renal ou superfície corporal.

De seguida serão detalhados os mais frequentes e os mais relevantes efeitos adversos dos medicamentos mais utilizados na prática clínica, dentro da respetiva classe farmacológica.

A ooforectomia, altas doses de estrogénios e androgénios são tratamentos do âmbito hormonal, mas utilizados pouco frequentemente na prática clínica atual e não foram incluídos neste capítulo.

## Moduladores seletivos de recetores de estrogénio

### Tamoxifeno (20 mg/dia, PO)

- Sintomas vasomotores;
- Sintomas ginecológicos (vide abaixo);
- Complicações trombóticas: mais frequentemente trombose venosa profunda (TVP); o risco destas complicações aumenta quanto maior for o tempo de exposição a tamoxifeno. Veja-se no estudo ATLAS o risco de tromboembolismo pulmonar (TEP) foi superior no grupo tratado 1.0 anos com tamoxifeno, estimado em 1.87 (IC 95%,1.03-3.07), com p=0.01. Também descritos casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC);
- Toxicidade hematológica: trombocitopenia (raramente abaixo de 80 000/mm<sup>3</sup>). Também reportadas leucopenia/neutropenia, por vezes associadas a anemia e/ou trombocitopenia;
- Hiperplasia endometrial, incluindo carcinoma do endométrio. Ocorre raramente (incidência estimada 2/1000 doentes tratadas). No ensaio NSABP P-1 o risco foi calculado em 2.5 vezes maior (vs placebo). Estão descritos fatores de risco (obesidade, terapêutica prévia com estrogénios). O risco aumenta quanto maior for o tempo de exposição a tamoxifeno; aliás, no estudo ATLAS, o risco cumulativo a partir dos 5 anos foi de 3.1% (versus 1.6% no grupo placebo), com mortalidade de 0.4%;
- Hepatotoxicidade: devem ser monitorizados parâmetros de lesão hepática, embora não se encontre definida periodicidade. Estão descritos em raros casos esteatose hepática ou hepatite tóxica. Foram descritos casos de hepatocarcinoma em doentes tratadas com tamoxifeno, mas tal não se veio a verificar nos grandes ensaios aleatorizados.
- Outras: aumento da incidência de cataratas.

**Toremifeno (60 mg/dia, PO)** - semelhante ao Tamoxifeno, não utilizado na prática clínica.

## Inibidores da aromatase (IA) de 3ª geração

### Efeitos de classe:

- Não há evidência que mostre diferenças significativas nos perfis de toxicidade dos IA; no entanto pode haver variação individual do perfil de toxicidade, quando uma doente é tratada com diferentes agentes da classe.
- Diminuição da densidade mineral óssea: aumento do risco de fratura, particularmente em doentes com fatores de risco (vide prevenção e monitorização de efeitos adversos). Os riscos associados a cada IA são abordados abaixo.
- Sintomas músculo-esqueléticos: constituem provavelmente a maior causa de abandono terapêutico; predominantemente artralguas.
- Sem efeitos significativos sobre o endométrio - não carece de monitorização.

### Anastrozol (1 mg/dia, PO)

- No estudo ATAC, o anastrozol apresentou melhor perfil de toxicidade, quando comparado com o tamoxifeno, quanto a eventos trombo-embólicos (2.8% versus 4.5%) e carcinoma do endométrio (0.2% versus 0.6%), mas pior no que concerne a perturbações músculo-esqueléticas (35.6% versus 29.4%) e fraturas (10.2% versus 6.8%), praticamente sobreponível à incidência de osteoporose (10.5% versus 7.3%).
- Os efeitos muito frequentemente reportados foram os afrontamentos e os frequentes foram cefaleia, náusea, diarreia, enfraquecimento do cabelo, rash, dor/edema das articulações, astenia e secura vaginal.

### Letrozol (2.5 mg/dia, PO)

- No estudo BIG FEMTA/1-98, a toma de tamoxifeno esteve significativamente mais associada a fenómenos tromboembólicos, enquanto no grupo do letrozol ocorreram significativamente mais fraturas, embora menos no tratamento sequencial (Letrozol -> Tamoxifeno 7.6% versus Letrozol monoterapia 9.9%). A incidência dos eventos adversos cardiovasculares graus 3 a 5 foi significativamente superior no braço letrozol versus tamoxifeno.

### Exemestano (25 mg/dia, PO)

- Efeitos adversos mais reportados: sintomas vasomotores, artralgia, astenia e náusea.
- No estudo IES, o exemestano foi associado a uma maior incidência comparativamente ao tamoxifeno de hipercolesterolemia (3.7% versus 2.1%), osteoporose (5.2% versus 2.9%) úlcera gástrica (0.7% versus <0.1%) - eventualmente motivado por AINE's concomitantes. E associado a menor incidência de sintomas ginecológicos (10.5% versus 14.9%), outros carcinomas primários (3.6% vs 5.3%) e tromboembolismo (0.7% versus 1.8%).

## Anti-estrogénicos

**Fulvestrant (500 mg em esquema: D1, D15, D28, depois cada 28/28 dias, IM);** Baseado nos estudos CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2 e NEWEST, foram descritos como muito comuns (≥10% doentes):

- Sintomas locais/relacionados com local de administração, incluindo atenção particular a doentes com discrasia hemorrágica, trombocitopenia ou medicação anticoagulante concomitante;
- Astenia, náusea;
- Elevação de enzimas hepáticas (AST, ALT e FA).

## Análogo de gonadotropina (aLHRH)

### Goserelina (3.6 mg/mês, SC)

- Sintomas locais/relacionados com local de administração;
- Diminuição da densidade mineral óssea (potencialmente reversível com suspensão do fármaco): a perda média aos 2 anos pode ultrapassar os 6% no colo do fémur e 10% na coluna lombar; em associação com tamoxifeno pode reduzir-se esta perda;
- Efeitos metabólicos: diminuição da tolerância à glicose (frequente); hipercalcemia (raramente e nas doentes com metastização óssea, no início do tratamento);
- Sintomas psiquiátricos: diminuição da libido; humor deprimido;
- Não é possível determinar o estado de menopausa sob este fármaco.

## Progestativo

### Acetato de Megestrol (160 mg, PO)

- Aumento de apetite e subsequente ganho ponderal;
- Complicações trombóticas (descritos casos fatais);
- Efeitos metabólicos: síndrome de Cushing; insuficiência supra-renal (particularmente após suspensão do uso crónico); intolerância glicose/diabetes mellitus;
- Raro ( $\leq 2\%$ ): náuseas, vómitos, edema, metrorragias.

## Como abordar os principais efeitos adversos associados a hormonoterapia no carcinoma da mama

Dados publicados indicam que a aderência ao tratamento pode ser menor que a desejada, pelo que o controlo da sintomatologia e reforço da importância da *compliance* terapêutica são essenciais na prática clínica. A título exemplificativo, a taxa de abandono terapêutico de exemestano por efeitos adversos no carcinoma da mama inicial de 7.4% e no carcinoma da mama avançado de 2.8%. A terapêutica dos efeitos adversos é sobretudo de suporte.

- Sintomas vasomotores: nos casos ligeiros a moderados, implementar modificações de padrão de estilo de vida, como evitar fatores de agravamento/ desencadeadores de sintomas ou manter temperatura corporal fresca. Nos casos de sintomatologia grave, ponderar terapêutica farmacológica, com, por exemplo, venlafaxina 37.5-75 mg/dia (30-60% de redução de sintomatologia em 4 semanas versus placebo); gabapentina 900 mg/dia (redução 45% versus 29% com placebo, em 12 semanas), pregabalina 75-150 mg/dia, entre outras opções tendo sempre em conta potenciais interações medicamentosas (vide abaixo). O tratamento com estrogénios está contraindicado.

- Sintomas músculo-esqueléticos: nas artralguas, os analgésicos comuns são frequentemente ineficazes; pode ser considerado trocar para outro fármaco de hormonoterapia (mesmo entre IA); tratamento farmacológico com duloxetine 60 mg (ensaios fase II), tendo sido reportado uma diminuição média da dor em 60.9%. Podem ser consideradas medidas não farmacológicas (como exercício, por exemplo).
- Dislipidemia: medidas não farmacológicas como promoção do exercício físico, cessação tabágica e modificações na dieta; tratamento farmacológico com estatina e/ou fibratos, de acordo com fatores de risco, comorbilidades (decisão individualizada).

Alguns estudos retrospectivos mostraram estar associadas manifestações de efeitos adversos (sintomas vasomotores e músculo-esqueléticos) a melhores endpoints (como intervalo livre de doença, sobrevivência global). Um consenso, no entanto, não é possível dado não ser uniforme a classificação da sintomatologia entre os vários ensaios clínicos, pelo que é difícil incorporar estes dados na prática clínica.

## Prevenção e monitorização de efeitos adversos

Uma das vertentes do seguimento é a avaliação e o tratamento de complicações relacionadas com o tratamento, incluindo motivação das doentes em hormonoterapia.

Segundo orientações da ESMO, pacientes com supressão ovárica ou IA devem ser aconselhadas a adequada toma de cálcio e vitamina D e recomendam ainda a aferição periódica da densidade mineral óssea por DEXA. Se uma doente tem T score  $< -2$  (ou  $< -1.5$  na presença de mais um fator de risco ou dois dos seguintes fatores de risco, como idade  $> 65$  anos, tabagismo, IMC  $< 24$ , história familiar de fratura da anca, história pessoal de fratura patológica  $> 50$  anos e/ou corticoterapia  $> 6$  meses) está recomendado exercício físico, cálcio e vitamina D e bifosfonatos (ácido zoledrónico semestral, aledronato ou risedonatro) PO semanais. A densidade mineral óssea deve ser monitorizada a cada 2 anos. Se T score  $> -2$  e sem os referidos fatores de risco está recomendado exercício físico, cálcio e vitamina D com monitorização da densidade mineral óssea a cada 1-2 anos.

O ensaio ABCSG-18 mostrou que em doentes pós-menopausa com receptores hormonais positivos em tratamento adjuvante com IA, a administração semestral de denosumab reduziu significativamente o risco de fraturas clinicamente relevantes.

Pode ser clinicamente relevante a monitorização do perfil lipídico durante o tratamento com hormonoterapia com IA, e gerido de acordo com as respetivas orientações terapêuticas em vigor (por ex. Normas nacionais; guidelines Dislipidemia Sociedade Europeia de Cardiologia).

Nas doentes sob tamoxifeno, um exame ginecológico anual, possivelmente com ecografia ginecológica está recomendado.

## Interações medicamentosas

O tamoxifeno possui interações medicamentosas que podem, por um lado, aumentar a sua concentração sérica, podendo agravar toxicidades, ou inibir o seu metabolismo, contribuindo para níveis subterapêuticos. Durante o tratamento com tamoxifeno, deve evitar-se o uso de inibidores potentes do citocromo P450, isoforma CYP2D6 (ex. paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet ou bupropiona). Se estes fármacos não puderem ser substituídos, pode ser considerado alterar de tamoxifeno para IA, por exemplo. Polimorfismos individuais do CYP2D6 podem influenciar o metabolismo do tamoxifeno, mas não existem recomendações ou impacto na prática clínica de momento.

## Efeitos da sobredosagem

Não estão descritos, no entanto, deveriam manifestar-se por intensificação aguda dos efeitos secundários farmacológicos. O tratamento é de suporte.

## Associações com hormonoterapia

Associações entre agentes de hormonoterapia foram testadas em contexto de ensaio clínico, no entanto, não são utilizadas na prática clínica.

