



Protocolo de Atenção à Saúde

Câncer de Mama

Área(s): Oncologia Clínica

Portaria SES-DF Nº 0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica Medline, accessed via PubMed, em 01/02/2021.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Câncer de mama, breast cancer, Metastatic breast cancer; Overall survival; progression-free survival.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 175 artigos relevantes entre os anos 1990 -2021.

2- Introdução

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças, com comportamentos distintos. A heterogeneidade deste câncer pode ser observada pelas variadas manifestações clínicas e morfológicas, diferentes assinaturas genéticas e consequentes diferenças nas respostas terapêuticas^{2,6}.

O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo. Dentre esses últimos, o carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum e compreende entre 80 e 90% do total de casos^{2,7}.

Essa neoplasia maligna é a mais incidente em mulheres no mundo, representando 24% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhão de casos novos, sendo a quinta causa de morte por todos os cânceres, totalizando mais de 600.000 óbitos e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres ².

No nosso país, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, atrás apenas dos tumores de pele não melanoma. Para o ano de 2020 foram estimados

66.280 casos novos, com taxa de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres ¹.

No Distrito Federal a estimativa para o ano de 2020 de incidência por 100 mil habitantes de casos novos de câncer foi de 730 casos¹.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado fazem da Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Esse protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma de mama.

A incidência do câncer de mama tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, assim como a mortalidade por essa neoplasia. Na população feminina abaixo de 40 anos, ocorrem menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é 10 vezes maior ⁵.

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com câncer de mama, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- C50.0 Neoplasia maligna do Mamillo e aréola
- C50.1 Neoplasia maligna da porção central da Mama
- C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da Mama
- C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da Mama
- C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da Mama
- C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da Mama
- C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da Mama
- C50.8 Neoplasia maligna de Mama com lesão invasiva
- C50.9 Neoplasia maligna da Mama, não especificado (Câncer de Mama SOE)

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Quando há suspeita de câncer por métodos de detecção precoce ou do exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), a lesão deverá ser biopsiada.

Após o diagnóstico ser confirmado por exame histopatológico, a anamnese deve focar principalmente a história familiar, comorbidades e fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Deve-se voltar a realizar exame físico completo à procura de outros potenciais sítios de doença, mormente o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares. O objetivo da biópsia inicial é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas.

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos) é o carcinoma lobular infiltrante (CLI). Existem algumas diferenças clínicas entre o carcinoma ductal e o lobular em relação ao prognóstico e à história natural da doença. Os CLI possuem maior tendência a apresentarem-se, ao diagnóstico, com doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica. A maioria dos CLI acomete mulheres mais idosas, a sua variante clássica comumente apresenta positividade para receptores hormonais (RH) e o seu prognóstico parece ser mais favorável do que o das pacientes acometidas por CDI. As pacientes com CLI podem apresentar doença metastática tardiamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal.

A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica.¹⁴⁻¹⁷ Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67<14%); luminal B (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67>14%); luminal híbrido (RE+ e/ou RP+ e HER2+), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 - Grupo HER2 (RE-, RP- e HER2+), basal símile/Basal like (RE-, RP-, HER2-, CK5/6+ e/ou EGFR+) e Triplo Negativo Não Basal (RE-, RP-, HER2-, CK 5/6-e EGFR-).

O sintoma mais comum de câncer de mama é o aparecimento de nódulo, geralmente indolor, duro e irregular, mas há tumores que são de consistência branda, globosos e bem definidos. Outros sinais de câncer de mama são edema cutâneo semelhante à casca de laranja; retração cutânea; dor, inversão do mamilo, hiperemia, descamação ou ulceração do mamilo; e secreção papilar, especialmente quando é unilateral e espontânea. A secreção associada ao câncer geralmente é transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos. Podem também surgir linfonodos palpáveis na axila.^{3,4}

Os exames complementares necessários para o estadiamento são: Mamografia e ultrassonografia de mamas, Biópsia com imuno-histoquímica.

A partir do Estádio II

Tomografias de tórax e abdômen superior, Cintilografia óssea, exames laboratoriais completo incluindo bioquímica e avaliação da função hepática e ecocardiograma. Em relação aos marcadores tumorais, esses não possuem papel no diagnóstico ou prognóstico de pacientes com câncer de mama. A ressonância magnética pode ser utilizada para complementar o diagnóstico de doença metastática, assim como o PET-CT com FDG também não é padronizado para estadiamento de pacientes com essa patologia.²¹

ESTADIAMENTO

Agrupamentos

TNM (T= tumor N=linfonodos M=metástases) 8ª edição (AJCC, 2017)⁸⁹

DEFINIÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Não há evidência de tumor primário.

Tis (DCis) – Carcinoma ductal in situ (carcinoma lobular in situ foi excluído do novo TNM, passando a ser caracterizado como uma doença benigna).