Existem ainda fármacos aprovados para uso exclusivo em associação com hormonoterapia (como Everolimus ou Palbociclib) ou ainda facultativo (como Trastuzumab), que serão detalhados em capítulos próprios.

## Bibliografia

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90(18):1371-1388.
2. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet.* 381(9869):805-816.
3. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet.* 2005;365(9453):60-62.
4. Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin. Trials.* 2009;6(3):272-287.
5. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(11):1081-1092.
6. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(30):4594-4600.
7. Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;123(2):453-461.
8. Kuter I, Gee JMW, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;133(1):237-246.
9. Henry NL. Endocrine Therapy Toxicity: Management Options. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2014;34:e25-e30.
10. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2014;25(suppl 3):iii124-iii137.
11. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 386(9992):433-443.

# ANEXOS I

## Guia para o Doente

### O QUE IMPORTA SABER SOBRE CANCRO DA MAMA...

#### O que é o Cancro da Mama?

O cancro da mama é o cancro mais comum na mulher e é a primeira causa de morte entre mulheres na Europa. É mais frequente em mulheres mais velhas, mas 1 em cada 4 casos são diagnosticados em mulheres abaixo dos 50 anos. Pela deteção cada vez mais precoce, com melhoria do sistema de rastreio e pela melhoria na qualidade dos tratamentos cada vez menos mulheres morre de cancro da mama.

O cancro da mama tem origem nos tecidos mamários, habitualmente nos ductos (os tubos que transportam o leite ao mamilo) ou nos lóbulos (glândulas que produzem o leite). (figura 1)

Embora seja mais comum nas mulheres, este tipo de tumor pode também afetar os homens (<1%).

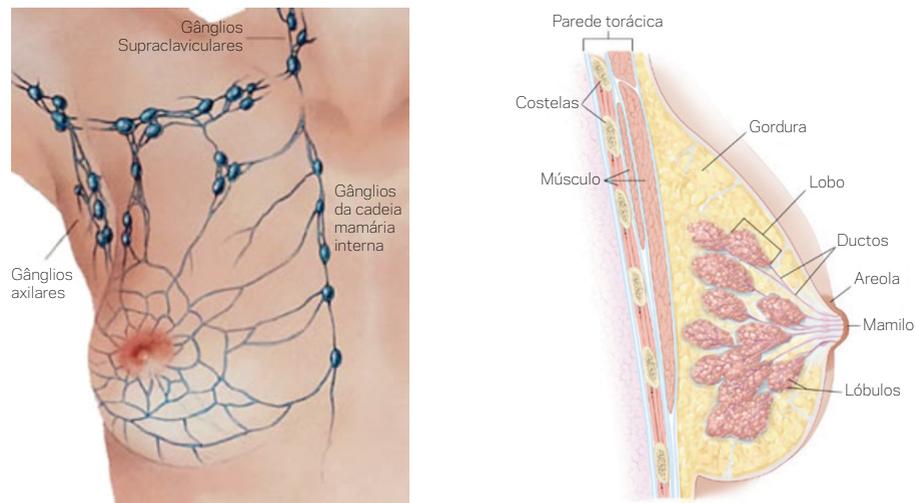


Figura 1 - Anatomia da mama e gânglios linfáticos.

Fonte: <https://image.slidesharecdn.com/sistemalinfico-091105044905-phpp01/95/sistema-linfico-17-728.jpg?cb=1257396584>. <https://only-journal.com/the-device-that-will-revolutionize-medicine-will-detect-breast-cancer/>

#### Causas de Cancro da mama

Hoje em dia não existe uma causa conhecida para cancro da mama. No entanto, são conhecidos alguns fatores de risco que podem contribuir para o seu desenvolvimento:

- Idade - risco maior com o aumento da idade
- Genes - mutações em determinados genes herdados. Estes genes são responsáveis por < 10% de todos os cancros da mama.
- História familiar de cancro da mama - familiar de 1º grau, especialmente se < 45 anos na altura do diagnóstico; quando vários membros da família são afetados por cancro da mama ou ovário em idade precoce deve suspeitar-se de predisposição genética. Os mais conhecidos são o BRCA1 e o BRCA2.
- História pessoal de cancro da mama
- Exposição a estrogénios e progesteronas durante a vida - A maior parte dos tumores da mama precisa de estrogénios para se desenvolver. Primeira menstruação precoce (<12 anos) e menopausa tardia (> 55 anos), mulheres que não tiveram filhos ou que tiveram o primeiro após os 30 anos; tem risco aumentado. A pilula aumenta o risco de cancro da mama, particularmente se usado antes da primeira gravidez; assim como a terapia hormonal de substituição dada após a menopausa (risco desaparecer após 5 anos sem tomar)
- História pessoal de alterações benignas da mama - mulheres com "hiperplasia lobular" e "hiperplasia ductal atípica" têm maior risco.
- Radioterapia na região da mama durante a infância ou adolescência
- Excesso de peso e obesidade
- Álcool e Tabaco

## Diagnóstico

O principal contexto de diagnóstico de cancro da mama é a mamografia de rastreio. Outra das formas de diagnóstico é por palpação, ou de um profissional de saúde durante uma consulta ou da própria doente durante o exame de auto-palpação da mama.



**Figura 2 - Auto-exame da mama.**

Fonte: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/3990-breast-self-exam/test-details>  
[http://www.docvadis.pt/usfsaojoao/document/usfsaojoao/auto\\_exame\\_da\\_mama2/fr/metadata/files/0/file/Folheto%20Auto-Exame%20Mama.pdf](http://www.docvadis.pt/usfsaojoao/document/usfsaojoao/auto_exame_da_mama2/fr/metadata/files/0/file/Folheto%20Auto-Exame%20Mama.pdf)

Após a suspeita de diagnóstico de um nódulo da mama, uma biópsia é necessária para o diagnóstico definitivo e para determinar as características do tumor.

## Informações importantes após o diagnóstico

### Estadiamento

O estadiamento é importante para determinação do tipo de tratamento e para o prognóstico. Deste fazem parte: o tamanho do tumor e a relação do tumor com os tecidos à volta, o envolvimento de gânglios linfáticos e a presença ou não de metástases (presença de tumor em tecidos fora da mama como osso, fígado, pulmão, etc.). Para avaliação do estadiamento entram critérios clínicos (o exame físico realizado à doente), análises, exames de imagem e a cirurgia com o resultado histológico do tumor.

Quanto menor for o estadiamento melhor será o prognóstico e a probabilidade de cura.

### São 5 os estadios no cancro da mama

- **Estadio 0** – o chamado carcinoma ductal *in situ* (células ainda estão confinadas ao ducto onde se originaram)
- **Estadio I** (IA e IB) – Tumores menores que 2 cm e podem ser encontrados pequenos aglomerados de células cancerígenas nos gânglios linfáticos.
- **Estadio II** (IIA ou IIB) – Tumores mais pequenos que 2 cm mas já presentes nos ganglios axilares; ou tumores entre 2 e 5 cm mas sem afetar os gânglios.
- **Estadio III** (IIIA, B ou C) – Tumores maiores que 5 cm; tumores de qualquer tamanho, mas que já afetam a parede torácica e/ou a pele da mama; afetam pelo menos 10 ganglios linfáticos ou existem vários ganglios aderentes entre eles (conglomerado); há ganglios na cadeia mamária interna ou acima ou abaixo da clavícula.
- **Estadio IV** – o cancro encontra-se em outros órgãos do corpo além da mama e dos gânglios axilares, cadeia mamária ou supraclaviculares (metástases).

### Na biópsia ou no resultado histológico da peça após cirurgia é importante avaliar:

1. **Tipo histológico** – ou seja, o tipo de células que constituem o tumor: habitualmente ductal (origem nos ductos) ou lobular (origem nos lóbulos). O tumor da mama habitualmente é invasivo. O chamado tumor *in situ* é não invasivo.
2. **Grau** – muitas doentes confundem o grau com o estágio. O grau é avaliado ao microscópio, varia entre 1 e 3 e avalia a diferença que as células tumorais tem em relação à mama normal. O grau 1 é um tumor bem diferenciado, com células semelhantes e com poucas células em divisão. O grau 3 é um tumor pouco diferenciado, com células muito diferentes entre si e muitas células em divisão. O grau 2 é um tumor moderadamente diferenciado, com características entre o 1 e o 3. Quanto mais baixo o grau, melhor o prognóstico.
3. **Recetores hormonais (estrogénio e progesterona)** – alguns tumores da mama expressam recetores de estrogénio e progesterona na superfície e dentro da célula, ou seja, o seu crescimento é estimulado por hormonas. Os tumores com recetores hormonais positivos serão tratados com hormonoterapia.
4. **HER2** – esta é uma proteína presente em 15-20% dos tumores da mama e está envolvida no crescimento e migração das células. Antes da época de tratamentos contra esta proteína estes tumores eram considerados mais agressivos. Atualmente estes tumores são tratados com anticorpos contra o HER2.
5. **Ki-67** – Proteína presente na célula quando esta se encontra em divisão, dando assim uma estimativa da percentagem de células que se está a dividir. Os tumores com alto Ki-67 crescem mais depressa e têm pior prognóstico, no entanto estes são mais sensíveis à quimioterapia.

**As doentes podem assim ser estratificadas por grupos:**

1. Recetores hormonais positivos/Her2 negativo
2. Recetores hormonais positivos/ Her2 positivo
3. Recetores hormonais negativos/ Her2 positivo
4. Recetores hormonais negativos/Her2 negativo = as chamadas triplo negativo

**Opções de Tratamento**

O tratamento é decidido com base nas características do tumor, o estágio e o estado de saúde geral da doente após discussão numa equipa multidisciplinar da qual faz parte Oncologia, Cirurgia e Radioterapia.

Como todos os tipos de tratamento, os tratamentos do cancro da mama estão associados a benefícios, riscos, efeitos secundários e contraindicações.

**1. Carcinoma Ductal In Situ (Não Invasivo)**

O tratamento inicial é cirurgia onde se retira o tumor ou parte da mama. Após este procedimento será realizada radioterapia a toda a mama. Se contraindicações para a realização de radioterapia a mama será toda removida (mastectomia total). Se o tumor tiver recetores hormonais positivos, o tratamento com hormonoterapia (tamoxifeno) será proposto para diminuir o risco do tumor voltar a aparecer nessa mama ou na mama contralateral.

Se carcinoma lobular *in situ*, este diagnóstico não é considerado tumor maligno e por isso não necessita de tratamento específico. No entanto, este tumor tem maior risco de desenvolvimento futuro de cancro da mama, pelo que é necessária vigilância.

**2. Carcinoma invasivo – Estádio I a III**

O tratamento destes tumores baseia-se em cirurgia, radioterapia e tratamento sistémico (quimioterapia e/ou hormonoterapia e/ou terapêutica contra HER2).

**2.1. Quimioterapia Neoadjuvante**

A cirurgia pode ser realizada como primeiro tratamento, no entanto, tumores maiores que 2 cm é preferível realizar primeiro quimioterapia (a chamada quimioterapia neoadjuvante), para permitir uma diminuição do tumor, para melhor controlo local e permitir a conservação da mama (em alguns casos). A quimioterapia neoadjuvante é o tratamento de escolha nas doentes estágio III, para controlo local e evitar a disseminação para fora da mama de tumores que são grandes e em rápida divisão. Doentes com invasão da pele da mama (cancro da mama inflamatório) também realizarão quimioterapia neoadjuvante e nestas o tratamento cirúrgico será mastectomia total.

Os esquemas habitualmente usados são:

- AC-D (Doxorubicina + Ciclofosfamida (3/3 semanas x 4 ciclos) + Docetaxel (3/3 semanas x 4 ciclos))
- Carboplatina + P – AC (Carboplatina 3/3 semanas x 4 ciclos + Paclitaxel semanal x 8 ciclos - Doxorubicina + Ciclofosfamida (3/3 semanas x 4 ciclos) → nas doentes com cancro da mama triplo negativo.

Nas doentes que são HER2 positivo, junto com a quimioterapia será dada terapêutica anti-HER2, a qual consiste de 4 ciclos de Trastuzumab e Pertuzumab em conjunto com os últimos 4 ciclos de Docetaxel.

**2.2. Cirurgia**

Durante a cirurgia será removido o tumor e alguns gânglios. A cirurgia pode ser de dois tipos:

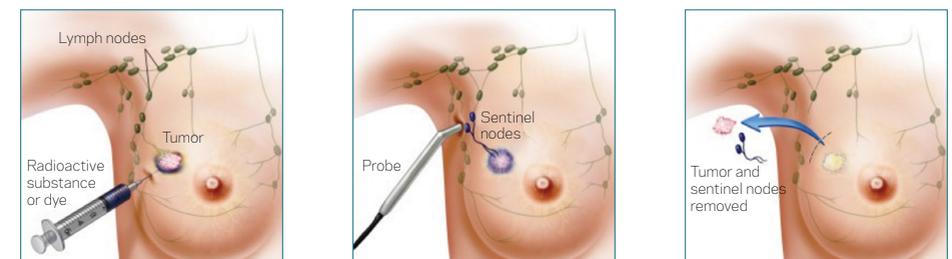
- cirurgia de conservação da mama – retira-se o tumor e parte da mama
- mastectomia total – remoção de toda a mama

A escolha entre estes dois tipos depende das características do tumor e do tamanho da mama (Exemplo: um tumor pequeno, numa mama pequena pode ser necessário retirar a mama toda porque o resultado estético não será o mais desejado).

Para as mulheres que realizaram mastectomia, a reconstrução da mama pode ser oferecida, habitualmente de forma retardada, após realização de quimioterapia e radioterapia.

**Quanto aos gânglios linfáticos existem também 2 métodos:**

- A biópsia de gânglio sentinela – injeção de um contraste perto do tumor, o qual será naturalmente conduzido até aos gânglios. O cirurgião detectará em que gânglios se encontra o marcador, esses serão retirados e analisados. Se células cancerígenas forem detectadas poderá haver necessidade de realização de esvaziamento axilar. Se apenas 1 ou 2 gânglios afectados, o esvaziamento axilar pode não ser necessário.



**Figura 3 - Gânglio sentinela**

Fonte: Breast Cancer: a guide for patients - Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines - v.2013.1, pagina 40

- **Esvaziamento axilar** – o cirurgião faz uma incisão no braço e remove os tecidos moles da axila que contêm os gânglios linfáticos. Estes gânglios serão analisados.

O esvaziamento axilar poderá causar edema (“inchaço”) do braço e rigidez do ombro. Doentes que realizam esvaziamento axilar deverão ter cuidados para evitar estes problemas:

- não pegar em pesos maiores que 2 Kgs
- afastar o braço de fontes de calor
- evitar movimentos repetitivos com o braço
- evitar feridas e traumatismos, uma vez que este braço é mais propício a infeções. Se calor, rubor e dor deverá ser observada por um médico pois pode ser necessário o tratamento com antibióticos
- uma manga elastica e tratamentos de fisioterapia poderão fazer parte do tratamento do edema e rigidez do braço

Após remoção o tumor, a parte da mama retirada e os gânglios serão analisados para avaliar as suas características.

Existem algumas doentes que precisam de ser operadas uma segunda vez. As principais razões são:

- as margens são positivas, ou seja, parte do tumor não foi retirada;
- após uma avaliação mais profunda se diagnosticam células cancerígenas nos gânglios sentinela, pelo que será necessário completar o esvaziamento axilar.

### 2.3. Tratamento adjuvante

É o tratamento que é dado após a cirurgia. São possíveis tratamentos adjuvantes a quimioterapia, a hormonoterapia, as terapêuticas-alvo (como os anti-HER2) e a radioterapia. A radioterapia é um tratamento local e as restantes são tratamentos sistémicos, pois atuam em todo o corpo e não especificamente na mama.

#### 2.3.1. Quimioterapia

Existem vários esquemas de quimioterapia. Habitualmente num cenário adjuvante usam-se combinações de vários fármacos, durante 6-8 ciclos, os quais são administrados de 2/2 semanas ou de 3/3 semanas. Os esquemas de 6 ciclos a cada 3 semanas são os mais usados. Para intensificar a dose por vezes usam-se esquemas de 8 ciclos a cada 2 semanas. Um esquema menos intensivo pode ser escolhido dependendo das características dos tumor, o qual consiste em 4 ciclos a cada 3 semanas.



**Figura 4 - Quimioterapia**

Fonte: [http://www.jornaldenegocios.pt/negocios-iniciativas/saude-sustentavel/detalhe/ipo\\_do\\_porto\\_troca\\_a\\_condenacao\\_pela\\_esperanca](http://www.jornaldenegocios.pt/negocios-iniciativas/saude-sustentavel/detalhe/ipo_do_porto_troca_a_condenacao_pela_esperanca)

Independentemente do tipo de esquema usado a quimioterapia deverá ser baseada em antraciclina e taxanos (excepto o esquema menos intensivo de 4 ciclos que só usa antraciclina).

Os esquemas mais usados são

- FEC-D – Fluorouracilo + Epirubicina + Ciclofosfamida (3/3 semanas x 3 ciclos) + Docetaxel (3/3 semanas x 3 ciclos)
- AC – P dose dense – Doxorubicina + Ciclofosfamida (2/2 semanas x 4 ciclos) + Paclitaxel semanal (12 ciclos todas as semanas)
- AC – Doxorubicina + Ciclofosfamida (3/3 semanas x 4 ciclos)

A quimioterapia é administrada em períodos de semanas para dar tempo para as células normais recuperarem. Antes de cada ciclo de tratamento são efetuadas análises para avaliar o hemograma. Se os valores não forem os mais adequados o ciclo será adiado (ex no caso de neutropenia = defesas baixas). O ciclo será também adiado no caso de infeções.

A doente será avaliada regularmente durante a quimioterapia para avaliar necessidade de ajuste de medicação ou ajuste de dose para minimizar os efeitos secundários.

#### 2.3.2. Terapêutica contra-HER2

Estes tratamentos usam-se no cancro da mama positivo para HER2. Este tratamento é sempre iniciado na segunda parte de um esquema de quimioterapia (docetaxel ou paclitaxel), nunca ao mesmo tempo que as antraciclina, uma vez que os dois juntos podem causar insuficiência cardíaca. Dado o possível impacto na função cardíaca durante este tratamento a doente efectuará regularmente exames ao coração. A duração deste tratamento é de 1 ano (1 administração a cada 21 dias). Ao contrário da quimioterapia, este anticorpo não causa enjoos, imunossupressão ou alopecia (queda de cabelo).

#### 2.3.3. Radioterapia

Usa radiação para eliminar células cancerígenas a nível local. É recomendada após uma cirurgia de conservação da mama em todas as doentes. Naquelas que realizaram mastectomia total a radioterapia é recomendada quando o tumor é de grandes dimensões e/ou existe doença nos gânglios da axila. Neste caso, o tratamento é feito à parede e à axila.



**Figura 5 - Radioterapia**

Fonte: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/radiation-therapy-for-breast-cancer/about/pac-20384940>

### 2.3.4. Hormonoterapia

Existem vários tipos de hormonoterapia, mas habitualmente num cenário adjuvante usam-se 2 estratégias dependendo se a mulher se encontra ou não na menopausa.

#### • nas mulheres pré-menopausa

Habitualmente é usado um medicamento chamado Tamoxifeno que contraria os efeitos dos estrogénios na mama. A duração do tratamento é de 10 anos. Este pode ser usado em conjunto com um medicamento administrado de forma subcutânea, a Goserelina, a qual provoca uma “menopausa” temporária, diminuindo os níveis de estrogénio no corpo. O uso de Goserelina é atualmente recomendado durante 5 anos.

#### • nas mulheres pós-menopausa

Um dos fármacos da família dos inibidores da aromatase: Anastrozol, Letrozol ou Exemestano, poderá ser usado. Atualmente a duração do tratamento é de 5 anos. Dado o risco aumentado de desenvolver osteoporose com estes medicamentos, durante o tratamento com Anastrozol/ Letrozol será aconselhada a toma de cálcio e vitamina D.

• Mulheres que inicialmente se encontram na pré-menopausa mas que nos dois primeiros anos entram na menopausa poderão fazer 2-3 anos de tratamento com Tamoxifeno e posteriormente alterar para Anastrozol.

Estes medicamentos são iniciados 3-4 semanas após o fim da quimioterapia.

## Tratamento no Cancro da Mama Estadio IV

O cancro da mama no estadio IV é um cancro que já não está apenas localizado na mama mas já em outras partes do corpo, como por exemplo: osso, fígado, pulmão e cérebro. O tratamento sistémico é assim o principal tratamento.

Neste tipo de tratamento, o objetivo principal já não é a cura da doente, mas sim melhorar os sintomas e a qualidade de vida da doente, atrasando a progressão da doença e aumentando a sobrevivência.

### 1. Cirurgia e Radioterapia

Principalmente no caso de sintomas que não se conseguem controlar de outra forma, a cirurgia ou a radioterapia podem ser importantes.

A cirurgia pode ser usada no tratamento de uma metástase única em local que seja operável

A radioterapia pode ser usada em metástases ósseas ou cerebrais.

## 2. Terapia sistémica

### a. Hormonoterapia

Opção no cancro da mama metastizado sensíveis a hormonas. A escolha do tratamento depende do estado da menopausa e do tratamento hormonal anterior. Os mesmos fármacos usados no tratamento adjuvante podem também ser usados agora: tamoxifeno, anastrozol, letrozol, exemestano; entre outros como fulvestrant, palbociclib, everolimus.

### b. Quimioterapia

A quimioterapia é oferecida a:

- doentes com tumores com crescimento rápido, muito sintomáticas, em que uma resposta rápida de diminuição do tumor é importante;
- tumores não sensíveis a hormonas
- tumores que deixaram de responder a hormonoterapia

Neste estadio um fármaco apenas é preferido ao tratamento combinado, pois oferece mais qualidade de vida, sem comprometer o tratamento e a sobrevivência. Como na hormonoterapia, o tratamento seguinte depende sempre dos fármacos usados anteriormente.

### c. Tratamento anti-HER2

Nos tumores HER2 positivos, o tratamento com tratamento anti-HER2 como trastuzumab, pertuzumab e T-DM1 são os fármacos de eleição, muitas vezes em associação a quimioterapia.

## 3. Bifosfonatos

Quando existem metástases ósseas, um tratamento complementar para evitar eventos ósseos (por exemplo fraturas) são os bifosfonatos, como o ácido zoledrónico ou o pamidronato. Estes são administrados também no Hospital de Dia, normalmente a cada 28 dias. Devido ao risco de uma complicação chamada osteonecrose da mandíbula, uma visita ao Estomatologista no início do tratamento e sempre que se justificar é essencial; assim como uma boa higiene oral.