T1 – T ≤ 20 mm na maior dimensão. T1mi

(microinvasão): T ≤ 1 mm.

T1a: > 1 e ≤ 5 mm (arredondar para 2 mm os tumores com tamanho entre 1 e 1,9 mm). T1b: > 5 e ≤ 10 mm.

T1c: > 10 e ≤ 20 mm.

T2 – > 20 e ≤ 50 mm.

T3 – > 50 mm.

T4 – Qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica e/ou pele ou câncer inflamatório. Invasão da derme isoladamente não qualifica como T4.

T4a: extensão à parede torácica. Invasão ou aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão de estruturas da parede torácica não qualifica como T4.

T4b: ulceração e/ou nódulos satélites e/ou edema (incluindo peau d'orange) da pele que não preenche critério de carcinoma inflamatório.

T4c: ambos T4a e T4b estão presentes.

T4d: carcinoma inflamatório.

LINFONODOS REGIONAIS

cNx – Linfonodos (LNs) regionais não podem ser avaliados

cN0 – Sem metástase regional (por exame físico ou imagem).

cN1 – Metástase para LNs axilares ipsilaterais móveis níveis I e II.

cN2 – Metástase para LNs ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes ou metástase para LNs da mama interna na ausência de metástases axilar.

cN2a: metástase para LNs ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes

cN2b: metástase para LNs da mama interna na ausência de metástases axilar

cN3 – cN3a: metástase para LNs da cadeia infraclavicular ipsilateral (nível III), com ou sem envolvimento da cadeia axilar (nível I ou II).

cN3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mama interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar.

cN3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mama interna.

DEFINIÇÃO PATOLÓGICA DO LINFONODOS REGIONAIS

pNx – LN regional não pode ser avaliado (p. ex., removido anteriormente ou não enviados para patologia).

pN0 – Ausência de metástase linfonodal ou presença de células isoladas somente (ITC, isolated tumor cells).

pN0(i+) – ITC somente com conglomerado de células não maior que 0,2 mm em LN regional.

pN1 pN1mi: micrometástase (aproximadamente 200 células, maior que 0,2 mm mas nenhuma maior que 2 mm).

pN1a: metástase em 1 a 3 LNs axilares, com pelo menos uma metástase maior que 2 mm. pN1b: metástase em LN sentinela da mama interna ipsilateral, excluindo ITC. pN1c: pN1a e pN1b combinados.

pN2

pN2a: metástase em 4 a 9 LNs axilares (com pelo menos um depósito tumoral maior que 2 mm).

pN2b: metástases em LN da mama interna clinicamente detectado com ou sem confirmação microscópica, com LNs axilares patologicamente negativos. pN3 pN3a: metástase em 10 ou mais LNs axilares (com pelo menos um depósito maior que 2 mm) ou metástase em LN infraclavicular (nível III).

pN3b: pN1a ou pN2a na presença de cN2b (LN da mama interna por imagem).

pN3c: metástase em LN supraclavicular ipsilateral.

DEFINIÇÃO DE METÁSTASE À DISTÂNCIA

M0 – Ausência de metástases por critério clínico ou radiológico de metástase à distância.

cM1 (i+) – Ausência de metástase por critério clínico ou radiológico na presença de células tumorais ou depósitos tumorais não maior que 0,2 mm detectada microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue, medula óssea ou outro tecido linfonodal não regional em uma paciente com ou sem sintomas ou sinais de metástase.

M1 – Metástases à distância detectadas por critério clínico ou radiológico (cM) e/ou critério histológico com depósito maior que 0,2 mm (pM)

-TABELA 1: AGRUPAMENTO TNM ⁸⁹

T	N	M	Estádio
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
qqT	N3	M0	IIIC
qqT	qqN	M1	IV

Fonte: Breast Cancer Res Treat ⁸⁹

Estadiamento prognóstico clínico (EPC)

O EPC é baseado em informações obtidas da história clínica, exame físico, exames de imagem e biópsias associados aos resultados dos fatores prognósticos realizados antes do tratamento. Consiste na combinação dos seguintes dados: cT, cN, c/pM, G, HER-2, RE e RP. Não se aplica o uso de assinaturas genômicas no EPC. O EPC visa fornecer orientação para o tratamento inicial e se aplica para todas as pacientes independentemente da sequência inicial de tratamento (p. ex., cirurgia inicial seguida de terapia adjuvante ou terapia neoadjuvante).