Outro tratamento em vez dos bifosfonatos é o denosumab; o qual parece ser menos tóxico para os rins.

## 4. Ensaios clínicos

Sempre que possível, uma doente deve ser encorajada a entrar em tratamento num ensaio clínico. Participando nos ensaios clínicos a doente será sempre tratada ou com o melhor tratamento disponível à data ou com um novo medicamento, já com evidência de eficácia e segurança.

As doentes em tratamento no estadio IV são acompanhadas de perto para avaliar o benefício

do tratamento, os efeitos secundários que possam ser melhorados ou que podem impedir a continuação do tratamento, a qualidade de vida. A resposta ao tratamento é avaliada regularmente, aproximadamente a cada 3 meses tendo por base a clínica, as análises e exames de imagem.

## Quimioterapia

### O que é a Quimioterapia?

A quimioterapia é um tratamento que engloba vários medicamentos que alteram o ciclo de vida das células tumorais através de vários mecanismos.

### De que forma é administrado o tratamento?

O tratamento de quimioterapia, dependendo da sua situação clínica, pode ser administrado no Hospital de Dia através de um cateter venoso central, por veia periférica ou através de comprimidos. A quimioterapia é realizada por ciclos, ou seja dias de tratamento (que variam consoante os medicamentos utilizados) alternados com dias de descanso, para permitir que o organismo recupere após os dias de tratamento.

### Qual a duração do tratamento no hospital de dia?

A duração do tratamento é variável. Pode demorar desde alguns minutos até várias horas, dependendo do tipo de tratamento proposto.

### Quais os efeitos laterais mais comuns?

Podem surgir alguns efeitos laterais com a quimioterapia que dependem do tipo de tratamento, das doses administradas, do tempo de tratamento e de fatores individuais do doente. Em geral os efeitos laterais são causados pela morte das células que se dividem mais rapidamente no organismo. Estas células encontram-se nos folículos dos pêlos, na boca, no sistema digestivo e no sangue. Por isso os efeitos laterais mais comuns incluem diminuição das células do sangue (pode levar ao aparecimento de anemia, infeções e problemas na coagulação), diminuição do apetite, enjoos e vômitos, diarreia, prisão de ventre, aftas na boca e na garganta, queda do cabelo e dos pêlos e alterações nas unhas. Outros efeitos incluem o cansaço, ansiedade, formigamentos nas mãos e nos pés, sensação de queimadura, sensação de pequenos choques eléctricos, dores musculares e sensação de pele mais sensível.

Para além destes efeitos laterais, cada um dos fármacos referidos de seguida pode dar origem a sintomas diferentes. Nem todas as pessoas apresentam estes efeitos laterais e quando surgem o grau de gravidade pode variar.

**Antraciclina** (doxorubicina e epirubicina): podem afetar o músculo cardíaco e por essa razão é importante avaliar a função cardíaca antes do início do tratamento. Podem tornar a

pele mais sensível à luz solar e por vezes pode causar pele vermelha nas áreas onde a doente tenha sido submetida a radioterapia anteriormente.

**Capecitabina:** pode originar dor, vermelhidão e descamação nas palmas das mãos e plantas dos pés.

**Docetaxel:** pode causar retenção de líquidos, alterações nas unhas, formigamentos nas mãos e pés e reacções alérgicas durante a infusão deste tratamento no Hospital de Dia.

**Paclitaxel:** pode causar formigamentos e dor em ardência nas mãos e nos pés que geralmente melhoram ou desaparecem meses depois de parar o tratamento.

**Ciclofosfamida:** pode causar queda do cabelo, dor abdominal, perda de apetite, diarreia, náuseas ou vômitos.

**Vinorelbina:** pode causar enjoos, vômitos, obstipação ou diarreia, aumento das enzimas do fígado.

**Eribulina:** pode causar cansaço, queda de cabelo, enjoos, vômitos, perda de apetite, diarreia, formigamentos nas mãos e pés, aumento das enzimas do fígado.

### Que cuidados deve ter durante a realização da quimioterapia?

- Evitar o contacto com pessoas doentes (ex. constipadas);
- Fora de casa deve comer preferencialmente alimentos cozinhados;
- Em casa pode comer alimentos crus se estes forem bem lavados e desinfectados; as frutas e os legumes podem ser comidos depois de lavados e descascados.

### Medicação para fazer durante a quimioterapia

#### Todos os dias:

- Omeprazol 20 mg (protetor do estômago) – tomar todos os dias 1 comprimido em jejum; se ainda assim tiver dores de estômago/azia pode tomar 1 comprimido em jejum e 1 comprimido ao deitar;
- Cloridrato de benzidamina (Tantum verde®) - após cada refeição deve lavar os dentes como habitualmente e, de seguida, bochechar com este soluto e deitar fora.

#### Se necessário:

- Se tiver **feb**re (temperatura > 38°C): deve tomar paracetamol 1g (Ben-u-Ron®). Se tiver mais do que um episódio de febre (no mesmo dia ou dias seguidos) deve ligar para o IPO, falar com o médico de urgência e explicar que está com febre e a fazer quimioterapia (depois vão-lhe ser dadas indicações de acordo com as queixas);

- Se tiver **enjoos** ou **vómitos**: deve tomar metoclopramida 10 mg (Primperan®), 1 comprimido; depois 1 comprimido 30 minutos antes de cada refeição se o enjoo não tiver passado (pode tomar, se precisar, até de 6/6horas);
- Se a **boca doer** ou aparecerem **aftas**: deve tomar nistatina (Mycostatin®), colocar 1 pipeta de 6/6h e depois engolir após todas as refeições (lavar os dentes primeiro);
- Se tiver **diarreia** sem febre ou sangue: deve tomar loperamida 2 mg (Imodium®), 2 comprimidos após a 1ª dejeção líquida; deve tomar 1 comprimido após cada dejeção líquida num máximo de 6 comprimidos por dia. Se tiver de tomar mais de 6 comprimidos por dia deve contactar o IPO;
- Se tiver **obstipação (prisão de ventre)**: deve tomar laxante - Forlax®, 1 carteira de 12/12h ou Laevolac® 1 a 2 colheres de sopa ou 1 a 2 saquetas de 15 mL em toma única ou dividida em 2 tomas;
- Se tiver **cólicas abdominais**: deve tomar butilescopolamina 10 mg (Buscopan®), 1 comprimido de 8/8h (no máximo);
- Se tiver **insónias**: deve tomar bromazepam 1.5 mg (Lexotan®), 1 comprimido ao deitar;
- Se tiver **dores musculares** ou **dores articulares**: deve verificar se tem febre, caso não tenha deve tomar paracetamol 1 g (Ben-u-Ron®), 1 comprimido de 8/8h e ainda um anti-inflamatório (ex. Arcoxia®, Nolotil®, Brufen®), 1 comprimido de 12/12h (se necessário).

#### Outros cuidados a ter conforme o tipo de quimioterapia:

- Se estiver a fazer quimioterapia com um medicamento chamado **Capecitabina**, para além dos cuidados acima referidos, deverá colocar creme hidratante no corpo de manhã e à noite, mas nas mãos e pés deve colocar várias vezes por dia. Ao deitar, deve colocar uma camada de creme nos pés e dormir com meias 100% de algodão.
- Se estiver a fazer quimioterapia com um medicamento chamado **Docetaxel**, para além dos cuidados acima referidos, deverá fazer a medicação abaixo mencionada em cada ciclo de tratamento e da seguinte forma:
  - Prednisolona 20 mg (Lepicortinolo®)
    - No **dia anterior** à quimioterapia, fazer 2 comprimidos e meio depois de jantar
    - No **dia da quimioterapia**, fazer 2 comprimidos e meio depois do pequeno-almoço, 1 hora antes da quimioterapia (trazer os comprimidos de casa e tomar quando a Sr.ª Enfermeira estiver a chamar para o tratamento) e depois do jantar
    - No **dia a seguir à quimioterapia**, fazer 2 comprimidos e meio depois do pequeno-almoço e depois do jantar

## Hormonoterapia

### O que é a Hormonoterapia?

A hormonoterapia impede o crescimento das células tumorais que depende do estímulo das hormonas.

### De que forma é administrado o tratamento?

O tratamento de hormonoterapia pode ser administrado através de comprimidos que são levantados na farmácia do IPO ou através de injeções no Hospital de Dia.

### Quais os efeitos laterais mais comuns?

Os efeitos laterais da hormonoterapia são frequentes. Estes medicamentos podem causar sintomas da menopausa como afrontamentos, perturbações do humor, secura vaginal, corrimento vaginal por vezes acompanhado de sangue, aumento do peso, perturbações do sono, cansaço, aumento da fragilidade dos ossos com aumento do risco de fraturas e diminuição da vontade de ter relações sexuais.

Para além destes efeitos laterais, cada um dos fármacos referidos de seguida pode dar origem a sintomas diferentes.

**Tamoxifeno:** aumenta o risco de cancro do endométrio e de formação de coágulos no sangue que podem originar eventos tromboembólicos venosos.

**Anastrozol, Letrozol, Exemestano:** dores e rigidez nas articulações, aumento do colesterol e do risco de doenças cardiovasculares (hipertensão arterial, dor no peito, angina de peito, enfarte agudo do miocárdio).

**Fulvestrant:** dor no local da injeção, aumento das enzimas do fígado, enjoos, diarreia ou obstipação, aumento do risco de infeções.

### Cuidados a ter durante a Hormonoterapia

- Deve fazer exercício físico diário e manter uma dieta saudável;
- Repousar com as pernas ligeiramente elevadas.
- Caso esteja a fazer tratamento com Anastrozol ou Letrozol, deve tomar Cálcio (Calcium sandoz®), 1 comprimido por dia.
- Caso esteja a fazer tratamento com Tamoxifeno, deve informar o médico/enfermeiro se estiver a tomar medicamentos para a depressão como a fluoxetina, paroxetina e sertralina e se apresentar hemorragias vaginais (caso se encontre na menopausa).

**Se necessário:**

- Se tiver **afrontamentos**: deve tomar venlafaxina (no máximo 150 mg/dia), 1 comprimido por dia;
- Se tiver **dores musculares** ou **dores articulares**: deve tomar paracetamol 1 g (Ben-u-Ron®), 1 comprimido de 8/8h e ainda um anti-inflamatório (ex. Arcoxia®, Nolotil®, Brufen®), 1 comprimido de 12/12h (se necessário);
- Se tiver **enjoos** ou **vómitos**: deve tomar metoclopramida 10 mg (Primperan®), 1 comprimido; depois 1 comprimido 30 minutos antes de cada refeição se o enjoo não tiver passado (pode tomar, se precisar, até de 6/6horas).

**Tratamentos Dirigidos****O que são os Tratamentos Dirigidos?**

Os tratamentos dirigidos têm como objetivo interromper vias de sinalização específicas necessárias ao crescimento celular.

**De que forma é administrado o tratamento?**

Os tratamentos dirigidos, dependendo da sua situação clínica, podem ser administrados no Hospital de Dia através de um cateter colocado na veia ou através de comprimidos.

**Quais os efeitos laterais mais comuns?**

Cada um dos fármacos referidos de seguida pode dar origem a sintomas diferentes. Nem todas as pessoas apresentam estes efeitos laterais e quando surgem o grau de gravidade pode variar.

**Trastuzumab:** pode dar origem a reações alérgicas durante a infusão com o aparecimento de febre, enjoos, vómitos; pode afetar o músculo cardíaco e causar insuficiência cardíaca pelo que é importante avaliar a função cardíaca antes e durante o tratamento; pode causar sintomas respiratórios como tosse.

**Pertuzumab:** pode dar origem a reações alérgicas durante a infusão; pode causar cansaço; pode afetar o músculo cardíaco e causar insuficiência cardíaca; pode causar queda do cabelo e dos pelos; pode causar enjoos, vómitos, diarreia ou obstipação; diminuição das células do sangue com o aparecimento de infeções ou anemia

**Bevacizumab:** pode causar hipertensão arterial, formação de coágulos no sangue que podem originar eventos tromboembólicos venosos ou arteriais; cansaço; dores (dor de cabeça, dor abdominal); perda do apetite, enjoos, vómitos, obstipação, aftas na boca; queda de cabelo; diminuição das células do sangue com aumento do risco de infeções. Outras complicações

raras, mas graves são: hemorragia; perfuração intestinal; dificuldade na cicatrização de feridas; síndrome nefrótica (níveis elevados de proteínas na urina, inchaço especialmente nos pés, mãos e à volta dos olhos).

**Lapatinib:** pode causar síndrome palmo-plantar com aparecimento de dor, erupção da pele e descamação da pele nas palmas das mãos e plantas dos pés; pode originar diarreia, náuseas, vómitos, aumento das enzimas do fígado.

**TDM-1** (Trastuzumab-Emtasina): pode causar cansaço, dor de cabeça, formigueiros nas pontas dos dedos das mãos e pés, náuseas, vómitos, diarreia ou obstipação, dores musculares ou nas articulações, hemorragia nasal, sintomas respiratórios como tosse ou falta de ar, aumento das enzimas do fígado.

**Everolimus:** pode causar inchaço na face, braços, mãos, pernas ou pés; cansaço; diarreia, náuseas, vómitos; aftas ou úlceras na boca, língua ou lábios, dor ao engolir; tosse ou dificuldade a respirar; desconforto a urinar.

**Palbociclib:** pode causar diminuição das células do sangue que leva ao aparecimento de anemia, infeções e problemas na coagulação; enjoos, vómitos, diarreia; cansaço; queda do cabelo.

## Tratamentos Dirigidos

Nome	Tipo	Forma de atuação	Forma de administração	Frequência de administração
<b>Trastuzumab (Herceptin®)</b>	Anticorpo Her2	Inibe uma via de sinalização responsável pelo crescimento celular	Via endovenosa (pela veia) ou subcutânea (injeção na pele)	7/7 dias durante 12 semanas, depois 21/21 dias
<b>Pertuzumab (Perjeta®)</b>	Anticorpo Her2	Inibe uma via de sinalização responsável pelo crescimento celular	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias
<b>Lapatinib (Tykerb®)</b>	Inibidor Her2	Interrompe uma via de sinalização responsável pelo crescimento celular	Via oral (comprimidos)	1 comprimido 1x/dia em jejum
<b>TDM-1: Trastuzumab-emasina (Kadcyla®)</b>	Conjugado de anticorpo Her2 com inibidor dos microtúbulos	Permite administrar tratamento apenas nas células que expressam Her2	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias
<b>Bevacizumab (Avastin®)</b>	Anticorpo anti-VEGF (fator crescimento do endotélio vascular)	Inibe a formação de vasos novos (angiogénese)	Via endovenosa (pela veia)	14/14 dias
<b>Palbociclib (Ibrance®)</b>	Inibidor CDK	Inibe uma via de sinalização responsável pelo crescimento celular	Via oral	1 comprimido/dia com a refeição. Tratamento 28/28 dias (D1 a D21 - 3 semanas)
<b>Everolimus (Afinitor®)</b>	Inibidor mTOR	Inibe uma via de sinalização responsável pelo crescimento celular	Via oral	1 comprimido/dia com ou sem comida

## Hormonoterapia

Nome	Tipo	Forma de atuação	Forma de administração	Frequência de administração
<b>Tamoxifeno</b>	Anti-estrogénio	Bloqueio da ligação entre o estrogénio e o seu recetor	Via oral	1 comprimido/dia com ou sem comida
<b>Fulvestrant (Faslodex®)</b>	Anti-estrogénio	Bloqueio da ligação entre o estrogénio e o seu recetor	Via intramuscular (injeção no músculo)	1 injeção no 1º, 15º e 28º dia do primeiro mês de tratamento, depois 28/28 dias
<b>Anastrozol (Arimidex®)</b>	Inibidor da aromatase	Diminui os níveis de estrogénio no sangue	Via oral	1 comprimido/dia com ou sem comida
<b>Letrozol (Femara®)</b>	Inibidor da aromatase	Diminui os níveis de estrogénio no sangue	Via oral	1 comprimido/dia com ou sem comida
<b>Exemestano (Aromasin®)</b>	Inibidor da aromatase	Diminui os níveis de estrogénio no sangue	Via oral	1 comprimido/dia após a refeição

## Quimioterapia

Nome	Tipo	Forma de atuação	Forma de administração	Frequência de administração
<b>Carboplatino</b>	Agente alquilante	Danifica o DNA celular	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias
<b>Cisplatino</b>	Agente alquilante	Danifica o DNA celular	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias
<b>Ciclofosfamida (Endoxan®)</b>	Agente alquilante	Danifica o DNA celular	Via endovenosa (pela veia) OU Via oral	14/14 dias OU 21/21 dias OU 28/28 dias (D1 e D8 tratamento) OU 1 comprimido/dia de 28/28 dias (D1 a 14 - 2 semanas)
<b>Doxorrubicina (Adriamicina®)</b>	Antraciclina	Danifica e impede a síntese de DNA	Via endovenosa (pela veia)	14/14 dias OU 21/21 dias OU 7/7 dias
<b>Doxorrubicina metronómica (Myocet®)</b>	Antraciclina	Danifica e impede a síntese de DNA	Via endovenosa (pela veia)	28/28 dias
<b>Epirubicina (Farmorubicina®)</b>	Antraciclina	Danifica e impede a síntese de DNA	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias
<b>Capecitabina (Xeloda®)</b>	Antimetabolito	Danifica e impede a síntese de DNA	Via oral	1 comprimido 12/12h, 30 minutos após as refeições. Tratamento de 21/21 dias (D1 a 14 - 2 semanas)
<b>5-Flurouracilo</b>	Antimetabolito	Impede a síntese de DNA	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias OU 28/28 dias (D1 e D8 tratamento)
<b>Gemcitabina (Gemzar®)</b>	Antimetabolito	Impede a síntese de DNA	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias (D1 e D8 tratamento)
<b>Metotrexato</b>	Antimetabolito	Impede a síntese de DNA	Via endovenosa (pela veia)	28/28 dias (D1 e D8 tratamento)
<b>Docetaxel (Taxotere®)</b>	Inibidor dos microtúbulos	Inibe a divisão celular	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias
<b>Paclitaxel (Taxol®)</b>	Inibidor dos microtúbulos	Inibe a divisão celular	Via endovenosa (pela veia)	7/7 dias OU 14/14 dias
<b>Vinorelbina (Navelbine®)</b>	Inibidor dos microtúbulos	Inibe a divisão celular	Via endovenosa (pela veia)	7/7 dias
<b>Eribulina (Halaven®)</b>	Inibidor dos microtúbulos	Inibe a divisão celular	Via endovenosa (pela veia)	21/21 dias (D1 e D8 tratamento)

# ANEXOS II

## Normas de Orientação para Consulta de Oncofertilidade

O tratamento sistémico do cancro prolonga muitas vezes a esperança de vida dos doentes, mas tem efeitos deletérios, entre os quais na sua função reprodutiva. A oncofertilidade surge assim como uma nova área de intervenção que estabelece uma ponte entre a oncologia e a medicina da reprodução e que a partir de uma rede integrada de recursos clínicos, se foca no desenvolvimento de métodos para poupar ou restaurar a função reprodutiva dos doentes diagnosticados com cancro.

Muitas das mulheres com cancro da mama ainda não completaram o seu projeto reprodutivo no momento do diagnóstico, contribuindo para isso a tendência atual para o adiamento do nascimento do primeiro filho para idades mais tardias, pelo que se torna muito importante a preservação da fertilidade antes do início de qualquer tratamento.

A quimioterapia causa gonadotoxicidade direta com redução significativa dos ovócitos, o que pode ser devido a depleção direta do pool folicular (agentes alquilantes), stress oxidativo (ciclofosfamida e antraciclina) ou lesão vascular (doxorubicina). O risco de infertilidade depende dos citotóxicos administrados e dose total, sendo que os citotóxicos utilizados no tratamento do cancro da mama (antraciclina, taxanos, agentes alquilantes e sais de platina) estão associados a um risco considerável de infertilidade. Além disso, esse o risco de infertilidade também aumenta com a idade da doente, uma vez que o pool folicular vai diminuindo normalmente com a mesma. A hormonoterapia também está associada a risco de infertilidade pelo envelhecimento fisiológico dos ovários e ainda não existem dados conclusivos sobre os efeitos reprodutivos das terapias biológicas.

Deste modo, todos os profissionais de saúde devem abordar com a doente o risco de infertilidade e as possibilidades de preservação do potencial reprodutivo, devendo a orientação para a Consulta de Oncofertilidade ser realizada logo após o diagnóstico.

A orientação para a Consulta de Oncofertilidade do SNS deve ser feita para mulheres propostas para quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e/ou hormonoterapia e que cumpram os seguintes critérios:

1. Idade <40 anos
2. Projeto reprodutivo incompleto ( $\leq 1$  filho do casal)
3. Prognóstico favorável
4. Adequada reserva ovárica (avaliação pela contagem dos folículos antrais e níveis de Hormona Anti-Mulleriana)

Pelo contrário, a preservação do potencial reprodutivo está contra-indicada para mulheres com os seguintes critérios:

1. Idade  $\geq 40$  anos
2. Projeto reprodutivo completo
3. Prognóstico muito reservado ou doença metastática
4. Falência ovárica

No cancro da mama, a opção preferencial para preservação da fertilidade é a criopreservação de ovócitos, que compreende uma fase de estimulação hormonal e punção folicular, que demora cerca de 2 semanas e que pode ser realizada em qualquer fase do ciclo menstrual. Para doentes com cancro da mama com recetores hormonais positivos, é feita a estimulação hormonal em associação com letrozol, de modo a reduzir os níveis plasmáticos de estrogénios e sem alterar o prognóstico destas doentes.

Quando não é possível qualquer adiamento do tratamento, podem-se realizar outras técnicas de preservação/proteção do potencial reprodutivo:

- criopreservação de tecido ovárico, que não deve ser efetuada após os 38 anos dada a menor reserva ovárica e que também não é uma boa opção nas doentes com mutação germinativa associada a síndromes hereditárias com risco de cancro (BRCA, Síndrome de Lynch, p53, ou outras);
- a supressão da função ovárica com análogos de GnRH também pode ser considerada, mas a evidência publicada não permite fundamentar a sua utilização em detrimento de outras técnicas.

## Bibliografia

1. Recomendações para a preservação do potencial reprodutivo no doente oncológico. *Revista Portuguesa de Oncologia* 2016, 2(1): 5-24.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology. Version 2.2017, January 13, 2017.
3. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncology* 2016, 34(6): 611-635.
4. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013, 24(6): vi160-vi170.
5. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer* 2012, 48: 3355- 3377.
6. Azim AA et al. Safety of fertility preservation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008, 26 (16):2630-2635.
7. Moore H et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015, 372: 923-32.