Estadiamento prognóstico patológico (EPP)

O EPP se aplica apenas às pacientes submetidas à ressecção cirúrgica como tratamento inicial do câncer de mama. Baseia-se na associação das informações clínicas e dos dados anatomopatológicos provenientes da peça cirúrgica associados aos resultados dos fatores prognósticos. Consiste na combinação dos seguintes dados: pT, pN, c/pM, G, HER-2, RE e RP. As assinaturas genômicas podem ser utilizadas no EPP como um potencial modificador de estadiamento quando disponíveis, mas seu uso não é obrigatório ainda que a paciente seja potencialmente elegível para tal teste (pT1-2 pN0, HER-2 negativo e RE positivo). O EPP não é aplicável para pacientes que receberam terapia neoadjuvante.

6- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de carcinoma de mama.
- Idade igual ou maior de 18 anos.

7- Critérios de Exclusão

- Diagnóstico efetuado apenas por imagem ou suspeita clínica.

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, cirurgia plástica, mastologista e radiologia intervencionista.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia ou terapia alvo). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intenção curativa ou paliativa, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo. Esse protocolo leva em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de mama, e que estejam aprovados pela ANVISA.

8.1 Conduta Preventiva

Evidências mostram que o risco de câncer de mama pode ser reduzido com:

- Amamentação: há diminuição de cerca de 4,3% do risco relativo para câncer de mama a cada 12 meses de lactação;
- Maior paridade e a primeira gravidez antes dos 30 anos: também está relacionada à redução do risco;
- Prevenção de obesidade pós-menopausa, sedentarismo e consumo de álcool;
- Uso criterioso na utilização de terapia de reposição hormonal;
- Não ingestão de álcool;
- A relação entre uma alimentação saudável, atividade física e gordura corporal adequada: estima-se ser possível prevenir 28% dos casos de câncer de mama.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

CIRURGIA

A cirurgia conservadora com avaliação do status linfonodal axilar pela técnica do linfonodo sentinela deve ser considerada o tratamento-padrão para todas as pacientes em estádios precoces.

A realização da dissecação axilar não é necessária para aquelas com até dois linfonodos sentinelas positivos. Se linfonodo clinicamente negativo após pesquisa do linfonodo sentinela, não há indicação de dissecação axilar, se 1-2 linfonodos positivos a paciente poderá ser submetida a cirurgia conservadora, seguida de radioterapia adjuvante ou mastectomia, se mais de 03 linfonodos acometidos, prosseguir com esvaziamento axilar.⁸⁸

– ABORDAGEM CIRÚRGICA MAMÁRIA:

Contraindicações à cirurgia conservadora²⁸:

- Incapacidade de obter margens negativas
- Contraindicações à radioterapia
- Câncer multicêntrico no qual a doença não pode ser tratada pela excisão de uma únicaregião do tecido mamário com resultado cosmético satisfatório
- Calcificações suspeitas difusas nas mamas
- Certas doenças vasculares do colágeno, como esclerodermia
- Radioterapia prévia para a mama envolvida

Não há limite para tamanho fixo tumoral, o ideal é que os tumores submetidos a técnicas conservadoras ocupem até 20% do volume total da mama, mas com técnicas de oncoplastia, é possível obter resultados satisfatórios com tumores acima desta proporção²⁹. Idealmente, orienta-se que se faça marcação do local da ressecção da neoplasia com cliques metálicos para orientar a radioterapia (boost)²⁹. Para o carcinoma invasor, a recomendação atual é o tumor não tocar a tinta naquim, segundo a Society of Surgical Oncology (SSO)/American Society for Radiation Oncology (ASTRO)³⁰.

Para o carcinoma in situ, houve um consenso publicado em 2016 que estipulou 2 mm como sendo a margem mínima adequada³⁰. Margens menores podem não necessitar de ampliação, numa discussão interespecialidades, caso a caso. Em ambos os casos, se as margens permanecerem positivas após tentativa de re-excisão cirúrgica, a mastectomia pode ser requerida visando o controle local da doença.

– CIRURGIA PRIMÁRIA:

A linfadenectomia axilar era o tratamento de escolha até que ensaios clínicos demonstraram que a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) negativa para células neoplásicas poderia substituir a dissecação dos linfonodos axilares (DA) sem impactar na sobrevida. Isso consagrou a biópsia de linfonodo sentinela como o padrão ouro de abordagem axilar em casos de câncer de mama^{31, 35-43}.

Indicação de cirurgia primária (sem tratamento neoadjuvante):³²

- Pacientes com axila clinicamente negativa e LS negativo: sem indicação para DA

- Paciente com tumores T1-T2, N0, 1-2 LS positivos:
 - Cirurgia conservadora: sem DA (desde que RT adjuvante)
 - Mastectomia:
 - Presença de micrometástase: sem DA
 - Presença de macrometástase: DA (Se não estiver indicada RT adjuvante ou se houver necessidade de avaliação do total de LNs acometidos)
- 03 ou mais linfonodos positivos: DA
- DA deve ser estendida até o nível III apenas se a doença grave for aparente no nível no mesmo, quando o LS não é identificado com sucesso, a dissecação axilar de nível I e II deve ser realizada para estadiamento axilar¹³.

– PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOAJUVANTE:

As pacientes com axila clinicamente negativa antes do início da quimioterapia neoadjuvante são candidatas à BLS, podendo ser poupadas de uma DA33. Vale ressaltar que nos casos de axila clinicamente suspeita, sugere-se avaliação prévia dos linfonodos axilares por punção aspirativa por agulha fina ou core biópsy orientada por ultrassonografia¹³.

– RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA:

A cirurgia oncoplástica, por conciliar técnicas de cirurgia plástica às de cirurgia oncológica é um avanço inegável no tratamento do câncer de mama, podendo ser empregada tanto nas cirurgias conservadoras mamárias quanto nas mastectomias^{44,45}. Tal natureza possibilita maior taxa de preservação mamária, satisfação da paciente com os resultados, sem perder qualidade oncológica²⁹.

A obrigatoriedade da cirurgia plástica reparadora da mama pela rede de unidades integrantes do Sistema Único de Saúde - SUS nos casos de mutilação decorrentes de tratamento de câncer é garantida às mulheres que sofrerem mutilação total ou parcial de mama, decorrente de utilização de técnica de tratamento de câncer, conforme estabelecido em lei³⁴. Todas pacientes submetidas a tratamento de câncer de mama devem ser informadas sobre as opções de reconstrução mamária adaptadas à sua situação clínica individual, porém, a reconstrução mamária não deve interferir no manejo cirúrgico ou no escopo adequados para o tratamento desta doença, além de não resultar em adiamento ou recusa da intervenção cirúrgica adequada¹³

– ENCAMINHAMENTO

O tratamento cirúrgico do câncer de mama no âmbito da SES/DF encontra-se presente nos seguintes hospitais: Hospital de Base do Distrito Federal, Hospital Regional

da Asa Norte, Hospital Materno Infantil de Brasília, Hospital Regional de Ceilândia, Hospital Regional de Samambaia, Hospital Regional de Taguatinga, Hospital Regional do Gama, Hospital Regional de Santa Maria, Hospital Regional de Sobradinho, Hospital Regional do Paranoá.

A paciente deve ser consultada na especialidade de mastologia (regulada via SISREG em panorama 1 ou 2). O profissional mastologista, após atendimento padrão, vai indicar o tratamento adequado. As cirurgias são reguladas no SISREG em panorama 3.

Cada serviço tem seu fluxo interno para os casos de reconstrução mamária imediata, as cirurgias são reguladas também no SISREG em panorama 3.

RADIOTERAPIA

A radioterapia adjuvante está indicada em todas as pacientes com cirurgia conservadora, baseado na metanálise do EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) que avaliou os benefícios da RT após cirurgia conservadora demonstrou que a radioterapia diminui o risco de recorrência locoregional ou sistêmica em 10 anos de 35 para 19,3%⁴⁹⁻⁵³.

Ela está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações:

- quatro ou mais linfonodos positivos;
- segmentectomia (cirurgia conservadora de mama);
- margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica;
- tumores maiores ou iguais a 5 cm.

Nos pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia.⁵³⁻⁵⁴ A radioterapia também pode ser utilizada como método de tratamento paliativo (metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica) ou neoadjuvante, se houver falha da quimioterapia ou hormonioterapia prévia.⁵⁴

Radioterapia adjuvante - Carcinoma ductal in situ da mama

- População e Indicações

- Carcinoma ductal não invasivo in situ (CDIS) da mama
- Estágio 0: Tis (DCIS) N0 M0
- Margens livres após a cirurgia conservadora da mama: 2 mm idealmente
- ECOG 0-3

> Considerar o uso de um nomograma de recorrência DCIS para auxiliar na tomada de decisão, por exemplo Nomograma do câncer de mama do "MSK Cancer Center Breast Cancer Nomogram: DCIS Recurrence" e "Van Nuys prognostic index".

Radioterapia adjuvante - Câncer de mama invasivo pós mastectomia

- População e Indicações

- Câncer de mama invasivo
- Pós-mastectomia
- pT3N+, pT4N0/3, pT1/4N2/3
- Considerar para pT1-2N1, pT3N0 dependendo da presença de fatores de risco adicionais *
- Margens cirúrgicas positivas
- ECOG 0-3

* Fatores de risco adicionais para recorrência loco-regional incluem:

- Presença de invasão do espaço linfovascular (LVI)
- Tumor de alto grau
- Tumores multifocais ou multicêntricos
- Carga nodal
- Idade jovem
- Triplos negativos

Notas

> Nos casos em que for realizado QT neoadjuvante, as indicações para radioterapia devem ser baseadas no estadiamento pré-quimioterapia.