## Agradecimentos / Colaboração

Dra. Vanda Patrício, Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia



# ANEXOS III

## Normas de Orientação para Consulta de Genética

A associação familiar de cancro da mama verifica-se em cerca de 25% dos casos, mas apenas 10% correspondem a cancro da mama hereditário. As mutações mais comuns ocorrem nos genes *BRCA1/2*, mas existem outras síndromes que aumentam o risco de cancro da mama:

	Mutação germinativa	Características
<b>Síndrome de Cancro da Mama e Ovário Hereditário</b>	<i>BRCA1/2</i>	Risco aumentado de cancro da mama em idade jovem, neoplasias da mama síncronas ou metácrônicas e cancro da mama no sexo masculino Cancros da mama triplo negativo associados a mutações de <i>BRCA1</i> Risco aumentado de cancro do ovário, da trompa e do peritoneu Associado também a risco de cancro do pâncreas, próstata e melanoma, principalmente em associação com mutações de <i>BRCA2</i>
<b>Síndrome de Li-Fraumeni</b>	<i>TP53</i>	Risco aumentado de várias neoplasias, nomeadamente cancro da mama, cerebral, do córtex da supra-renal e sarcoma não-Ewing Risco aumentado de cancro da mama em idade <30 anos
<b>Síndrome de Cowden</b>	<i>PTEN</i>	Múltiplas lesões mucocutâneas benignas Macrocefalia Risco aumentado de várias neoplasias, incluindo mama (principalmente, em idade jovem), carcinoma folicular da tiróide, carcinoma de células renais, carcinoma do endométrio e colo-rectal
<b>Síndrome de Peutz-Jeghers</b>	<i>STK11</i>	Hiperpigmentação muco-cutânea Múltiplos pólipos hamartomatosos no trato gastro-intestinal Risco aumentado de cancro colo-rectal, estômago, intestino delgado, pâncreas, mama, ovário (tumor dos cordões sexuais), colo do útero (adenocarcinoma) e testículos (tumor de células de Sertoli)
<b>Cancro gástrico difuso hereditário</b>	<i>CDH1</i>	Risco aumentado de cancro gástrico do tipo difuso e carcinoma lobular da mama

Tabela 9 - Síndromes de cancro hereditário associados a cancro da mama.

A orientação para a Consulta de Genética é importante para identificar a susceptibilidade genética de cada doente, de modo a implementar estratégias de redução de risco e rastreio que possam ter impacto no doente e sua família. Deste modo, as doentes com diagnóstico de carcinoma da mama in situ ou invasivo e com qualquer um dos seguintes critérios devem ser orientadas para Consulta de Genética:

1. Família com mutação conhecida em genes de suscetibilidade para cancro da mama
2. Idade  $\leq 45$  anos
3. Cancro da mama triplo negativo em mulheres com idade  $\leq 60$  anos
4. História pessoal de  $\geq 2$  neoplasias da mama (ipsilateral ou contralateral, com diagnóstico síncrono ou metácrono) e o primeiro diagnóstico em idade  $\leq 50$  anos;
5. Sexo masculino
6. História familiar de:
  - 6.1. Um ou mais familiares em primeiro, segundo ou terceiro grau e com diagnóstico de cancro da mama com idade  $\leq 50$  anos
  - 6.2. Um ou mais familiares em primeiro, segundo ou terceiro grau e com diagnóstico de cancro de ovário invasivo em qualquer idade
  - 6.3. Dois ou mais familiares em primeiro, segundo ou terceiro grau com diagnóstico de cancro de mama, pâncreas ou próstata (score de Gleason  $\geq 7$ ), em qualquer idade
  - 6.4. Cancro da mama no sexo masculino diagnosticado em qualquer idade
7. Carcinoma lobular e história pessoal ou familiar de cancro gástrico do tipo difuso (se história familiar, com diagnóstico em idade  $\leq 50$  anos)
8. História pessoal de cancro do ovário, trompa ou peritoneu
9. Ascendência Ashkenazi e diagnóstico de cancro da mama, ovário ou pâncreas em qualquer idade
10. História pessoal e/ou familiar de  $\geq 3$  neoplasias características das síndromes acima descritas, especialmente, se diagnosticadas em idade jovem

Na sequência da consulta de aconselhamento genético, é calculada a probabilidade de existência de uma mutação germinativa nos genes *BRCA1* e *BRCA2* tendo em conta a história pessoal e familiar. O teste genético completo dos genes *BRCA1* e *BRCA2* (e eventualmente de outros genes relevantes) será realizado se a probabilidade de mutação for igual ou superior a 10% (adicionalmente, podem ser testados os doentes com carcinoma da mama grau 3 triplo negativo diagnosticado antes dos 40 anos ou com carcinoma não-mucinoso do ovário/trompa/peritoneu em qualquer idade). Estes critérios para a realização de teste genético completo seguem a combinação das recomendações da validação do Manchester Scoring System (MSS), da UK Genetic Testing Network (UKGTN) e do National Institute for Health

and Care Excellence (NICE). Aos casos que preenchem os critérios de referenciação mas com probabilidade de mutação inferior a 10%, será oferecida na nossa instituição a pesquisa das mutações dos genes *BRCA1* e *BRCA2* mais comuns em Portugal.

### Bibliografia

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2018, October 3, 2017.
2. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genetics in Medicine* 2015; 17 (1): 70-87.
3. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22 (suppl 6): 31-34.

Agradecimentos / Colaboração

Prof. Manuel Teixeira

# ANEXOS IV

## Toxicidades da QT e ajuste de doses

Tabela 10 - Principais Toxicidades por Fármacos

	Hematológica	Gastro-intestinal	Cutânea	Eritrodisestesia Palmo- Plantar	Neurológica	Cardíaca	Outras
<b>Capecitabina</b>	Mais comum e limitante da dose (anemia, neutropenia e trombocitopenia)	Muito frequentes e limitantes da dose: mucosite e diarreia Menos frequentes: náuseas e vômitos	Alopécia	Frequente e limitante da dose	Rara (leucoencefalopatia incluindo ataxia cerebelar)	Risco de vaso-espasmo coronário	
<b>Carboplatina</b>	Neutropenia Trombocitopenia (toxicidade cumulativa)	Náuseas e vômitos					Reações de hipersensibilidade Distúrbios eletrolíticos (hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalcemia)
<b>Ciclofosfamida</b>	Neutropenia é muito frequente e limitante da dose; anemia e trombocitopenia pouco frequentes	Náuseas e vômitos Mucosite Diarreia	Alopécia				
<b>Docetaxel</b>	Neutropenia é comum e limitante da dose	Mucosite Diarreia Elevação de TGO/TGP	Alopécia Rash maculo-papular e xerose Onicólise		Neuropatia sensorial periférica		Astenia e mialgias Reações alérgicas Retenção de fluidos
<b>Doxorrubicina</b>	Neutropenia é mais comum e limitante da dose Anemia e trombocitopenia são menos frequentes	Náuseas e vômitos Mucosite Diarreia é menos frequente	Alopécia			Risco de cardiomiopatia aguda ou tardia (dose cumulativa máxima 450 mg/m <sup>2</sup> )	Vesicante
<b>Doxorrubicina lipossômica peguilada</b>	Neutropenia é mais comum e limitante da dose Anemia e trombocitopenia são menos frequentes	Mucosite é limitante da dose Náuseas, vômitos e diarreia são menos frequente	Alopécia (menos frequente com esta formulação)			Risco de cardiomiopatia aguda ou tardia (menos frequente com esta formulação)	Vesicante
<b>Epirubicina</b>	Neutropenia mais comum e com risco de neutropenia febril; anemia e trombocitopenia são menos frequentes	Náuseas, vômitos e mucosite são frequentes Diarreia é menos frequente	Alopécia			Risco de cardiomiopatia aguda ou tardia (dose cumulativa máxima 900-1000 mg/m <sup>2</sup> )	Vesicante

Tabela 10 - (continuação)

	Hematológica	Gastro-intestinal	Cutânea	Eritrodisestesia Palmo-Plantar	Neurológica	Cardíaca	Outras
<b>Eribulina</b>	Neutropenia é mais comum e limitante da dose Anemia e trombocitopenia são menos frequentes	Náuseas, vômitos e alterações do trânsito intestinal Mucosite é menos frequente	Alopécia		Neuropatia motora e sensorial periférica	Risco de prolongamento do intervalo QT	
<b>Everolimus</b>	Mielosupressão é limitante da dose	Mucosite Elevação de TGO/TGP					Alterações metabólicas (hiperglicemia, dislipidemia) Pneumonite intersticial
<b>5-FU</b>	Mais comum e limitante da dose (anemia, neutropenia e trombocitopenia)	Muito frequentes e limitantes da dose: mucosite e diarreia Menos frequentes: náuseas e vômitos	Alopécia Pouco frequentes: xerose, fotosensibilidade, alterações da pigmentação, alterações das unhas	Associada a infusões de 5-FU e pouco frequente no cancro da mama	Rara (sonolência, leucoencefalopatia incluindo ataxia cerebelar)	Risco de vaso-espasmo coronário, que aumenta se antecedentes de cardiopatia isquémica	
<b>Gemcitabina</b>	Mielosupressão é limitante da dose (trombocitopenia mais comum)	Náuseas, vômitos e diarreia Elevação de TGO/TGP					Pneumonite/edema pulmonar
<b>Lapatinib</b>	Mielosupressão	Diarreia (limitante da dose) Náuseas, vômitos Elevação de TGO/TGP	Erupção cutânea (incluindo dermatite acneiforme) Alterações das unhas (paroníquia)			Risco de insuficiência cardíaca congestiva Prolongamento do intervalo QT	Doença pulmonar intersticial/pneumonite
<b>Metotrexato</b>	Mielosupressão	Mucosite Elevação de TGO/TGP Náuseas, vômitos e diarreia são menos frequentes					
<b>Nab-paclitaxel</b>	Mielosupressão e neutropenia é limitante da dose	Mucosite Diarreia Elevação de TGO/TGP	Alopécia		Neuropatia sensorial periférica		Astenia e mialgias
<b>Paclitaxel</b>	Neutropenia é comum e limitante da dose Trombocitopenia	Mucosite Diarreia Elevação de TGO/TGP	Alopécia Onicólise		Neuropatia sensorial periférica	Alterações do ritmo cardíaco (bradicardia, alterações na condução aurículo-ventricular, taquicardia ventricular)	Astenia e mialgias Reações alérgicas
<b>Palbociclib</b>	Neutropenia Anemia	Mucosite Náuseas Diarreia					
<b>Pertuzumab</b>						Risco de insuficiência cardíaca congestiva	

Tabela 10 - (continuação)

	Hematológica	Gastro-intestinal	Cutânea	Eritrodisestesia Palmo- Plantar	Neurológica	Cardíaca	Outras
<b>Trastuzumab emtasina</b>	Trombocitopenia	Hepatotoxicidade				Risco de insuficiência cardíaca congestiva	
<b>Vinorelbina</b>	Mielosupressão é limitante da dose (principalmente, neutropenia)	Náuseas, vômitos Alterações do transit intestinal (obstipação, diarreia)			Neuropatia periférica sensitiva		Vesicante