Radioterapia adjuvante - Câncer de mama invasivo pós cirurgia conservadora

- População e Indicações

- Câncer de mama invasivo.
- Estágio I-III
- ECOG 0-3.
- Margens livres após cirurgia conservadora.
- Mulheres de qualquer idade.

Notas

> Nos casos em que for realizado QT neoadjuvante, as indicações para radioterapia devem ser baseadas no estadiamento pré-quimioterapia.

8.3 Tratamento Farmacológico

Quimioterapia adjuvante

A definição do tratamento adjuvante sistêmico deve considerar o subtipo de câncer de mama e o risco de recidiva. Os subtipos são⁶¹:

- Responsivo a hormônio (Luminais A e B)
- HER-2 positivo
- Triplo-negativo

Recorrências tardias, após 5 anos, são comuns em pacientes com tumores luminais e HER-2 negativos. Em contraste, recorrências após 8 anos em pacientes com tumores HER-2 positivos e triplo-negativos são raras.²⁴

O câncer de mama receptor hormonal positivo compreende o tipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a 72% de todos os casos. Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), que é indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Entre os inibidores de aromatase está incluído o anastrozol (1 mg/dia⁶², destacamos que o mesmo está disponível na SES/DF.

Esse protocolo recomenda o uso de tamoxifeno por cinco anos nos casos de mulheres na pré-menopausa. Para aquelas em pós-menopausa, preconiza-se o uso de inibidor de aromatase por

5 anos ou a modalidade de switch até completar 5 anos. Não se recomenda tratamento estendido por 10 anos com IA nas pacientes em pós-menopausa que fizeram uso de IA como primeira linha ou modalidade de switch, contudo o uso estendido de IA após 5 anos de tamoxifeno pode ser considerado individualmente⁵⁹. Adicionalmente, o uso de tamoxifeno estendido por 10 anos deve ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva, após a avaliação dos riscos e benefícios pela equipe médica assistente⁶⁰.

Não há indicação de quimioterapia adjuvante⁵⁸:

- Tumor com receptor hormonal positivo (RH+) com até 1 cm e linfonodo negativo. Para esses pacientes está indicado hormonioterapia adjuvante.

- Tumor triplo negativo < 5mm.

Indicação quimioterapia⁵⁸:

- Tumor HER 2 positivo >T1b.

- Tumor RH+ maior que 1 cm com grau histológico 2/3 ou linfonodo positivo.

- Tumor triplo negativo maior que 6 mm.

- Tumor RH+ de 0.6 a 1 cm: Pacientes com menos de 40 anos, Grau III, com invasão angiolinfática e peri-neural presentes.

- Tumor com linfonodo negativo, RH+ > 1cm, grau 1/2 ou triplo negativo < 1 cm.

Tratamento adjuvante por estratificação de risco⁶¹:

- Baixo risco: hormonioterapia
- Risco intermediário: DOCETAXEL + CICLOFOSFAMIDA.
- Alto risco: AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) x 04 ciclos seguido de paclitaxel semanal x 12 ciclos.

TABELA 2: Estratificação de risco ⁶¹.

Alto Risco	Baixo risco
Mulheres Jovens (<40 anos)	Pós Menopausa
Grau Histológico III	Grau histológico I
HER2 positivo ou triplo negativo	Receptor hormonal positivo
Linfonodo positivo	Linfonodo Negativo
Invasão angio-linfática ou peri-neural presente.	Ausência de invasão de angio-linfática ou peri-neural.

Fonte: European Society for Medical Oncology/ESMO. 2015

O tempo para início da quimioterapia deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia, embora diversos estudos mostrem dados divergentes.⁷⁵⁻⁷⁷

O uso de trastuzumabe deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca e evidência de diminuição da fração de ejeção até que retorne a função cardíaca normal. Pacientes que não apresentarem melhora não deverão recomeçar o uso de trastuzumabe. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a seis semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.⁹⁰

Com relação às pacientes idosas, caso tenham indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se realizá-la com esquemas e doses ideais.⁹¹ No caso de pacientes obesas, deve-se seguir as doses preconizadas com área de superfície corporal real. Estudos com antracíclicos mostram que não há maior incidência de neutropenia febril ou maior mortalidade.⁹² Outra situação a ser considerada em câncer de mama é seu desenvolvimento durante a gestação, em que a incidência, assim como no homem, representa 1% dos casos. A cirurgia na gestante também é considerada como tratamento principal. A quimioterapia deve ser evitada no primeiro trimestre, devido ao maior risco de anomalias congênitas, anomalias cromossômicas, natimorto e aborto, com risco estimado de malformação fetal durante a exposição no primeiro trimestre de 15% a 20%. A dose de quimioterapia deve seguir a superfície corporal ao longo do tratamento. A quimioterapia no segundo ou terceiro trimestre foi associado à restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso ao nascer cerca de metade das crianças expostas.

O metotrexato deve ser evitado em todas as fases da gestação devido ao seu efeito abortivo e potencial teratogênico. A amamentação deve ser evitada em mulheres em quimioterapia, com ou sem trastuzumabe, e hormonioterapia.⁹³⁻⁹⁶

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES – Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante vide 8.3.2. Esquema de Administração.

Quimioterapia neoadjuvante

Essa abordagem tem sido associada a um aumento na taxa de cirurgias conservadoras, o estudo B-18 do NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), que comparou o valor da quimioterapia neoadjuvante com o da adjuvante usando o esquema AC, demonstrou que a sobrevida das pacientes era a mesma se o tratamento fosse administrado antes ou depois da cirurgia.^{78-80,97-98,101} A pesquisa de linfonodo sentinela no momento da cirurgia, após quimioterapia neo-adjuvante, resulta em taxas mais baixas de identificação do linfonodo e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes dessa terapia.^{97,98,104} Os mesmos esquemas de quimioterapia descritos para adjuvancia podem ser utilizados para a quimioterapia neo-adjuvante. Um ganho estatisticamente significativo na taxa de resposta patológica completa de 43% versus 20%, redução na taxa de recorrência de doença (26% versus 39%) e uma tendência para redução de mortalidade (13% versus 20%), para a combinação de quimioterapia com trastuzumabe nos tumores Her 2 positivo.^{108,109, 111A, 111B, 111C,111D, 111E}

A hormonioterapia também pode ser usada como tratamento neo-adjuvante em pacientes menopausadas, com tumor localmente avançado, receptores hormonais positivos e HER-2 negativo, que não preenchem critérios para receber quimioterapia.¹¹²⁻¹¹⁴

Indicação de quimioterapia neo-adjuvante:

- Tratamento da doença localmente avançada (T4, inflamatório, N2, N3).
- Tumores operáveis relativamente grandes (T3).
- Pacientes que desejam cirurgia conservadora e a relação tamanho do tumor/tamanho da mamaé desfavorável.
- Pacientes com tumores operáveis com axila clinicamente comprometida, que podem se beneficiar de downstaging axilar.
- Pacientes com tumores operáveis com características biológicas que favoreçam a indicação de quimioterapia (ex.: triplo negativo, HER2+, luminal B).

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES – Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante vide 8.3.2. Esquema de Administração.

Quimioterapia paliativa

A disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta.¹¹⁶ Uma boa parcela das pacientes com doença avançada, consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente dois anos, mas pode variar, dependendo da localização das metástases, de poucos meses a muitos anos.¹¹⁷

O câncer de mama é heterogêneo e não existem estudos randomizados na literatura que comprovem aumento da sobrevida global no tratamento paliativo, após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas. O tratamento subsequente da doença metastática, dependendo das características do paciente e da doença pode ser possível^{12,13,118}, no intuito de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno¹¹⁹, os inibidores da aromatase, os análogos do LHRH e o fulvestranto¹²⁰⁻¹²³. Nas pacientes em pré-menopausa que já foram tratadas com tamoxifeno na adjuvância ou naquelas que já falharam com o uso de tamoxifeno em primeira linha é preconizado o uso de um inibidor da aromatase associado à goserrelina em segunda linha^{124, 125}. Uma opção para tratamento em segunda ou terceira linha é o fulvestranto na dose de 500 mg, que demonstrou melhor eficácia no estudo CONFIRM com sobrevida global de 26,4 meses para fulvestranto 500mg e 22,3 meses para 250mg.¹³⁰⁻¹³²

Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metrotrexato, fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano, entre outros.¹³⁶⁻¹⁴⁸

A poliquimioterapia deve ser utilizada em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida.^{138,149-151}

O estudo CLEOPATRA avaliou a adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel e demonstrou um benefício de sobrevida de 37,6 meses em sua análise interina.^{164,165}

Para os pacientes com metástases ósseas o inibidor de osteólise, associadamente a efetivo tratamento sistêmico, e radioterapia pode ser indicado, ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia, contudo devem-se observar os efeitos colaterais com o uso prolongado desses medicamentos¹⁷⁰.

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES – Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante, vide 8.3.2. Esquema de Administração.

8.3.1 Fármaco(s)

RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS PADRONIZADOS NA SES/DF- REME*:

90274 ACIDO ZOLEDRONICO 4 MG PO LIOFILIZADO OU SOLUÇÃO INJETAVEL FRASCO OU FRASCO - uso Hospitalar

10349 ACIDO ZOLEDRONICO SOLUÇÃO INJETAVEL 5MG/100ML FRASCO OU BOLSA 100ML - Farmácia Ambulatorial do HBDF

90173 ANASTROZOL COMPRIMIDO 1 MG - Farmácia Ambulatorial do HBDF

90268 CAPECITABINA COMPRIMIDO REVESTIDO 500 MG - Farmácia Ambulatorial do HBDF

90811 CARBOPLATINA INJETAVEL 450 MG FRASCO - AMPOLA - uso Hospitalar

90771 CICLOFOSFAMIDA COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERACAO RETARDADA 50 MG - Farmácia Ambulatorial do HBDF

90812 CICLOFOSFAMIDA PO PARA SOLUCAO INJETAVEL 1 G FRASCO AMPOLA - uso Hospitalar

90944 CISPLATINA SOLUCAO INJETAVEL 50 MG FRASCO-AMPOLA - uso Hospitalar

90784 DOCETAXEL SOLUCAO INJETAVEL 80 MG FRASCO-AMPOLA - uso Hospitalar

90795 DOXORRUBICINA (CLORIDRATO) SOLUÇÃO INJETAVEL OU PO LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETAVEL 50 MG FRASCO-AMPOLA - uso Hospitalar

90969 FILGRASTIM SOLUCAO INJETAVEL 300MCG SERINGA PREENCHIDA OU FRASCO-AMPOLA - Farmácia Ambulatorial do HBDF e uso Hospitalar

34675 FLUORURACILA SOLUÇÃO INJETAVEL 50 MG/ML FRASCO-AMPOLA 10 ML - uso Hospitalar

203455 FLUORURACILA SOLUÇÃO INJETAVEL 50 MG/ML FRASCO-AMPOLA 20 ML - uso Hospitalar

90781 GENCITABINA (CLORIDRATO) PO LIOFILIZADO P/ SOLUÇÃO INJETAVEL 1000 MG FRASCO-AMPOLA - uso Hospitalar

9364 GOSSERRELINA (ACETATO) 3,6 MG IMPLANTE SUBCUTÂNEO (SERINGA PREENCHIDA) - Farmácia Ambulatorial do HBDF

90779 METOTREXATO SOLUCAO INJETAVEL 500 MG FRASCO-AMPOLA - uso Hospitalar

90777 METOTREXATO SOLUÇÃO INJETAVEL 50 MG FRASCO AMPOLA 2 ML - uso Hospitalar *

25337 PACLITAXEL SOLUÇÃO INJETAVEL 6 MG/ML FRASCO AMPOLA 50 ML - uso Hospitalar

MS36112 PERTUZUMABE SOLUÇÃO INJETÁVEL 30 MG/ML FRASCO AMPOLA 14 ML - uso Hospitalar

28115 TAMOXIFENO COMPRIMIDO 20 MG - Farmácia Ambulatorial do HBDF

MS8957 TRASTUZUMABE PÓ LIOFILO INJETÁVEL 150 MG - uso Hospitalar

90764 VINORELBINA(TARTARATO) SOLUCAO INJETAVEL 50 MG FRASCO-AMPOLA - uso Hospitalar

* Conferir lista completa no link: <http://www.saude.df.gov.br/remede-df/>.

8.3.2 Esquema de Administração

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES

TABELA 3: Protocolos de Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante

Droga	Dose	Intervalo
PROTOCOLO AC _{dd} *-T (HER 2 negativo)		
Doxorrubicina	60 mg/m ² ,IV	A cada 14 dias x 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² ,IV	
Paclitaxel	80 mg/m ² ,IV	Semanal x 12 semanas OU
Docetaxel	100 mg/m ² ,IV	A cada 21 dias x 4 ciclos

Droga	Dose	Intervalo
PROTOCOLO TC (HER 2 negativo)		
Docetaxel	100 mg/m ² ,IV	A cada 21 dias x 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² ,IV	
PROTOCOLO AC*-TH		
Doxorrubicina	60 mg/m ² ,IV	A cada 14 dias x 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² ,IV	
Docetaxel	75 mg/m ² ,IV	A cada 14 dias por 4 ciclos
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque 8mg/kg,IV	A cada 21 dias por 1 ano
PROTOCOLO: TCH adjuvante*(HER 2 positivo)		
Docetaxel	75 mg/m ² ,IV	A cada 21 dias
Carboplatina	AUC** 6,IV	Por 6 ciclos
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque de 8 mg/kg,IV	A cada 21 dias por 1 ano
PROTOCOLO: TH adjuvante(HER 2 positivo)		
Paclitaxel	80 mg/m ² ,IV	Semanal por 12 semanas
Trastuzumabe	6 mg/kg- dose de ataque de 8mg/kg,IV	A cada 21 dias por 1 ano

*Suporte com filgrastim a partir do 2º dia de QT por 5 dias nos protocolos: AC_{dd} -T e AC -TH .

FILGASTRIM – DOSE: A dose recomendada é 300 mcg/dia por 5 dias consecutivos.

**AUC: Determinação da área sobre a curva (AUC): Dose de Carboplatina (mg) = (25 + Clearance ml/min) x AUC AUC usadas: 2 a 7

TABELA 4: Protocolos de Quimioterapia Paliativa

Droga	Dose	Intervalo
AC		
Doxorrubicina	60 mg/m ² ,IV	A cada 21 dias Por 6 ciclos
Ciclofosfamida	600mg/m ² ,IV	
Capecetabina		
Capecetabina	1250mg/m ² 12/12h VO, D1 a D14	A cada 21 dias
Docetaxel		
Docetaxel	100mg/m ² IV	A cada 21 dias
Paclitaxel		
Paclitaxel	175mg/m ² IV	A cada 21 dias
Gencitabina + Paclitaxel		
Gencitabina	1000 mg/m ² IV D1, D8 e D15	A cada 21 dias
Paclitaxel	175mg/m ² IV	
Vinorelbine		
Vinorelbina	20-25 mg/m ² IV (a dose total máxima por administração é de 60 mg)	A cada 7 dias
Carboplatina + Paclitaxel		
Carboplatina	AUC 5 IV	A cada 21 dias
Paclitaxel	175 mg/m ² IV	
Cisplatina + Vinorelbine		
Cisplatina	30 mg/m ² IV D1 e D8	A cada 21 dias
Vinorelbina	25 mg/m ² IV D1 e D8	
Cisplatina e Gencitabina		
Cisplatina	30 mg/m ² IV D1 e D8	A cada 21 dias
Gencitabina	750 mg/m ² IV D1 e D8	

Os protocolos de tratamento paliativo poderão ser feitos por 6-8 ciclos ou até progressão de doença ou toxicidade limitante, em caso de doença estável ou resposta terapêutica, conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado.

Cisplatina Monodroga		
Cisplatina	75 mg/m ² IV	A cada 21 dias
Docetaxel + trastuzumabe + Pertuzumabe (THP)		
Docetaxel	75 mg/m ² IV	A cada 21 dias. Por 6 ciclos.
Trastuzumabe	Dose de ataque: 8 mg/kg Manutenção: 6 mg/kg IV	Após 6 ciclos, manter apenas comboqueio anti-HER2
Pertuzumabe	420 mg EV (840 mg ataque) IV	(Pertuzumabe e trastuzumabe)
Paclitaxel + trastuzumabe		
Paclitaxel	175 mg/m ² IV	A cada 21 dias
Trastuzumabe	Dose de ataque: 8 mg/kg Manutenção: 6 mg/kg IV	Por 6 ciclos
Ácido Zoledrônico		
Ácido zoledrônico	4mg IV	A cada 3 meses.

Os esquemas de pré-medicação, a ordem de infusão recomendada e os regimes que possuam uma ordem de infusão específica serão definidos pela equipe médica e farmacêutica de cada unidade hospitalar, de acordo com o protocolo específico. Medicamentos padronizados para essa finalidade: Ondansetrona, Dexametasona, Metilprednisolona, Haloperidol, Metoclopramida, Prometazina, difenidrina, Escopolamina, atropina, olanzapina, dexclorfeniramina, dimenidrinato e cimetidina.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versão 4)¹⁷¹ ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida ou o tratamento suspenso. Este será retomado apenas quando a toxicidade regredir ou retornar para os graus 1 ou 2.

Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente.

Os protocolos usados e contraindicados para gestantes e lactantes, serão recomendados conforme classificação de risco em bula medicamentosa.

Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativos.

9- Benefícios Esperados

Os benefícios relacionados ao tratamento são maiores para sobrevida livre de doença, em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos, e espera-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro como desenvolvimento de novos fármacos.^{57,58}

10- Monitorização

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados, os parâmetros laboratoriais que podem indicar um ajuste de dose, como marcadores renais, hepáticos ou hematológicos, devem ser checados de acordo com cada antineoplásico, conforme bula medicamentosa.

Os exames de imagem com tomografias ou PET-CT para avaliação da resposta terapêutica nos sítios de doença, devem ser realizados a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, preconiza-se um total de 6-8 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade, porém não há dados que justifiquem o tratamento de manutenção com melhora da sobrevida global. Pacientes sob hormonioterapia devem receber tratamento até a progressão da doença. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta. Pacientes em uso de quimioterapia ou hormonioterapia prévia devem ser monitorados com exame clínico.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Pacientes devem ser acompanhados ao término da adjuvância por 5 anos. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses para os primeiros três anos, a cada 6 a 12 meses para os seguintes quatro e cinco anos, e depois, anualmente. Para as mulheres que se submeteram à cirurgia conservadora da mama, a mamografia pós-tratamento deve ser obtida um ano após a mamografia inicial e pelo menos 6 meses após a conclusão da radioterapia. O uso de hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais não é preconizado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico. Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer mamário, notadamente no uso de medicamento antineoplásico.