Tabela 11 - Ajustes de Doses em caso de Insuficiência Renal ou Hepática

	Insuficiência Renal	Insuficiência Hepática
<b>Capecitabina</b>	CICr 30-50 mL/min: redução de 25% CICr < 30mL/min: não administrar	Bilirrubina Total >3,0 mg/dL ou TGO/TGP >2,5xLSN: não administrar
<b>Carboplatina</b>	CICr ≤1,5 mL/min: não administrar	Sem necessidade de ajuste
<b>Ciclofosfamida</b>	CICr < 20mL/min: redução de 25-50%	Bilirrubina Total 3,1-5,0 mg/dL e/ou TGO ≥ 3xLSN: redução de 25% Bilirrubina Total >5,0 mg/dL: não administrar
<b>Docetaxel</b>	Sem necessidade de ajuste	TGO/TGP>1,5xLSN e FA >2,5 x LSN: redução de dose para 75 mg/m <sup>2</sup> Bilirrubina sérica >LSN e/ou TGO/TGP>3,5xLSN e FA >6,0xLSN: não administrar
<b>Doxorrubicina</b>	CICr < 10mL/min: redução de 25%	Bilirrubina Total 1,2-3,0 mg/dL e/ou TGO/TGP >3,0xLSN: redução de 50% Bilirrubina Total >3,0-5,0 mg/dL: redução de 75% Bilirrubina Total >5,0 mg/dL: não administrar
<b>Doxorrubicina lipossômica peguilada</b>	Sem necessidade de ajuste	Bilirrubina Total 1,2-3,0 mg/dL e/ou TGO/TGP >3,0xLSN: redução de 50% Bilirrubina Total >3,1-5,0 mg/dL: redução de 75% Bilirrubina Total >5,0 mg/dL: não administrar
<b>Epirubicina</b>	Sem necessidade de ajuste se insuficiência renal moderada CICr < 10mL/min ou pCr>5 mg/dL: redução de 75%	Bilirrubina Total 1,2-3,0 mg/dL ou TGO/TGP 2,0-4,0xLSN: redução de 25% Bilirrubina Total >3,0 mg/dL e/ou TGO/TGP >4,0xLSN: redução de 50%
<b>Eribulina</b>	Não estão recomendados ajustes de dose (vigilância se CICr<50mL/min)	Child-Pugh A: redução de dose para 0,97 mg/m <sup>2</sup> Child-Pugh B: redução de dose para 0,62 mg/m <sup>2</sup> Child-Pugh C: não administrar

	Insuficiência Renal	Insuficiência Hepática
<b>Everolimus</b>	Não estão recomendados ajustes de dose	Child-Pugh A: redução de 25% Child-Pugh B: redução de 50% Child-Pugh C: ponderar não administrar (dose máxima 2,5 mg/dia)
<b>5-FU</b>	Sem necessidade de ajuste	Não administrar se Bilirrubina Total >5xLSN
<b>Observações:</b> Necessário ajuste de dose se deficiência de DPD (di-hidropirimidina desidrogenase)		
<b>Gemcitabina</b>	Não estão recomendados ajustes de dose (vigilância se CICr<60 mL/min)	Bilirrubina Total >1,6 mg/dL: redução de dose em 20%
<b>Lapatinib</b>	Não estão recomendados ajustes de dose (vigilância se CICr<30mL/min)	Bilirrubina Total ≥2,0 mg/dL ou TGO/TGP >3,0xLSN: não administrar
<b>Metotrexato</b>	CICr 10-50 mL/min: redução de 50% CICr < 10mL/min: não administrar	Bilirrubina Total 3,5-5,0 mg/dL e/ou TGO/TGP >3,0xLSN: redução em 25% Bilirrubina total >5,0 mg/dL: não administrar
<b>Nab-Paclitaxel</b>	CICr ≥30 mL/min: sem necessidade de ajuste de dose CICr < 30mL/min: não administrar	Bilirrubina Total 1,0-1,5 mg/dL e TGO/TGP <10xLSN: sem necessidade de ajuste de dose Bilirrubina Total 1,5-5,0 mg/dL e TGO/TGP <10xLSN: redução de dose em 20% Bilirrubina total >5,0 mg/dL ou TGO/TGP >10xLSN: não administrar
<b>Paclitaxel</b>	Sem necessidade de ajuste	Bilirrubina total 1,26-2.0 mg/dL e TGO/TGP<10xLSN: redução de dose para 135 mg/m <sup>2</sup> Bilirrubina total 2,01-5,0 mg/dL e TGO/TGP<10xLSN: redução de dose para 90 mg/m <sup>2</sup> Bilirrubina total >5,0 mg/dL ou TGO/TGP≥10xLSN: não administrar
<b>Palbociclib</b>	Não estão recomendados ajustes de dose (vigilância se CICr<30 mL/min)	Bilirrubina Total >1,5 x LSN: não administrar

Tabela 11 - (continuação)

	Insuficiência Renal	Insuficiência Hepática
<b>Pertuzumab</b>	Não estão recomendados ajustes de dose (vigilância se ClCr<30 mL/min)	Não estão recomendados ajustes de dose
<b>Trastuzumab</b>	Não estão recomendados ajustes de dose	Não estão recomendados ajustes de dose
<b>Trastuzumab emtasina</b>	Não estão recomendados ajustes de dose (vigilância se ClCr<30 mL/min)	Bilirrubina Total >1,5 mg/dL ou TGO/TGP >5,0xLSN: não administrar
<b>Vinorelbina</b>	Não estão recomendados ajustes de dose	Bilirrubina Total 2,1-3,0 mg/dL: redução em 50% Bilirrubina Total >3,0 mg/dL: redução em 75%

Tabela 12 - Ajustes de Doses por Toxicidade de acordo com *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versão 4.0*

**FEC - D ± Trastuzumab**

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Se FEC e 1ª ocorrência, prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3-5 dias) Se docetaxel: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Se FEC: adiar tratamento e redução de dose em 25% nos próximos ciclos ou associar profilaxia secundária com filgrastim (3-5 dias) Se docetaxel: adiar tratamento e reduzir dose para 75mg/m <sup>2</sup>
<b>Neutropenia Febril</b>	Não estão recode dose		Se FEC: redução de dose em 25% nos próximos ciclos ou associar profilaxia secundária com filgrastim Se docetaxel: reduzir dose para 75mg/m <sup>2</sup>	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup> *	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3</sup> *		
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução de 25% nos fármacos potencialmente causadores	Equacionar suspender Se durante tratamento com FEC, pesquisar DPD

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução de 25% nos fármacos potencialmente causadores	Equacionar suspender Se durante tratamento com FEC, pesquisar DPD
<b>Neuropatia periférica (em associação com docetaxel)</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 75 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução para 60 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Reações cutâneas (em associação com docetaxel)</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 75 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução para 60 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Alterações da visão com edema macular cistóide</b>		Adiar tratamento e avaliação oftalmológica; se diagnóstico de Edema Macular Cistóide, suspender docetaxel		
<b>Toxicidade Cardíaca</b>		Suspender trastuzumab e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥10 pontos do valor basal e FEVE <50% Orientar para consulta de Cardiologia		

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

TC

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias)	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose para docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 450 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: redução da dose para docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 300 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose para docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 450 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup> *	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3</sup> * No próximo ciclo, redução da dose para docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 450 mg/m <sup>2</sup>		
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose para docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 450 mg/m <sup>2</sup>	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	No próximo ciclo, redução da dose para docetaxel 55 mg/m <sup>2</sup> + ciclofosfamida 450 mg/m <sup>2</sup>	Equacionar suspender
<b>Neuropatia periférica</b> (em associação com docetaxel)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup> ; sem necessidade de ajuste de dose de ciclofosfamida 2ª ocorrência: redução para 40 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Reações cutâneas</b> (em associação com docetaxel)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup> ; sem necessidade de ajuste de dose de ciclofosfamida 2ª ocorrência: redução para 40 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Alterações da visão com edema macular cistóide</b>	Adiar tratamento e avaliação oftalmológica; se diagnóstico de Edema Macular Cistóide, suspender docetaxel			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclofosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

AC

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias)	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50%	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose em 25%	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3</sup> *	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3</sup> * No próximo ciclo, redução da dose em 25%		
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥10 pontos do valor basal e FEVE <50% Orientar para consulta de Cardiologia			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclofosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

### AC - Formulação de Doxorubicina Lipossómica Peguilada

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias)	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 50%
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, redução da dose em 25%	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3*</sup> No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3*</sup> No próximo ciclo, redução da dose em 50%
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 50%
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥ 10 pontos do valor basal e FEVE < 50% Orientar para consulta de Cardiologia			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclosfosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥ 75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

### AC - Paclitaxel

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias)	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose em 25%	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose em 25%	
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Neuropatia periférica (em associação com paclitaxel)</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento de paclitaxel por períodos de 7 dias, até G ≤ 2 No próximo ciclo, redução da dose de paclitaxel em 20%	
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥ 10 pontos do valor basal e FEVE < 50% Orientar para consulta de Cardiologia			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclosfosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥ 75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

### AC - Paclitaxel dose-dense

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2 No próximo ciclo, redução da dose em 25%
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose em 25%	
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Neuropatia periférica</b> (em associação com paclitaxel)	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento de paclitaxel por períodos de 7 dias, até G≤2 No próximo ciclo, redução da dose de paclitaxel em 20%	
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥10 pontos do valor basal e FEVE <50% Orientar para consulta de Cardiologia			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclosfosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

### AC - Docetaxel

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias) Se docetaxel: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Se AC: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50% Se docetaxel: adiar tratamento e reduzir dose para 75mg/m <sup>2</sup>	
<b>Neutropenia Febril</b>			Se AC: redução de dose em 25% nos próximos ciclos ou associar profilaxia secundária com filgrastim Se docetaxel: reduzir dose para 75mg/m <sup>2</sup>	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose em 25%	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3*</sup> No próximo ciclo, redução da dose em 25%		
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Neuropatia periférica</b> (em associação com docetaxel)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 75 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução para 60 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Reações cutâneas</b> (em associação com docetaxel)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 75 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução para 60 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Alterações da visão com edema macular cistóide</b>	Adiar tratamento e avaliação oftalmológica; se diagnóstico de Edema Macular Cistóide, suspender docetaxel			
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥10 pontos do valor basal e FEVE <50% Orientar para consulta de Cardiologia			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclosfosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

### Carboplatina e Paclitaxel – AC dose-dense

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Se carboplatina: adiar tratamento por períodos de 7 dias Se paclitaxel: omissão se neutrófilos <800/L	Adiar tratamento por períodos de 7 dias Se adiamento durante 2 semanas consecutivas, redução de dose de paclitaxel em 10 mg/m <sup>2</sup>
<b>Neutropenia Febril</b>			Se AC: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50%	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Se carboplatina + paclitaxel: prosseguir tratamento	Se carboplatina: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se adiamento durante 2 semanas consecutivas, redução de dose de carboplatina em 25%	Se carboplatina: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se paclitaxel: omite tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução de dose de carboplatina em 25%
	Se AC: adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3*</sup>	Se AC: adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3*</sup> No próximo ciclo, redução da dose em 25%		
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neuropatia periférica</b> (em associação com paclitaxel)	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento de paclitaxel por períodos de 7 dias, até G≤2 No próximo ciclo, redução de dose em 10 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥10 pontos do valor basal e FEVE <50% Orientar para consulta de Cardiologia			
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclosfosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

### CMF

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias)	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução de dose em 25% ou associar profilaxia secundária com filgrastim (3 dias)
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb<9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas <100.000/mm <sup>3*</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥100.000/mm <sup>3*</sup>		
<b>Toxicidade Gastro-Intestinal</b> (náuseas, vômitos, mucosite e diarreia)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: sem necessidade de ajuste de dose 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50% 4ª ocorrência: suspender	1ª ocorrência: redução da dose em 25% 2ª ocorrência: redução da dose em 50% 3ª ocorrência: suspender Pesquisar DPD	
<b>Eritrodismetia Palmoplantar</b>	Prosseguir tratamento	Suspender até G1 e retomar com redução da dose de 5-FU em 20%		
<b>Cistite</b>	Adiar tratamento e considerar redução de dose de ciclosfosfamida para 450mg/m <sup>2</sup>			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso e de acordo com RCM dos fármacos

## Paclitaxel semanal

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose para 70 mg/m <sup>2</sup> Se persistir, redução da dose em 10 mg/m <sup>2</sup> até 40 mg/m <sup>2</sup>
<b>Neutropenia Febril</b>			1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose para 70 mg/m <sup>2</sup> Se persistir, redução da dose em 10 mg/m <sup>2</sup> até 40 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: redução da dose para 70 mg/m <sup>2</sup> Se persistir, redução da dose em 10 mg/m <sup>2</sup> até 40 mg/m <sup>2</sup>
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Equacionar suspender
<b>Neuropatia periférica</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G≤2 No próximo ciclo, redução da dose de paclitaxel para 70 mg/m <sup>2</sup> Se persistir, redução da dose em 10 mg/m <sup>2</sup> até 40 mg/m <sup>2</sup>	

## Nab-Paclitaxel

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: redução da dose para 220 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução da dose para 180 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G≤2 1ª ocorrência: redução da dose para 220 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução da dose para 180 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G≤1 1ª ocorrência: redução da dose para 220 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução da dose para 180 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Neuropatia periférica</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G≤2 1ª ocorrência: redução da dose para 220 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução da dose para 180 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	

## Capecitabina

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: sem necessidade de ajuste de dose 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50% 4ª ocorrência: suspender	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 25% 2ª ocorrência: redução da dose em 50% 3ª ocorrência: suspender	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 50% 2ª ocorrência: suspender
<b>Neutropenia Febril</b>			1ª ocorrência: redução da dose em 50% 2ª ocorrência: suspender	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: redução da dose em 50% 2ª ocorrência: suspender	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: sem necessidade de ajuste de dose 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50% 4ª ocorrência: suspender	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 25% 2ª ocorrência: redução da dose em 50% 3ª ocorrência: suspender	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 50% 2ª ocorrência: suspender
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 25% 2ª ocorrência: redução da dose em 50% 3ª ocorrência: suspender	Equacionar suspender

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 25% 2ª ocorrência: redução da dose em 50% 3ª ocorrência: suspender	Equacionar suspender
<b>Eritrodismetia Palmo-Plantar</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: sem necessidade de ajuste de dose 2ª ocorrência: redução da dose em 25% 3ª ocorrência: redução da dose em 50% 4ª ocorrência: suspender	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 25% 2ª ocorrência: redução da dose em 50% 3ª ocorrência: suspender	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: redução da dose em 50% 2ª ocorrência: suspender

## Lapatinib (em associação com capecitabina, trastuzumab ou inibidor da aromatase)

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Toxicidade Gastro-Intestinal</b> (náuseas, vômitos, mucosite e diarreia)	Prosseguir tratamento	Interromper tratamento até G1 e re-iniciar com redução da dose em 25%	Interromper tratamento até G1 e re-iniciar com redução da dose em 25%	Suspender
<b>Sintomas pulmonares</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Suspender	Suspender
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento e re-iniciar com redução de dose em 25% após um intervalo mínimo de 2 semanas se a FEVE recuperar a normalidade e o doente estiver assintomático			

### Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento com suporte de filgrastim (3 dias)	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 1ª ocorrência: profilaxia secundária com filgrastim 2ª ocorrência: redução da dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: redução da dose de docetaxel para 40 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup>	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> *	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> * No próximo ciclo, redução da dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup>		
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup>	Equacionar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup>	Equacionar suspender
<b>Neuropatia periférica</b> (em associação com docetaxel)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução de docetaxel para 40 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Reações cutâneas</b> (em associação com docetaxel)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Suspender até G1 e retomar com redução de dose de docetaxel para 55 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução para 40 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Alterações da visão com edema macular cistóide</b>	Adiar tratamento e avaliação oftalmológica; se diagnóstico de Edema Macular Cistóide, suspender docetaxel			
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender tratamento com trastuzumab e pertuzumab e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥ 10 pontos do valor basal e FEVE < 50% Orientar para consulta de Cardiologia			

\* ponderar prosseguir tratamento se plaquetas ≥ 75.000/mm<sup>3</sup>, avaliando caso a caso

### Vinorelbina + Trastuzumab

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias ou prosseguir tratamento com redução de 50%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução de 25%
<b>Neutropenia Febril</b>	No próximo ciclo, redução de 25%			
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> *	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução de 25%
<b>Toxicidade Gastro-Intestinal</b> (náuseas, vômitos, mucosite e diarreia)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução de 25%	Suspender
<b>Neuropatia periférica</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Suspender	
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender trastuzumab e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥ 10 pontos do valor basal e FEVE < 50% Orientar para consulta de Cardiologia			

### Trastuzumab emtansina

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Trombocitopenia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: redução de dose para 3 mg/kg 2ª ocorrência: redução da dose para 2,4 mg/kg 3ª ocorrência: suspender
<b>Neuropatia periférica</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2
<b>Toxicidade Cardíaca</b>	Suspender trastuzumab e re-avaliar em 3 semanas se clínica de insuficiência cardíaca ou se a diminuição da FEVE for ≥ 10 pontos do valor basal e FEVE < 40% Orientar para consulta de Cardiologia			

## Palbociclib

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: reduzir dose para 100 mg/dia 2ª ocorrência: reduzir dose para 75 mg/dia
<b>Neutropenia Febril</b>			Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: reduzir dose para 100 mg/dia	
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: reduzir dose para 100 mg/dia 2ª ocorrência: reduzir dose para 75 mg/dia
<b>Trombocitopenia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: reduzir dose para 100 mg/dia 2ª ocorrência: reduzir dose para 75 mg/dia
<b>Toxicidade Gastro-Intestinal</b> (náuseas, vômitos, mucosite e diarreia)	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias 1ª ocorrência: reduzir dose para 100 mg/dia 2ª ocorrência: reduzir dose para 75 mg/dia	

## Everolimus

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G2 e re-iniciar com a mesma dose	Adiar tratamento até G2 e re-iniciar com 5 mg/dia
<b>Neutropenia Febril</b>			Adiar tratamento e re-iniciar com 5 mg/dia	
<b>Trombocitopenia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com a mesma dose	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com 5 mg/dia	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com 5 mg/dia
<b>Toxicidade Gastro-Intestinal</b> (náuseas, vômitos, diarreia)	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G1 1ª ocorrência: manter mesma dose 2ª ocorrência: redução de dose para 5 mg/dia	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com 5 mg/dia	Suspender
<b>Mucosite</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G1 1ª ocorrência: manter mesma dose 2ª ocorrência: redução de dose para 5 mg/dia	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com 5 mg/dia	Suspender
<b>Pneumonite não infecciosa</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com 5 mg/dia	Adiar tratamento até G1 1ª ocorrência: redução de dose para 5 mg/dia 2ª ocorrência: suspender	Suspender
<b>Alterações Metabólicas</b> (hiperglicemia, dislipidemia)	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G2 e re-iniciar com 5 mg/dia	Suspender

## Eribulina

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G2 1ª ocorrência: redução de dose para 0,97 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução de dose para 0,62 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Trombocitopenia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com a mesma dose	Adiar tratamento até G1 1ª ocorrência: redução de dose para 0,97 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução de dose para 0,62 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento até G2 1ª ocorrência: redução de dose para 0,97 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução de dose para 0,62 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G1 e re-iniciar com a mesma dose	Adiar tratamento até G1 1ª ocorrência: redução de dose para 0,97 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução de dose para 0,62 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	
<b>Neuropatia periférica</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento até G2 1ª ocorrência: redução de dose para 0,97 mg/m <sup>2</sup> 2ª ocorrência: redução de dose para 0,62 mg/m <sup>2</sup> 3ª ocorrência: suspender	

## Gemcitabina + Paclitaxel

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se D8 e neutrófilos ≥1200: sem necessidade de ajuste de dose Se D8 e neutrófilos <1200: redução da dose de gemcitabina em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se D8 e neutrófilos 700-1000: redução da dose de gemcitabina em 50% Se D8 e neutrófilos <700: omitir administração	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup>	Adiar tratamento por períodos de 7 dias Se D8: redução da dose de gemcitabina em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias Se D8: redução da dose de gemcitabina em 50%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias No próximo ciclo, redução da dose em 25% Se D8: omitir administração
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2	
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	
<b>Neuropatia periférica</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento de paclitaxel por períodos de 7 dias, até G2 No próximo ciclo, redução da dose de paclitaxel em 20%	
<b>Pneumonite</b>	Adiar tratamento e, se confirmada, suspender tratamento			

## Gemcitabina + Carboplatina

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>Neutropenia / Neutropenia Febril</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se D8: redução da dose em 50%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se D8: omitir administração No próximo ciclo, redução da dose de gemcitabina em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 Se D8: omitir administração No próximo ciclo, redução da dose de gemcitabina em 25%
<b>Anemia</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e transfusão se Hb < 9,0 g/dL	Adiar tratamento por períodos de 7 dias	Adiar tratamento por períodos de 7 dias
<b>Trombocitopenia</b>	Adiar tratamento se plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> Se D8 e plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> : redução da dose em 50%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias Se D8: omitir administração	Adiar tratamento por períodos de 7 dias Se D8: omitir administração No próximo ciclo, redução da dose de gemcitabina em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias Se D8: omitir administração No próximo ciclo, redução da dose de gemcitabina em 25%
<b>Náuseas ou Vômitos</b>	Prosseguir tratamento	Prosseguir tratamento e reforço de tratamento profilático	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G2 No próximo ciclo, redução da dose em 50-75% ou considerar suspender
<b>Mucosite ou Diarreia</b>	Prosseguir tratamento	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 25%	Adiar tratamento por períodos de 7 dias, até G1 No próximo ciclo, redução da dose em 50-75% ou considerar suspender
<b>Pneumonite</b>	Adiar tratamento e, se confirmada, suspender tratamento			

## Bibliografia

- Sessa C et al. Clinical pharmacology of anti-cancer agents. ESMO, 2012.
- Tratamento de Suporte em Oncologia. Serviço de Oncologia Médica do IPO -Porto
- RCM dos medicamentos acedidos em <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>, acedido em 06.2017
- Monografias de Protocolos de Quimioterapia, Cancer Care Ontario Formulary, acedido em 06.2017
- Treatment protocols for breast cancer. UpToDate, acedido em 06.2017
- Roché H et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006, 24(36): 5664-5671.
- Jones SE et al. Phase III Trial comparing Doxorubicin plus Cyclophosphamide with Docetaxel plus Cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 2006, 24(34): 5381-5387.
- Citron ML et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-1439.
- Sparano JA et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. N Engl J Med 2008; 358: 1663-71.
- Sikov WM et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol 2015, 33(1): 13-21.
- Seidman AD et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. J Clin Oncol 2008, 26 (10): 1642-1649





IPOPORTO

---

# **Cancro Mama**

Normas de Orientação Clínica II

2018

Apoio:

