

RECOMENDAÇÕES NACIONAIS
PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO **CANCRO DA MAMA**

PREÂMBULO



No início dos anos 70, o Prof. Archibald Cochrane (que inspirou a criação de uma das grandes instituições dedicadas ao desenvolvimento de “*guidelines*” de orientação clínica - The Cochrane Collaboration) chamou a atenção para o facto de muitos problemas de ineficiência do Serviço Nacional de Saúde britânico dependerem de decisões e práticas pouco fundamentadas, sem suporte em dados de bons ensaios clínicos. ⁽¹⁾ Só cerca de 20 anos depois surgiu a “medicina baseada na evidência” e a sua estruturação e valorização crítica do conhecimento médico. ⁽²⁾

Mas a eficiência dos cuidados de saúde não depende apenas de mais e melhores conhecimentos. A capacidade de articular eficazmente saber e práticas clínicas é uma condição determinante para a qualidade dos cuidados. ⁽³⁾ Neste sentido, as “*guidelines*” podem constituir um instrumento essencial na ligação entre a evidência científica e as normas de boa prática. ^(4,5)

Procurando melhorar a qualidade, a equidade e até a sustentabilidade dos cuidados de saúde, vários países têm promovido o desenvolvimento de “*guidelines*” de decisão clínica. ⁽⁶⁾ Estes programas têm dado lugar a projectos nacionais e internacionais, de que são exemplo a National Guideline Clearinghouse, o National Institute for Clinical Excellence, a National Library of Guidelines, a Agence Nationale de l'Accréditation et d'Évaluation en Santé e The Cochrane Collaboration. Na área mais específica da oncologia também se tem notado o progressivo desenvolvimento de linhas de orientação clínica em vários países e instituições, tais como as produzidas pela National Comprehensive Cancer Network, pela British Columbia Cancer Agency ou pela European Society of Medical Oncology.

Actualmente, as “*guidelines*” de decisão clínica começam, efectivamente, a fazer parte da rotina de muitas instituições e serviços. Mas a sua crescente difusão e

utilização tem colocado novos desafios. Nem todas as “*guidelines*” são produzidas de forma criteriosa e fundamentada, nem todas são ajustadas à realidade onde se pretendem implementar e muitas ignoram os custos e a sustentabilidade da sua aplicação.^(7,8,9) Em alguns casos, são até instrumentalizadas para promoção de novos fármacos ou tecnologias, gerando conflitos de interesse a vários níveis.⁽¹⁰⁾

A necessidade de introduzir mecanismos de maior rigor ético e científico na construção das “*guidelines*” de decisão clínica, justificou a elaboração de princípios orientadores pela própria Organização Mundial de Saúde.⁽¹¹⁾ Com as novas recomendações, pretende-se que a evidência científica que fundamenta cada opção clínica seja mais cuidadosamente apresentada e que factores de valorização, como a relação custo-benefício, a relevância clínica, o impacto na qualidade de vida dos doentes e as consequências na sustentabilidade do sistema de saúde, sejam mais cuidadosamente analisados.^(12,13) Por outro lado, as “*guidelines*” têm de ser periodicamente revistas e reavaliadas, quer quanto à sua actualização, quer quanto ao impacto real nos resultados dos cuidados prestados.^(14,15)

Foi neste contexto que, em 2007, a Coordenação Nacional das Doenças Oncológicas, então liderada pelo Dr. Joaquim Gouveia, promoveu a elaboração de «**recomendações de diagnóstico e terapêutica**», com a colaboração de especialistas de várias áreas, num projecto multidisciplinar que reúne várias instituições e regiões do País. Com este primeiro passo, procura-se iniciar um contínuo de discussão crítica das decisões na área da oncologia. Progressivamente, as recomendações deverão ser avaliadas, actualizadas, alargadas e, de acordo com as recomendações internacionais, incluir factores de valorização das opções propostas.



De facto, as actuais linhas de orientação clínica ainda não incluem avaliações de custo-benefício, nem a quantificação do impacto económico que cada opção pode ter no nosso sistema de saúde. Não se pretende, portanto, que estas linhas de orientação constituam justificação para a introdução ou utilização hospitalar de quaisquer fármacos ou de outros tratamentos. Os critérios de prescrição e de utilização devem ser criticamente avaliados, em cada hospital, pelas Direcções Clínicas, pelas Comissões de Farmácia e Terapêutica e pelos clínicos, tendo em conta as normas e legislação em vigor, particularmente através do Infarmed.

Assim, as «**Recomendações Nacionais para Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama**» que, com este volume dedicado ao **cancro da mama**, agora se iniciam devem ser entendidas como um contributo para a boa prática e não como normas únicas ou obrigatórias. Espera-se que constituam um estímulo para a criação e partilha de linhas de orientação clínica de qualidade, nos vários serviços oncológicos do País.

A concluir, uma palavra de gratidão e reconhecimento aos especialistas que participaram no grupo de trabalho responsável por este documentos de inegável qualidade, sublinhando o empenhamento, dedicação e competência com que o realizaram.

Pedro Pimentel
Coordenador Nacional para as Doenças Oncológicas

Referências

1. Cochrane AL. *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972.
2. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group *JAMA*. 1992;268:2420-2425.
3. Graham ID, Logan J, Harrison MB et al. Lost in knowledge: time for a map? *J Contin Educ Health Prof* 2006;26:13-24.
4. Bero L, Freemantle N, Grilli R, Grimshaw JM, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group*. *BMJ* 1998;317:465-8.
5. Lenfant C. Clinical Research to Clinical Practice - Lost in translation? *N Engl J Med* 2003; 349:2273-2274.
6. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
7. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318:527-530.
8. Finlay A, McAlister FA, Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. How Evidence-Based Are the Recommendations in Evidence-Based Guidelines? *Plos Medicine* 2007; 4(8):e250.
9. Steinbrook R. Guidance for Guidelines. *N Engl J Med* 2007; 356(4): 331-333.
10. Taylor R, Giles J. Cash interests taint drug advice. *Nature* 2005;437:1070-1.
11. *Guidelines for WHO Guidelines*. Global Programme on Evidence for Health Policy World Health Organization. Geneva, Switzerland.
12. Eccles M, Mason J, Freemantle. Developing valid cost-effectiveness guidelines: a methodologic report from the North of-England evidence-based guideline development project. *Qual in Health Care* 2000;9:127-132.
13. *Managing the financial implications of NICE guidance*. Audit Commission for local authorities and the National Health Service in England, 2003.
14. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Quality Safety Health Care* 2003;12:18-23.
15. Rothman, KJ.; Poole, C. Some Guidelines on Guidelines: They Should Come With Expiration Dates. *Epidemiology* 2007;18: 794-796.

n9

RECOMENDAÇÕES NACIONAIS
PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO **CANCRO DA MAMA**





GRUPO DE TRABALHO CANCRO DA MAMA

Presidente:

Dra. Helena Gervásio
Oncologia – IPO, Coimbra

Secretária:

Dra. Sofia Braga
Oncologia – IPO, Lisboa

MEMBROS:

Dr. Joaquim Abreu e Sousa, Cirurgia, IPO Porto, representação do IPO-P
Dra. Saudade André, Anatomia Patológica, IPO Lisboa, representação CE Anatomia Patológica
Dr. Sérgio Barroso, Oncologia, CH Baixo Alentejo, Beja, representação ARS Alentejo
Dr. José Bivar, Cirurgia, IPO Lisboa, representação ARS LVT
Prof. Doutora Maria João Cardoso, Cirurgia, Hospital S. João, Porto, representação SPCirurgia
Prof. Doutor José Luís Passos Coelho, Oncologia, IPO, Lisboa, representação SPSenologia
Dr. Paulo Cortes, Oncologia, Hospital Sta Maria, Lisboa, representação CE Oncologia Médica
Dra. Gisela Costa, Farmácia, Hospital Garcia de Orta, Almada, representação A.P.Farma.Hospitalares
Dra. Marília Jorge, Radioterapia, Hospital Sta Maria, Lisboa, representação SPRadioterapia
Dr. António Lagoa, Ginecologia, Hospital de Faro, representação ARS Algarve
Dra. Amparo Trigo Moutinho, Radioterapia, IPO Coimbra, representação CE Radioterapia
Dr. Rui Nabiço, Oncologia, Hospital de Braga, representação ARS Norte
Prof. Doutor Carlos de Oliveira, Ginecologia, HUC, Coimbra, representação ARS Centro/ CE Ginecologia
Dra. Maria Lurdes Orvalho, Imagiologia, IPO Lisboa, representação CE Imagiologia
Dr. João Moura Pereira, Cirurgia, IPO Coimbra, representação IPO Coimbra
Dr. Jorge Espírito Santo, Oncologia, Hospital do Barreiro, representação CE Oncologia Médica
Dra. Paula Soares, Radioterapia, HUC Coimbra, representação ARS Centro/ CE Radioterapia
Dr. José Menezes e Sousa, Cirurgia, IPO Lisboa, representação SP Ginecologia
Dr. Manuel Lima Terroso, Cirurgia, Hospital de Guimarães, representação CE Cirurgia Geral
Dra. Clementina Varela, Farmácia, IPO, Coimbra, representação A.P. Farm. Hospitalares

Responsáveis pela redacção:

Introdução: Prof. Doutor Carlos de Oliveira

Diagnóstico Clínico: Prof. Doutora Maria João Cardoso

Diagnóstico Imagiológico: Dra. Maria de Lurdes Orvalho

Diagnóstico Anatomico-Patológico: Dra. Saudade André

Cirurgia: Dr. Joaquim Abreu de Sousa

Radioterapia: Dra. Paula Soares

Terapêutica Sistémica: Dra. Sofia Braga, Dr. Paulo Cortes

Resumos esquemáticos: Dr. Joaquim Abreu de Sousa

Revisão de texto:

Prof. Doutor Carlos de Oliveira
Prof. Doutor José Luís Passos Coelho
Prof. Doutora Maria João Cardoso

Editores:

Prof. Doutora Maria João Cardoso
Dra. Sofia Braga



ÍNDICE

01. INTRODUÇÃO	13
02. DIAGNÓSTICO CLÍNICO	17
03. DIAGNÓSTICO IMAGIOLÓGICO	21
1. DETECÇÃO E DIAGNÓSTICO	22
2. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO POR QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E AVALIAÇÃO DO TUMOR RESIDUAL	25
3. MARCAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA	26
4. ESTADIAMENTO	26
5. SEGUIMENTO	27
04. DIAGNÓSTICO ANATOMO-PATOLÓGICO	29
1. NORMAS GERAIS	30
2. INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS <i>in situ</i>	32
3. INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS INVASIVOS	33
4. INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS INVASIVOS PÓS TERAPÊUTICA NEO-ADJUVANTE (PEÇA CIRÚRGICA)	34
5. INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS METASTÁTICOS OU RECORRENTES	35
05. CIRURGIA	37
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	38
2. TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA <i>in situ</i>	39
3. TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA INVASIVO EM ESTÁDIOS INICIAIS	41
4. TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO > 3 CM OU DO CARCINOMA DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO	43
5. ESTADIAMENTO AXILAR	45
06. RADIOTERAPIA	47
1. NORMAS GERAIS	48
2. CARCINOMA DA MAMA OPERADO	49
A. IRRADIAÇÃO MAMÁRIA E DA PAREDE TORÁCICA	49
B. IRRADIAÇÃO DAS CADEIAS GANGLIONARES	50
3. CARCINOMA DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO	51
4. RECÍDIVA LOCAL	51
07. TERAPÊUTICA SISTÊMICA	53
1. TERAPÊUTICA ADJUVANTE	54
A. RECEPTORES HORMONAIS POSITIVOS E HER2 POSITIVO	55
B. RECEPTORES HORMONAIS POSITIVOS E HER2 NEGATIVO	57
C. RECEPTORES HORMONAIS NEGATIVOS E HER2 POSITIVO	60
2. RECEPTORES HORMONAIS NEGATIVOS E HER2 NEGATIVO	61
2. TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE	63
3. TERAPÊUTICA DA RECÍDIVA LOCAL	66
4. TERAPÊUTICA DO CANCRO DA MAMA METASTIZADO	66
08. SEGUIMENTO	71
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	72
2. OBJECTIVOS DO SEGUIMENTO	72
3. BENEFÍCIOS ANTECIPADOS DE UMA ESTRATÉGIA DE SEGUIMENTO MÍNIMA	73
4. RECOMENDAÇÕES DE SEGUIMENTO EM DOENTES ASSINTOMÁTICAS	73
5. COORDENAÇÃO DO SEGUIMENTO	75
09. RESUMOS ESQUEMÁTICOS	77
1. TRATAMENTO DO CARCINOMA DA MAMA NÃO INVASIVO	79
2. TRATAMENTO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO EM ESTÁDIOS INICIAIS	81
3. TRATAMENTO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO > 3 CM OU LOCALMENTE AVANÇADO	83
4. TERAPÊUTICA SISTÊMICA ADJUVANTE DO CANCRO DA MAMA	85
10. ANEXOS	87
ANEXO 1. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO	88
ANEXO 2. CLASSIFICAÇÃO TNM	90
ANEXO 3. CUSTOS DAS TERAPÊUTICAS UTILIZADAS	98
11. REFERÊNCIAS	101

01

INTRODUÇÃO



O carcinoma da mama é, na Europa, o tumor com maior incidência na mulher. O número de novos casos estimado para 2004 foi de 370.100 (na União Europeia 275.100) e a mortalidade de 129.900 (na União Europeia 88.400).⁽¹⁾ A incidência europeia estimada para 2006 foi de 110,03/100.000.⁽²⁾ Em Portugal os dados disponíveis referentes a 2000 indicam uma incidência de 73 por 100.000 (cerca de 3800 novos casos) e uma mortalidade de 24,9 por 100.000 (cerca de 1300 óbitos). Estimou-se para 2006 uma incidência de 103,5/100.000.⁽²⁾ Saliente-se que só a partir de 1995 se começa a verificar uma ligeira tendência para a diminuição da mortalidade.⁽³⁾ Esta diminuição da mortalidade foi devida essencialmente a dois factores: maior precocidade no diagnóstico e melhor qualidade do tratamento.

O que vem confirmar a necessidade da existência de um conjunto de recomendações, de âmbito nacional, que sirvam para orientar o diagnóstico e o tratamento do cancro da mama em Portugal.

Estas recomendações têm a vantagem de permitirem uma melhor abordagem da doença, de acordo com a boa prática médica e a evidência científica actualizada, o que não deixará de se repercutir muito favoravelmente na qualidade do manejo global dos doentes, bem como uniformizar as atitudes de diagnóstico e tratamento, tornando possível a avaliação de resultados através de auditorias internas ou externas.

Contudo este conjunto de recomendações não podem constituir um espantilho à individualização das decisões diagnósticas ou terapêuticas, hoje cada vez mais uma realidade perante a grande diversidade de opções possíveis e a livre escolha expressa pelas doentes.

As sociedades científicas têm, no último decénio, estimulado as reuniões de consenso e divulgado os seus resultados. Como consequência desta profícua experiência foi possível, num período relativamente curto, elaborar as recomendações que se seguem. Estas, em todos os casos em que há dados disponíveis, fundamentam-se em níveis de evidência científica (Anexo 1).⁽⁴⁾

Na realização deste trabalho foram considerados os seguintes pressupostos:

1º A abordagem do cancro da mama deve ser obrigatoriamente multidisciplinar. Sendo assim deverá haver uma reunião em que idealmente participem patologista, imagiologista, cirurgião, radioterapeuta e oncologista médico que se deverão reunir antes do primeiro gesto terapêutico e sempre que se justifique uma opinião multidisciplinar. Cada membro desta equipa deve ter formação específica e treino;

Para a decisão terapêutica devem estar presentes exames imagiológicos, laboratoriais, relatório anátomo-patológico e os dados da história clínica. A decisão desta reunião deve ficar expressa e assinada por todos os membros do grupo e deve ser comunicada à doente e ao seu médico assistente;

2º O diagnóstico e o tratamento do cancro da mama não são compatíveis com longos períodos de espera. Assim, entre o diagnóstico e a primeira abordagem terapêutica admite-se um intervalo máximo de 4 semanas. Um intervalo recomendável de 4 semanas deve ser considerado entre os vários meios de tratamento com objectivo curativo. A título excepcional este intervalo não poderá ser superior a 12 semanas;⁽⁵⁾

3º A existência de recomendações de diagnóstico e tratamento não pode limitar a liberdade individual da prática médica as adaptar a cada caso clínico;

4º Enquanto estas recomendações estiverem em vigor, os médicos têm a liberdade de recorrer a outras metodologias se, entretanto, a realidade se modificar com o aparecimento de práticas ou meios que tenham revelado evidência científica comprovada;

5º O tratamento do cancro da mama obriga a que as Instituições que o pratiquem estejam devidamente equipadas em meios materiais e humanos. Sempre que necessário, devem articular-se com outras Instituições públicas ou privadas que suprimam eventuais insuficiências. Além disso, a decisão terapêutica é multidisciplinar e o tratamento cirúrgico praticado por equipas experientes e dedicadas a tal fim;

6º As recomendações contêm critérios obrigatórios e outros opcionais, que são desejáveis mas nem sempre podem ser praticados em todas as Instituições.^(6,7) A existência de Unidades ou Sectores de Senologia é desejável mas nem sempre compatível com as realidades institucionais.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO 02





Considerando a idade, a história familiar, os antecedentes pessoais e outros dados clínicos e epidemiológicos, que podem alterar a orientação a seguir face a lesões mamárias, devemos ter em atenção as indicações seguintes, considerando ainda que nem todas as alterações mamárias terão que ser forçosamente referenciadas a centros / unidades diferenciadas, podendo muitas delas ser acompanhadas pelo médico de família.

CRITÉRIOS DE REFERENCIAÇÃO A CENTRO / UNIDADE ESPECIALIZADA EM PATOLOGIA MAMÁRIA⁽⁸⁾

URGENTES

1. Nódulo dominante, de aparecimento recente, em mulher com idade superior a 30 anos.
2. Sinais altamente sugestivos de cancro:
 - . Ulceração
 - . Nódulos cutâneos
 - . Retracção cutânea
 - . Eczema mamilar
 - . Retracção mamilar recente
3. Corrimento mamilar, sanguinolenta, unicanalicular e espontanea.

SEM CARÁCTER URGENTE

1. Nódulo dominante, de aparecimento recente, em mulher com idade inferior a 30 anos.
2. Modificação das características de nódulo existente e sob vigilância.
3. Empastamento que persiste após o período menstrual.
4. Abcesso mamário.
5. Cisto mamário dominante ou isolado recorrente após aspiração.
6. Dor associada a nódulo.

7. Dor intratável que não responde a medidas simples como tranquilização da doente, correcção do suporte das mamas e fármacos comuns.
8. Corrimento mamilar persistente e não hemática em mulher com idade superior ou igual a 50 anos.

AS SITUAÇÕES QUE PODEM SER AVALIADAS E ORIENTADAS PELO MÉDICO DE FAMÍLIA SEM RECURSO A CONSULTA DA ESPECIALIDADE:

1. Mulher prémenopáusicas ou pós-menopáusicas com THS com nodularidade dolorosa simétrica das mamas sem anomalias localizadas.
2. Mulher com dor mamária não incapacitante e sem lesões clínicas ou imagiológicas (estabelecer o carácter cíclico ou não da dor).
3. Mulher com menos de 50 anos com escorrência mamilar pluricanalicular ou intermitente, não sanguinolenta e não incomodativa.

O atraso no diagnóstico em períodos superiores a três meses (do primeiro sintoma ao tratamento ou desde a primeira consulta ao tratamento) tem um efeito adverso no percurso da doença (nível de evidência 2++).⁽⁹⁾

Todas as lesões mamárias referenciadas a centros / unidades dedicados ao diagnóstico e tratamento desta patologia, deverão ter uma primeira abordagem clínica realizada por um especialista experiente.

Só após uma completa apreciação clínica passarão à investigação imagiológica adequada. Deve proceder-se da mesma forma para as lesões descobertas no rastreio, e enviadas para aferição nos centros / unidades dedicados ao diagnóstico e tratamento desta patologia.

A conjugação das três abordagens clínica, imagiologia e citologia / histologia leva a uma maior acuidade no diagnóstico, comparativamente à abordagem com apenas uma ou duas modalidades (nível de evidência 2++).⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO
IMAGIOLÓGICO 03



1 - DETECÇÃO E DIAGNÓSTICO

Mama

A detecção pode ser efectuada através de exames imagiológicos de rastreio ou de profilaxia.⁽¹¹⁾

A mamografia permanece o método de eleição na detecção imagiológica do cancro da mama bem como na 1ª abordagem diagnóstica de cancros que se manifestam clinicamente.

A ecografia contribui também na detecção de algumas neoplasias em mulheres jovens em que é o exame de 1ª linha. Mas é sobretudo utilizada como complemento da mamografia, na detecção de cancros em mamas densas sem tradução mamográfica, melhorando a sensibilidade e a especificidade ao permitir uma melhor caracterização das lesões detectadas no exame mamográfico.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

O diagnóstico é sempre de probabilidade, contendo falsos negativos e falsos positivos.⁽¹⁶⁾

As imagens radiológicas que, pelas suas características morfológicas, são suspeitas de malignidade, implicam um diagnóstico histológico definitivo antes de qualquer abordagem terapêutica.

A ressonância magnética é o método mais sensível na detecção do cancro da mama, tendo contudo muitos falsos positivos, cuja percentagem flutua consoante o grupo de doentes seleccionados.^(16,23,24)

Contribui na actualidade na detecção e diagnóstico do cancro da mama,

nomeadamente nas doentes de alto risco e no carcinoma oculto, (quando está presente adenopatia axilar metastática sem identificação do tumor na mamografia e ecografia).^(16,17) Também na doença de Paget quando não é identificado o tumor na mamografia (NCCN 2008).

A ressonância magnética é recomendada na avaliação pré-terapêutica das doentes de alto risco.

A realização de ressonância magnética em doentes candidatas a cirurgia conservadora é prática comum em muitas instituições:

1. Para avaliação da extensão do tumor primário, cuja correlação das dimensões com o exame anátomo-patológico está sobejamente demonstrada ser superior a todos os outros métodos, podendo condicionar a opção da cirurgia a realizar.
2. Para avaliação da presença de outros focos.

No caso de serem detectados outros focos considerados suspeitos, deverão ser caracterizados por citologia/histologia com orientação por ressonância ou por ecografia (second look). Não se deve excluir a opção de cirurgia conservadora baseada nos focos apenas detectados por ressonância e não confirmados através de citologia ou histologia como malignos. Não há consenso na realização sistemática prévia à cirurgia conservadora para além das situações acima referidas, sendo considerada opcional e com benefício nas doentes com mamas densas.

Intervenção diagnóstica:

A imagiologia contribui também no diagnóstico definitivo do cancro da mama através da orientação guiada por estereotaxia, por ecografia e por ressonância, para colheita de material para exames citológicos e histológicos, nomeadamente punções aspirativas, microbiópsias e biópsias assistidas por vácuo (macrobiópsias). Considera-se que a avaliação histológica é no carcinoma da mama preferencial à citológica.^(18,19)



As imagens radiológicas suspeitas de malignidade podem manifestar-se por agrupamentos de microcalcificações, distorções do estroma ou lesões dispersantes, condensações assimétricas, nódulos ou a coexistência de algumas delas.

A escolha dos métodos de intervenção a utilizar perante a diversidade das imagens radiológicas é da responsabilidade do Radiologista, admitindo-se que todos têm acesso aos métodos disponíveis na actualidade.⁽²⁰⁻²²⁾

Sempre que a lesão tem tradução ecográfica deve optar-se por esta técnica, por ser inócua, mais cómoda e por, em tempo real, permitir avaliar o trajecto intralesional da agulha de biópsia ou punção.

As microcalcificações não têm na maioria das vezes tradução ecográfica. Quando são muito numerosas e se encontram aglomeradas podem identificar-se, mas não é a ecografia o método escolhido para a intervenção, o mesmo acontecendo para as distorções do estroma e as condensações.⁽²¹⁾

Nestes casos, a escolha da orientação é a estereotaxia e a preferência a biópsia assistida por vácuo. A razão da preferência reside no volume da amostragem, que não só permite diagnosticar, mas melhor caracterizar o tumor, conduzindo a uma avaliação mais rigorosa que a microbiópsia e mais sobreponível ao resultado histológico da peça operatória. Para o caso das distorções, não se coloca mesmo a opção de microbiópsia, cujo resultado só seria aceitável se fosse de malignidade, sendo a biópsia assistida por vácuo a alternativa por permitir colher uma volumosa amostragem da lesão.

Quando se verifica a excisão completa (imagiológica) é colocado um clipe no leito da biópsia que permite a localização pré-operatória.

Quando se trata de microcalcificações procede-se à confirmação radiológica da sua presença nos fragmentos biopsados.

As lesões palpáveis devem preferencialmente ser biopsadas através da imagiologia, habitualmente a ecografia.⁽²⁰⁾

Axila

A avaliação ecográfica da axila homolateral à mama com lesões suspeitas e confirmadas de malignidade, deverá ser sistemática. A opção de biópsia ou em alternativa de punção aspirativa dos gânglios considerados suspeitos deve ser colocada (orientada por ecografia), pois no caso de confirmação de metástase torna-se desnecessária a realização de gânglio sentinela.

2-MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO POR QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE E AVALIAÇÃO DO TUMOR RESIDUAL

Quando as doentes são candidatas a quimioterapia neoadjuvante, no momento da biópsia deve ser colocado um clipe intratumoral (de preferência de titânio) ou qualquer outro método que permita a identificação da topografia do leito tumoral no caso de remissão completa.

Nos doentes que iniciam o tratamento por quimioterapia, é aconselhável a realização de uma ressonância magnética antes do início do tratamento:

- Para avaliar o volume tumoral e a multifocalidade se a opção de cirurgia conservadora for colocada.
- Se a cirurgia conservadora é a opção possível, dever-se-á realizar uma ressonância pré-operatória, para avaliação do tumor residual.⁽²⁸⁻³⁰⁾



3 - MARCAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Todas as lesões infraclínicas com indicação cirúrgica (sujeitas ou não a terapêutica neoadjuvante) têm de fazer marcação pré-operatória⁽³¹⁻³⁴⁾ e mamografia à peça operatória.

4 - ESTADIAMENTO

Estadiar significa avaliar a extensão do tumor local, regional e a distância, utiliza-se para tal a nomenclatura TNM. O T – dimensão do tumor. O N- atingimento dos gânglios regionais e o M- metástases a distância.

Os procedimentos são variáveis nas diferentes instituições, havendo contudo linhas de conduta com uniforme consenso baseado em alguma evidência em que a recomendação é apropriada.

No Estadio I não estão indicados exames adicionais, para além dos utilizados no diagnóstico, em doentes sem sintomas e sinais de doença metastática.

Nos Estádios II A, IIB ou T3 N1 M0, a cintigrafia óssea, a TAC (tomografia axial computadorizada) abdominal, ecografia abdominal, ou ressonância magnética abdominal, são opcionais.

A PET (Tomografia de emissão de positrões), não está recomendada no estadiamento destes doentes.

Estadio III

A cintigrafia óssea está recomendada, bem como a telerradiografia do tórax e a TAC abdominal, ecografia ou RM (ressonância magnética).

Estadio IV

São recomendados os exames radiológicos e laboratoriais como no Estadio III, com o acréscimo do estudo radiológico dos ossos longos e de suporte, dolorosos ou com alterações na cintigrafia.

5 - SEGUIMENTO

Sem sintomas e sinais de doença metastática, só estão indicadas a mamografia e ecografia mamária anual e o estudo ecográfico pélvico endovaginal nos doentes em tratamento com tamoxifeno.

A 1ª mamografia, não deve ser realizada antes dos seis meses após ter terminado a radioterapia, na cirurgia conservadora, podendo haver opção de ser efectuada após a cirurgia e antes da radioterapia quando a tradução imagiológica da lesão são microcalcificações.

A ressonância magnética mamária está indicada no seguimento das doentes de alto risco (avaliação do risco em consulta especializada).

DIAGNÓSTICO 
ANÁTOMO-PATOLÓGICO





1 - NORMAS GERAIS

2 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS *in situ*

PRÉ-OPERATÓRIA (MICROBIÓPSIA E BIÓPSIA ASSISTIDA POR VÁCUO/MACROBIÓPSIA)
PÓS-OPERATÓRIA (PEÇA CIRÚRGICA)

3 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS INVASIVOS

PRÉ-OPERATÓRIA (MICROBIÓPSIA E BIÓPSIA ASSISTIDA POR VÁCUO/MACROBIÓPSIA)
PÓS-OPERATÓRIA SEM TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE (PEÇA CIRÚRGICA)

4 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS INVASIVOS

PÓS-OPERATÓRIA SEM TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE
PÓS-OPERATÓRIA E PÓS-OPERATÓRIA SISTÊMICA (PEÇA CIRÚRGICA)

5 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS METASTÁTICOS OU RECORRENTES

1 - NORMAS GERAIS

O diagnóstico anátomo-patológico por microbiópsia ou biópsia assistida por vácuo (ou eventualmente citologia aspirativa por agulha fina em carcinomas com características imagiológicas compatíveis com carcinomas invasivos em que a cirurgia seja a primeira opção terapêutica) deve ser obtido antes de qualquer terapêutica. A avaliação por citologia aspirativa por agulha fina não é aconselhável em carcinomas invasivos inoperáveis.

O diagnóstico definitivo deve ser efectuado de acordo com a classificação da OMS* ^(35, 36) e o TNM ⁽³⁷⁾ definido com base no estudo anátomo-patológico do tecido removido cirurgicamente.

A referência pré-operatória das margens cirúrgicas na terapêutica por cirurgia conservadora e na mastectomia total é indispensável para um relatório anátomo-patológico completo.

Justifica-se o pedido de consulta do exame anátomo-patológico pela Instituição onde a terapêutica for efectuada: 1) quando o diagnóstico anátomo-patológico não for concordante com o diagnóstico clínico e/ou imagiológico; 2) quando o relatório anátomo-patológico não incluir a informação necessária para a decisão terapêutica.

A citologia aspirativa não permite o diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ* e invasivo, pelo que um diagnóstico de “carcinoma” por este método, em presença de uma lesão com características imagiológicas sugestivas de carcinoma *in situ*, necessita sempre de estudo histológico pré-operatório.

Sempre que na microbiópsia ou biópsia assistida por vácuo haja dúvida entre hiperplasia e carcinoma *in situ*, ou o diagnóstico seja de hiperplasia atípica, justifica-se o estudo histológico da totalidade da lesão.

* O “carcinoma de células basais” ⁽³⁸⁾ é uma entidade não considerada na OMS, mas caracterizável pelo exame anátomo-patológico. Quando todos os critérios diagnósticos estiverem presentes, deve esta designação ser incluída no relatório anátomo-patológico.

Na microbiópsia e na biópsia assistida por vácuo, justifica-se a referência ao número de fragmentos interessados pela neoplasia *in situ* e invasiva em relação ao número de fragmentos biopsados. O número de fragmentos biopsados deve ser referido pelo médico radiologista na requisição do exame anátomo-patológico.

Se a microbiópsia ou biópsia assistida por vácuo for efectuada por microcalcificações, deve referir-se a sua presença/ausência na amostra observada.

Os receptores de estrogéneos, os receptores de progesterona e o HER2 devem ser avaliados em todos os carcinomas invasivos primários da mama e podem ser avaliados nas recidivas e metástases, para selecção da terapêutica a efectuar.

Nos carcinomas *in situ*, não há dados suficientes que recomendem a determinação por rotina dos receptores de estrogéneos e de progesterona para terapêutica.⁽³⁹⁾ A avaliação anátomo-patológica por imunohistoquímica dos receptores de estrogéneos e de progesterona deve ser baseada na percentagem de células neoplásicas positivas. Uma percentagem de células neoplásicas positivas >10% considera-se como indicadora de resposta à terapêutica hormonal.⁽⁴⁰⁾

A avaliação do HER2 deve ser efectuada por imunohistoquímica e, nos casos com marcação 2+ ou marcação equívoca por imunohistoquímica, por FISH nos Centros de Referência. A determinação da amplificação do HER2 pelo método de CISH ou, mais recentemente por SISH parece oferecer resultados equivalentes, mas tal como a imunohistoquímica e o FISH, estes métodos devem ser utilizados com rigoroso controle externo e segundo as recomendações internacionais.^(41,42)

A avaliação anátomo-patológica é a maneira mais fidedigna de avaliar a resposta à quimioterapia primária podendo influenciar a decisão da terapêutica subsequente.

Deve ser utilizado um sistema de classificação de resposta anátomo-patológica pós terapêutica primária em que seja considerada a resposta terapêutica do tumor mamário e gânglios axilares. Não existindo nenhum sistema recomendado internacionalmente, cada Instituição pode utilizar o que achar mais adequado. Sugerimos, no entanto, o método de quantificação publicado recentemente por Pinder *et al.* ⁽⁴³⁾

2 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS *in situ* (NÃO INVASIVOS)

Pré-operatória (microbiópsia e biópsia assistida por vácuo/macrobiópsia)

Tipo histológico (OMS) ⁽³⁵⁾

Grau histológico (OMS) ^(36,44)

Alterações morfológicas benignas e/ou de risco concomitantes

Pós-operatória (peça cirúrgica)

Dimensões da peça (idealmente também o peso)

Tipo histológico (OMS) ⁽³⁵⁾

Grau histológico (OMS) ^(36,44)

Dimensões do tumor

Distância às margens cirúrgicas

Se alterações morfológicas benignas e/ou de risco concomitantes, referir

Receptores de estrogéneos (opcional)

- Se gânglio sentinela, deve ser avaliado segundo o protocolo estabelecido pela Instituição

Nota: Para avaliação de micrometástases sugerimos os critérios de Cserni et al. (European Working Group for Breast Screening Pathology). ⁽⁴⁵⁾

pTis pN (se efectuada pesquisa de gânglio sentinela)

3 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS INVASIVOS

Pré-operatória (microbiópsia e biópsia assistida por vácuo/macrobíopsia)

Tipo histológico (OMS)⁽³⁵⁾

Grau histológico (OMS)^(36,44)

- Se associado a carcinoma *in situ*, especificar tipo e grau histológico deste
- Se alterações morfológicas benignas e/ou de risco concomitantes, referir

Receptores de estrogéneos

Receptores de progesterona

HER2 (imunohistoquímica complementada quando necessário (casos 2+ e casos de avaliação não satisfatória) por FISH efectuado em Centro de Referência

Pós-operatória sem terapêutica neoadjuvante (peça cirúrgica)

Dimensões da peça (idealmente também o peso)

Tipo histológico (OMS)⁽³⁵⁾

Grau histológico (OMS)^(36,44)

Dimensões do tumor, multifocalidade, multicêntridade

Invasões vasculares

Distância às margens cirúrgicas

- Se associado a carcinoma *in situ*, especificar tipo e grau histológico deste, dimensão e/ou estimativa da percentagem do componente *in situ* em relação ao carcinoma invasivo, distância às margens cirúrgicas
- Se alterações morfológicas benignas e/ou de risco concomitantes, referir
- Se não previamente realizados:

Receptores de estrogéneos

Receptores de progesterona

HER2 (imunohistoquímica complementada quando necessário (casos 2+ e casos de avaliação não satisfatória) por FISH efectuado em Centro de Referência

- Se gânglio sentinela, deve ser avaliado segundo o protocolo estabelecido pela Instituição

- Referir dimensão da metástase e presença ou ausência de extensão extraganglionar

Nota: Para avaliação de micrometástases sugerimos os critérios de Cserni *et al.* (European Working Group for Breast Screening Pathology)⁽⁴⁵⁾

- Se dissecação axilar:
 - Número de gânglios isolados
 - Metástases axilares: número de gânglios metastizados; dimensão da metástase maior; extensão extraganglionar
- pT__pN__Estadio__

4 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS INVASIVOS PÓS TERAPÊUTICA SISTÊMICA

Pós-operatória e pós terapêutica sistémica (peça cirúrgica):

- Dimensões da peça (idealmente também o peso)
- Sistema de classificação de resposta anátomo-patológica pós terapêutica primária em que seja considerada a resposta terapêutica do tumor mamário e gânglios axilares (Ex: Pinder *et al.*)⁽⁴³⁾

Se tumor residual

- Dimensões do tumor, multifocalidade, multicêntridade
- Invasões vasculares
- Distância às margens cirúrgicas
- Receptores de estrogéneos
- Receptores de progesterona
- HER2 (imunohistoquímica complementada quando necessário (marcação 2+ e casos de avaliação não satisfatória) por FISH efectuado em Centro de Referência

Se possível

- Tipo histológico (OMS)⁽³⁵⁾
- Grau histológico (OMS)^(36,44)

Se associado a carcinoma in situ, especificar tipo e grau histológico deste, dimensão e/ou estimativa da percentagem do componente in situ em relação ao carcinoma invasivo, distância às margens cirúrgicas.

Se alterações morfológicas benignas e/ou de risco concomitantes, referir dissecação axilar:

- Número de gânglios isolados
- Metástases axilares: número de gânglios metastizados; dimensão da metástase maior; extensão extraganglionar

Nota: Se o tumor estiver melhor preservado nas metástases ganglionares do que na mama, justifica-se efectuar a imunohistoquímica (RE; RP e HER2) nas metástases.

ypT__ypN__Estadio__

5 - INFORMAÇÃO DIAGNÓSTICA EM CARCINOMAS METASTÁTICOS OU RECORRENTES

Se possível, comparar com o tumor inicial

- Tipo histológico (OMS)⁽³⁵⁾
- Grau histológico (OMS)^(36,44)
- Receptores de estrogéneos
- Receptores de progesterona
- HER2 (imunohistoquímica complementada quando necessário (marcação 2+ e casos de avaliação não satisfatória) por FISH efectuado em Centro de Referência

Se excisão local:

- Dimensões da peça
- Dimensões do tumor
- Distância às margens cirúrgicas

CIRURGIA 05



- 1- CONSIDERAÇÕES GERAIS
- 2- TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA *in situ*
 - A) CARCINOMA DUCTAL *in situ*
 - B) CARCINOMA LOBULAR *in situ*
- 3- TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA INVASIVO EM ESTÁDIOS INICIAIS
- 4- TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO > 3 CM OU DO CARCINOMA DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO
- 5- ESTADIAMENTO AXILAR

1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento do cancro da mama tem sofrido uma enorme evolução nos últimos anos, com tendência a abordagens cada vez menos invasivas.^(46, 47) Devido ao uso generalizado da mamografia como método de rastreio, a taxa de detecção de pequenas lesões ou de lesões mamográficas não palpáveis, tem aumentado significativamente. As técnicas de biópsia guiada por imagem permitem de forma minimamente invasiva o diagnóstico da maioria das lesões infraclínicas. A cirurgia conservadora é aceite como uma técnica alternativa à mastectomia na maioria das doentes com carcinoma ductal *in situ* e carcinoma invasor em estádios iniciais.^(48, 49) O uso da quimioterapia per-operatória permite a conservação da mama em casos seleccionados de tumores volumosos. A técnica de pesquisa de invasão ganglionar por biópsia do gânglio sentinela, constitui actualmente uma alternativa ao esvaziamento axilar, permitindo um estadiamento ganglionar mais preciso e com menor morbilidade.⁽⁵⁰⁾

Biópsias diagnósticas

O diagnóstico histológico por biópsia deve ser obtido antes de qualquer terapêutica, tal como referido no capítulo III.

Quando não pode ser realizada a microbiópsia ou a biópsia assistida por vácuo, ou quando é necessário estudo histológico da totalidade da lesão, como no caso do diagnóstico de hiperplasia atípica⁽⁵¹⁾ ou de tumores papilares^(52, 53), ou ainda quando os resultados da microbiópsia são discordantes dos estudos de imagem, deve ser efectuada a biópsia excisional.

A biópsia excisional é um procedimento diagnóstico, cujo objectivo é a ressecção da lesão com uma margem preferencialmente de 1cm, pelo que em alguns casos poderá constituir o tratamento local definitivo. Assim, a incisão para a realização de uma biópsia excisional, deve ser paralela às linhas de tensão e localizar-se directamente sobre a lesão, com o objectivo de remover a menor

quantidade possível de tecido são e provocar o menor impacto estético. A incisão deve ainda ser planeada de forma a poder ser posteriormente incluída na ressecção definitiva ou na cicatriz de mastectomia. A peça operatória deve ser sempre orientada, com fios ou qualquer outra forma de orientação, pelo cirurgião. Deve ser efectuada sempre a radiografia da peça operatória, em caso de lesões não palpáveis.

2 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA *in situ*

A) CARCINOMA LOBULAR *in situ*

A abordagem do carcinoma lobular *in situ* (CLIS) é controversa. Actualmente existe alguma evidência que suporta o conceito de que o CLIS poderia ser uma lesão precursora de carcinoma invasivo. Regra geral o CLIS não tem tradução clínica ou imagiológica, sendo habitualmente um achado em peças de biópsia, associado ou não a outras lesões.⁽⁵⁴⁾

Depois de uma adequada revisão patológica e imagiológica, as doentes com o diagnóstico de CLIS obtido através de microbiópsia, poderão ser submetidos a excisão local, no caso de existir lesão residual identificável, ou vigilância. As doentes com CLIS têm um risco aumentado de vir a desenvolver carcinoma invasivo em ambas as mamas. Dado tratar-se de uma entidade microscópica, habitualmente, multicêntrica e bilateral pode ser considerado o uso de medidas de redução de risco, como a mastectomia bilateral com reconstrução imediata ou quimioprevenção com tamoxifeno.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾

B) CARCINOMA DUCTAL *in situ*

Objectivo do tratamento: Prevenção do aparecimento de doença invasiva minimizando os efeitos secundários da terapêutica.

Opções terapêuticas: Mastectomia, excisão local seguida de radioterapia ou excisão local apenas.

O tratamento cirúrgico do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) deve proporcionar o maior controlo local possível. O melhor tratamento deve ter em conta o tamanho e o tipo de tumor, as características imagiológicas, a possibilidade de efectuar, com um bom resultado estético, uma excisão com margens adequadas e a preferência das doentes.

A opção terapêutica não tem impacto na sobrevivência global se assegurado o controlo local.

A excisão local compreende qualquer tipo de ressecção com margens adequadas que assegure a conservação da mama. Deve ser sempre efectuada radiografia da peça operatória durante a operação. Se a lesão não estiver completamente incluída na peça operatória ou se as margens forem insuficientes, o alargamento das margens deve ser efectuado de imediato. Para facilitar o planeamento da radioterapia as margens da loca cirúrgica devem ser marcadas com clips rádio-opacos (*titanium*).

A mastectomia está associada a uma maior morbidade cirúrgica e a sequelas psico-sociais significativas. O risco de recidiva local após cirurgia conservadora é maior que após a mastectomia. Este risco pode ser reduzido, mas não eliminado, com o uso de radioterapia adjuvante.

A maioria das doentes com CDIS poderão ser adequadamente tratadas com excisão local do tumor seguida de radioterapia. As doentes devem ser informadas dos efeitos secundários e das necessidades logísticas da radioterapia.

As doentes com um risco muito baixo de recidiva local tratadas com excisão local apenas, são difíceis de identificar, no entanto esta opção pode ser considerada em doentes com CDIS unicêntricos, menores de 1cm, de baixo grau e excisados com margens superiores a 1cm.^(58,59)

A mastectomia é uma alternativa para todas as doentes com CDIS. As doentes

com CDIS multicêntrico, microcalcificações difusas suspeitas que não possam ser removidas completamente com um resultado estético aceitável, ou com margens positivas depois de duas tentativas de excisão local, têm indicação para mastectomia. Embora os tumores de grandes dimensões não constituam uma indicação absoluta para mastectomia, esta é habitualmente indicada em doentes com tumores maiores de 4 cm.

A preferência das doentes é determinante na opção terapêutica. Os riscos e benefícios da mastectomia e da cirurgia conservadora devem ser discutidos pormenorizadamente com as doentes. A reconstrução imediata deve ser considerada em todas as doentes com CDIS a quem se proponha mastectomia. O estadiamento ganglionar no CDIS não está indicado. O CDIS é um tumor não invasivo e com tal não é esperado que exista envolvimento ganglionar. No entanto, em doentes com tumores grandes ou microcalcificações extensas, existe a possibilidade de não serem detectados pequenos focos de invasão por erro de amostragem. Assim, a pesquisa de invasão ganglionar, preferencialmente pela técnica de biópsia do gânglio sentinela, deve ser efectuada em doentes com CDIS que tenham um alto risco de coexistência de carcinoma invasivo, como nos casos de CDIS de alto grau, CDIS com dimensões maiores de 4 cm ou CDIS com massa palpável. Para além destas indicações, também deverá ser efectuada a biópsia do gânglio sentinela nas doentes com CDIS tratadas com mastectomia, pela impossibilidade de realizar mapeamento linfático à *posteriori*.⁽⁵⁰⁾

3 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA INVASIVO EM ESTÁDIOS INICIAIS

Objectivo do tratamento: Proporcionar o máximo controlo local, com o melhor resultado estético, do cancro da mama potencialmente curável.

Opções terapêuticas: Cirurgia conservadora (excisão local seguida de radioterapia) ou mastectomia.

O carcinoma da mama em estadios iniciais (estadio I e II) pode ser submetido a tratamento conservador (excisão local seguida de radioterapia) ou mastectomia. Vários estudos prospectivos randomizados demonstraram que a cirurgia conservadora proporciona taxas de sobrevivência a longo prazo equivalentes às da mastectomia em doentes com carcinoma da mama em estadios iniciais.^(46,47,60,61.)

A opção do tipo de tratamento cirúrgico deverá ser individualizada, tendo em conta as circunstâncias e as preferências pessoais das doentes. As doentes que optem pela cirurgia conservadora devem ser informadas da obrigatoriedade de efectuar radioterapia pós-operatória, da necessidade de manter uma vigilância da mama operada e do maior risco de recidiva local a longo prazo.⁽⁶²⁾

Na cirurgia conservadora o cirurgião desempenha um papel crítico, minimizando a taxa de recidiva local, e maximizando o resultado estético. Um factor chave para a realização de cirurgia conservadora é a relação tamanho do tumor / tamanho da mama. O tumor deve ter dimensões que permitam a excisão com margens adequadas e um resultado estético aceitável. A cirurgia conservadora é geralmente reservada para tumores menores que 3cm, ainda que possa ser efectuada em tumores maiores, se o tamanho da mama o permitir.⁽⁶²⁾

A mastectomia deve ser considerada nas seguintes circunstâncias:

- Existência de factores que aumentem o risco de recidiva local, como microcalcificações difusas suspeitas, multicentricidade ou incapacidade para obter margens livres depois de 2 tentativas de excisão local.
- Comorbilidades que impeçam a realização de radioterapia (como permanecer em decúbito dorsal ou abduzir o membro superior).
- Contra-indicações absolutas para a realização de radioterapia como gravidez no primeiro ou segundo trimestre e radioterapia prévia.
- Preferência da doente.

Reconstrução mamária imediata

Muitas das doentes com cancro da mama em estadios iniciais com indicação para mastectomia, são candidatas a reconstrução imediata, evitando as sequelas psico-sociais da mastectomia. A reconstrução imediata pode ser efectuada com tecidos autólogos (retalhos) ou heterólogos (próteses). A mastectomia poupadora de pele garante um melhor contorno da mama reconstruída, sem que isso represente um risco aumentado de recidiva loco-regional.⁽⁶³⁾

4 - TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO > 3 CM OU DO CARCINOMA DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Tumores > 3cm para eventual cirurgia conservadora

Objectivo do tratamento: Redução do tamanho do tumor para permitir a cirurgia conservadora.

Opções terapêuticas: Abordagem combinada envolvendo a terapêutica sistémica, a cirurgia (cirurgia conservadora ou mastectomia) e a radioterapia.

As doentes com tumores maiores de 3cm podem ser tratadas com quimioterapia pré-operatória para permitir a cirurgia conservadora ulterior, se houver resposta.⁽⁶⁴⁾ De igual modo, sobretudo em doentes idosas e com tumores com receptores hormonais positivos, pode ser prescrita hormonoterapia pré-operatória.

Em todas as doentes propostas para tratamento sistémico primário deve ser efectuada marcação da lesão antes do início da terapêutica.

A resposta clínica à quimioterapia pré-operatória deve ser monitorizada depois de cada ciclo de quimioterapia. No fim de 3 a 4 ciclos de quimioterapia poderá ser possível a cirurgia conservadora. Nas doentes em que não se observe resposta após de 3 ou 4 ciclos deverão ser considerados esquemas alternativos de quimioterapia. Uma vez terminada a quimioterapia ou hormonoterapia pré-operatórias deverão ser repetidos os exames de imagem e reavaliados em consulta de grupo multidisciplinar, para decisão do tratamento local.

As doentes que pretendam cirurgia conservadora e tenham tido uma resposta adequada à quimioterapia pré-operatória, são candidatas a excisão local e esvaziamento axilar seguido de radioterapia e quimioterapia adicional se aplicável (ver protocolos de terapêutica sistémica).

As doentes com microcalcificações extensas, tumores multicêntricos, ou edema cutâneo persistente após a quimioterapia não são candidatas a cirurgia conservadora.^(65,66)

Carcinoma da mama localmente avançado

O carcinoma da mama localmente avançado (CMLA) compreende os tumores maiores de 5cm de diâmetro, os tumores com envolvimento da pele ou da parede torácica, a metastização ganglionar axilar em conglomerado ou a metastização da cadeia mamária interna ou supraclavicular homolateral.

Objectivo do tratamento: Dada a elevada probabilidade de recidiva loco-regional e metástases à distância, o objectivo do tratamento local é assegurar o máximo controlo local para evitar a recidiva na parede torácica.

Opções terapêuticas: Abordagem combinada envolvendo a terapêutica sistémica primária, a cirurgia e a radioterapia.

As doentes com tumores em estadio III devem ser tratadas com quimioterapia pré-operatória seguida da cirurgia, radioterapia e terapêutica sistémica adjuvante quando indicado.

Dependendo da resposta à quimioterapia pré-operatória poderá ser efectuada cirurgia conservadora ou mastectomia, seguidas de radioterapia e quimioterapia.

As doentes com doença inoperável depois da quimioterapia devem efectuar um esquema alternativo de quimioterapia ou radioterapia seguida de cirurgia, se exequível, e ser tratadas de forma individualizada.

5 - ESTADIAMENTO AXILAR

Objectivo do tratamento: Obter informação prognóstica e informação para decisão terapêutica.

Opções terapêuticas: Biópsia de gânglio sentinela ou esvaziamento axilar.

O estadiamento axilar tem sido habitualmente realizado com o esvaziamento axilar. A técnica de biópsia do gânglio sentinela permite o esvaziamento axilar selectivo: as doentes com gânglio sentinela metastizado ou positivo, devem efectuar esvaziamento axilar, enquanto as doentes com gânglio sentinela negativo podem evitar o esvaziamento axilar e a morbilidade a ele associada.⁽⁶⁷⁾

Axilas negativas (cN0)

A técnica de biópsia do gânglio sentinela é o método recomendável para o estadiamento axilar em doentes com cancro da mama e axilas clinica e ecograficamente negativas. A técnica de biópsia do gânglio sentinela permite um estadiamento ganglionar preciso com menor morbilidade que o esvaziamento axilar.⁽⁶⁸⁾

A técnica de biópsia do gânglio sentinela pode ser usada com cirurgia conservadora ou mastectomia.

Deverá ser efectuada esvaziamento axilar quando o gânglio sentinela se encontrar metastizado, ou quando o mapeamento linfático não identificar

nenhum gânglio sentinela. Regra geral, qualquer gânglio duro, ou aumentado de tamanho, encontrado durante a realização da técnica deve ser removido e analisado como um gânglio sentinela.⁽⁶⁹⁾

A implementação da técnica de biópsia do gânglio sentinela deve ser precedida do treino adequado, supervisão, auto-monitorização dos resultados e seguindo um protocolo definido.^(50,69)

Axilas clinicamente positivas (cN+)

As doentes com cancro da mama com metastização ganglionar axilar devem efectuar esvaziamento axilar.

Para o adequado estadiamento e redução do risco de recidiva axilar, o esvaziamento axilar deve incluir os gânglios de nível I e II. Considera-se suficiente um mínimo de 10 gânglios excisados. Os gânglios do nível III não devem ser incluídos no esvaziamento, já que a remoção destes gânglios pode aumentar o risco de linfedema sem proporcionar informação adicional relevante. A metastização dos gânglios de nível III ocorre em menos de 1% dos casos em que não existem metástases dos níveis I e II.

As doentes devem ser esclarecidas sobre a frequência e gravidade das potenciais sequelas do esvaziamento axilar.

RADIOTERAPIA 06



1 - NORMAS GERAIS**2 - CARCINOMA DA MAMA OPERADO**

1. IRRADIAÇÃO MAMÁRIA / PAREDE TORÁCICA
2. IRRADIAÇÃO DAS CADEIAS GANGLIONARES

3 - CARCINOMA DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

1. RADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA / EXCLUSIVA

4 - RECIDIVA LOCAL**1-NORMAS GERAIS ⁽⁷⁰⁾**

A utilização de radioterapia adjuvante (conceito genérico) reduziu 3 vezes a probabilidade anual de recidiva local . Uma relação causa-efeito directa foi estabelecida entre a diminuição de recidiva local⁽⁷¹⁾ e a diminuição da mortalidade específica por cancro da mama. No entanto este benefício na sobrevivência específico foi diminuído por um aumento de mortalidade global nestas doentes .⁽⁷²⁾

A radioterapia no carcinoma da mama é uma terapêutica loco-regional, sendo parte integrante do tratamento após cirurgia conservadora .^(46,47,61)

Após mastectomia tem como objectivos a redução das recidivas loco-regionais e o aumento da sobrevivência .^(73,74)

Em tumores localmente avançados, sem condições cirúrgicas após terapêutica sistémica neo-adjuvante, pode ser utilizada a título pré-operatório ou como tratamento loco-regional definitivo.

A radioterapia do carcinoma da mama é efectuada em acelerador linear, com fotões de alta energia.

Devem ser sempre realizados TAC para planeamento e dosimetria computadorizada 3D.⁽⁷⁵⁾

O Boost (sobreimpressão de dose) ao leito tumoral pode ser realizado com radioterapia externa (fotões ou electrões) ou com braquiterapia intersticial, sendo fundamental que o cirurgião delimite a loca tumoral com clips cirúrgicos de titânio (recomenda-se 6).^(76,77)

2- CARCINOMA DA MAMA OPERADO

A. IRRADIAÇÃO MAMÁRIA / PAREDE TORÁCICA

A1) Pós-cirurgia conservadora

Irradiação da glândula mamária com campos tangenciais à parede torácica, com uma dose de 50Gy / 25 fr / 5 semanas.

Sobreimpressão de dose (BOOST) ao leito tumoral^(78,79), com uma dose de radioterapia externa com fótons ou electrões 10-20 Gy / 5-10 fr / 1-2 semanas.

ou

Braquiterapia intersticial

7 a 10 Gy / 1 a 2 fr.

ou

15 Gy / 3 fr.

A2) Pós-mastectomia

A irradiação da parede torácica deve ser realizada:^(80,81)

a) Sempre que (recidiva locorregional esperada aos 10 anos superior a 20%^(80,81))

- As margens são positivas ou muito próximas (tecnicamente impossível de alargar)
- Há 4 ou mais gânglios positivos na peça operatória
- Considerar fortemente a irradiação nos casos em há 1 a 3 gânglios invadidos na peça.⁽⁸²⁾
- Os tumores T3 (> 5 cm) e/ ou localmente avançados

b) Opcional (subgrupos de risco):⁽⁸³⁾

- Na presença de permeação linfática⁽⁸⁴⁾
- Invasão da capsula ganglionar ou extensão extra-ganglionar⁽⁸⁴⁾
- Multicentricidade⁽⁸⁴⁾
- Grau histológico (3)⁽⁸⁵⁾
- Menos de 10 gânglios isolados⁽⁸⁵⁾

A irradiação da parede torácica pode ser efectuada com fotões, com campos tangenciais, ou com electrões e a dose é de 50 Gy / 25 fr / 5 semanas. Pode ser efectuado boost à cicatriz, em casos seleccionados, com uma dose de 10 Gy / 5 fr / 1 semana.

B. IRRADIAÇÃO DAS CADEIAS GANGLIONARES

B1) Irradiação supraclavicular

A radioterapia supraclavicular está indicada sempre que existam 4 ou mais gânglios metastizados e nos tumores localmente avançados.^(72,86-88) Considerar fortemente a irradiação nos casos em há 1 a 3 gânglios invadidos na peça.

A irradiação supraclavicular (inclui o apex da axila – nível III) pode ser efectuada com campo directo e a dose é de 50 Gy / 25fr / 5 semanas.⁽⁸²⁾

B2) Irradiação axilar

A irradiação axilar deve ser realizada (dose total de 50 Gy / 25 fr / 5 semanas):

a) Sempre:

- Rotura da cápsula ganglionar ou extensão extra-ganglionar⁽⁸⁴⁾
- Mais de 10 gânglios invadidos

b) Opcional:

- Quando isolados apenas 5-10 gânglios poderá irradiar-se a axila se houver outros factores de mau prognóstico.

B3) Cadeia mamária interna

A irradiação da cadeia mamária interna deve ser realizada (dose total de 50 Gy / 25 fr / 5 semanas). Sempre que haja envolvimento clínico, imagiológico ou patológico da cadeia mamária interna.

3 - CARCINOMA DA MAMA LOCALMENTE AVANÇADO

Irradiação da glândula mamária com campos tangenciais à parede torácica, com uma dose de 50 – 60 Gy / 25 – 30 fr / 5 - 6 semanas.

Irradiação das cadeias ganglionares com a dose total de 50 Gy / 25 fr / 5 semanas.

Quando a cirurgia não é possível deverá ser efectuado boost ao tumor com uma dose de 20 – 24 Gy / 10 – 12 fr / 1 – 1 ½ semanas.

Quando as adenopatias forem irressecáveis poderá ser efectuado boost à região axilar com uma dose de 10 Gy / 5 fr / 1 semana.

4 - RECIDIVA LOCAL

A. Doentes não irradiadas previamente e após excisão da recidiva

Irradiação da parede torácica com uma dose de 50 Gy 25 fr / 5 semanas.

Se tiver margens invadidas pode fazer boost com dose de 10 – 16 Gy / 5 – 8 fr / 1 - 1 ½ semanas.

B. Doentes não irradiadas previamente e sem excisão da recidiva

Irradiação da parede torácica com uma dose de 50 Gy 25 fr / 5 semanas + boost com dose de 20 Gy / 10 fr / 2 semanas.

TERAPÊUTICA
SISTÊMICA

07





1 - TERAPÉUTICA ADJUVANTE

- 1.A RECEPTORES HORMONAIIS POSITIVOS E HER2 POSITIVO
- 1.B RECEPTORES HORMONAIIS POSITIVOS E HER2 NEGATIVO
- 1.C RECEPTORES HORMONAIIS NEGATIVOS E HER2 POSITIVO
- 1.D RECEPTORES HORMONAIIS NEGATIVOS E HER2 NEGATIVO

2 - TERAPÉUTICA NEOADJUVANTE

3 - TERAPÉUTICA DA RECIDIVA LOCAL ISOLADA

4 - TERAPÉUTICA DO CANCRO DA MAMA METASTIZADO

1 - TERAPÉUTICA ADJUVANTE

Estas normas são uma sugestão e não substituem o juízo clínico do médico assistente.

Estas recomendações são suportadas, sempre que possível, pelos resultados de ensaios clínicos controlados e aleatorizados, com evidência científica de nível I, em caso contrário está indicado.

As opções só estão dispostas com valor hierárquico quando os esquemas indicados têm níveis de evidência científica diferentes.

Recomenda-se a inclusão das doentes em ensaios clínicos sempre que possível.

Definem-se níveis de risco em doentes com RE ou RP positivos (hormonosensíveis) de acordo com o seguinte quadro (Ann St Gallen 2007)

Baixo risco (<u>todas</u> as características)	Risco intermédio	Alto risco
Gânglios negativos	(Gânglios negativos <u>e pelo menos uma</u> das seguintes)	1 a 3 gânglios positivos e sobreexpressão ou amplificação HER2
pT até 2cm	pT maior que 2cm	+ que 4 gânglios
Grau 1	Grau 2 ou 3	
Sem invasão vascular	Com invasão vascular	
Sem sobreexpressão ou amplificação HER2	Com sobreexpressão ou amplificação HER2	
Idade superior a 35 anos	Idade inferior a 35 anos	

Nota explicativa: Divisão em quatro partes de acordo com a biologia e um quinto item sobre terapêutica neoadjuvante:

Azul-“triplas positivas” (RH positivos e Her2neu positivo)

rosa- RH positivos, Her2neu negativo

verde- RH negativos, Her2neu positivo

encarnado-“triplas negativas” (RH negativos e Her2neu negativo)

cor de laranja- terapêutica neoadjuvante

1.A) RECEPTORES HORMONAIS POSITIVOS E HER2 POSITIVO

i) Gânglios negativos

- $T < 1$ cm Hormonoterapia ± Quimioterapia

Nota: A prescrição de QT depende dos seguintes factores:

- ✓ idade biológica
- ✓ grau de diferenciação
- ✓ invasão vascular ou linfática

Não se recomenda o uso de trastuzumab adjuvante nestes tumores

- $T \geq 1$ cm Quimioterapia + Hormonoterapia + Trastuzumab

ii) Gânglios positivos

- Quimioterapia + Hormonoterapia + Trastuzumab

Recomendações sobre hormonoterapia:

b) Risco intermédio

- Pré-menopáusicas:

• Tamoxifeno 20mg/dia (5 anos). Não há evidência de nível I para o uso concomitante de análogos da LHRH 2 anos ou ablação ovárica. Recomenda-se a individualização desta terapêutica ou a inclusão destas doentes em ensaios clínicos⁽⁹⁰⁾

- Pós-menopáusicas:

• Tamoxifeno 20mg/dia (2 a 3 anos) seguido de inibidor da aromatase durante 2 a 3 anos até perfazer um total de cinco anos.⁽⁹¹⁾

- Tamoxifeno durante 5 anos seguido de cinco anos com inibidor da aromatase.⁽⁹²⁾
- Inibidor da aromatase durante 5 anos, estratégia “upfront”^(93,94)
- Tamoxifeno 20mg/dia (5 anos)

Nota: Todos os estudos randomizados comparando tamoxifeno vs inibidores da aromatase demonstraram prolongamento da sobrevida livre de doença com todas as estratégias incluindo inibidores da aromatase. Como tal, algumas organizações, nomeadamente, a ASCO⁽⁹⁵⁾ e a NCCN⁽⁹⁶⁾ recomendam o seu uso sistemático. Contudo, este grupo adverte que, só nalguns estudos e recorrendo a análise parcial dos dados, previamente não planeada (subgrupo com gg axilares positivos MA17⁽⁹²⁾ e exclusão de doentes RH negativos em avaliação central no estudo IES⁽⁹⁷⁾, se demonstra prolongamento da sobrevida global com a administração de inibidores da aromatase, critério normalmente utilizado na valorização do impacto terapêutico do tratamento adjuvante.

Recomendações sobre quimioterapia:

i) Gânglios negativos: todos os esquemas propostos têm evidência de nível 1

- AC x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)⁽⁹⁸⁾
- FECx 6 (5FU 500 mg/m² + Epirubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev)⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾
- FAC x 6 (5FU 600 mg/m² + Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)⁽¹⁰²⁾
- CMF clássico x 6 (doentes c/ contraindicações ao uso de antraciclinas) (Ciclofosfamida 100 mg/m² oral 14 dias + Metotrexato 40 mg/m² + 5-Fluoruracilo 600/m² e.v. dias 1 e 8, de 28/28 dias)^(103,104)
- CMF ev (dia 1 e 8) x 6 (doentes c/ contraindicações aos uso de antraciclinas) (Ciclofosfamida 600 mg/m² + Metotrexato 40 mg/m² + 5-Fluoruracilo 600 /m² e.v. dias 1 e 8, de 28/28 dias)⁽¹⁰⁵⁾
- Docetaxel e carboplatina x 6 (Docetaxel 75mg/m² + Carboplatina AUC de 6) Neste caso dá-se trastuzumab semanal durante a QT e de 21 em 21 dias após a quimioterapia até perfazer 1 ano⁽¹⁰⁶⁾

ii) Gânglios positivos

- TAC x 6 (Docetaxel 75 mg/m² + Doxorubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21 em 21 dias ev) x 6 ciclos, com suporte de G-CSF⁽¹⁰⁷⁾
- AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 (Doxorrubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Paclitaxel 80 mg/m² de 7/7 dias ev⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾)
- AC x 4 seguido de Docetaxel x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev⁽¹⁰⁶⁾)
- FECx3 seguido de Docetaxel x 3 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev)⁽¹¹¹⁾

Recomendações sobre trastuzumab (evidência de nível 1):

8mg/kg ev (toma inicial); seguido de Trastuzumab 6mg/kg ev 21/21 dias (1 ano) em todas as mulheres com tumores superiores a 1cm que sejam Her2neu IHC 3+ ou se IHC 2+ deverá ser confirmado por FISH. Início após quimioterapia e radioterapia ou concomitantemente com o taxano ou radioterapia.^(112,113)

1.B) RECEPTORES HORMONAIS POSITIVOS E HER2 NEGATIVO

i) Gânglios negativos

- i.a Baixo risco: Hormonoterapia
- (idade ≥ 35 anos, T ≤ 2 cm, G1 e sem invasão vascular)
- i.b Risco intermédio: (Desde que não cumpra TODOS os anteriores)
Hormonoterapia ± Quimioterapia



ii) Gânglios positivos:

- Quimioterapia + Hormonoterapia

Recomendações sobre hormonoterapia:

i.a Baixo risco:

- Tamoxifeno 20mg/dia (5 anos)

i.b Risco intermédio

- Pré-menopáusicas:

Tamoxifeno 20mg/dia (5 anos). Não há evidência de nível I para o uso concomitante de análogos da LHRH por 2 anos ou ablação ovárica. Recomenda-se a individualização desta terapêutica ou a inclusão destas doentes em ensaios clínicos.⁽⁹⁰⁾

- Pós-menopáusicas:

- Tamoxifeno 20mg/dia (2 a 3 anos) seguido de inibidor da aromatase durante 2 a 3 anos até perfazer um total de cinco anos – “switch”.⁽⁹¹⁾
- Tamoxifeno durante 5 anos seguido de cinco anos com inibidor da aromatase – “extended adjuvant”.⁽⁹²⁾
- Inibidor da aromatase durante 5 anos, estratégia “upfront”.^(93,94)
- Tamoxifeno 20mg/dia (5 anos).

Nota: Todos os estudos randomizados comparando tamoxifeno vs inibidores da aromatase demonstraram prolongamento da sobrevida livre de doença com todas as estratégias incluindo inibidores da aromatase. Como tal, algumas organizações, nomeadamente, a ASCO⁽⁹⁵⁾ e a NCCN⁽⁹⁶⁾ recomendam o seu uso sistemático. Contudo, este grupo adverte que, só nalguns estudos e recorrendo a análise parcial dos dados, previamente não planeada (subgrupo com gg axilares positivos Ma17⁽⁹²⁾) e exclusão de doentes RHnegativos em avaliação central no estudo IES⁽⁹⁷⁾, se demonstra prolongamento da sobrevida global com a administração de inibidores da aromatase, critério normalmente utilizado na valorização do impacto terapêutico do tratamento adjuvante.



Recomendações sobre quimioterapia:

•i)Gânglios negativos: todos os esquemas propostos têm evidência de nível 1

- AC x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- Docetaxel e Ciclofosfamida x 4 (Docetaxel 75mg/ m² + Ciclofosfamida 600mg/ m² de 21/21 dias ev)
- FECx 6 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FAC x 6 (5FU 600 mg/m² + Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- CMF clássico x 6 (doentes c/ contraindicações ao uso de antraciclinas) (Ciclofosfamida 100 mg/ m² oral 14 dias + Metotrexato 40 mg/m² + 5-Fluoruracilo 600/m² e.v. dias 1 e 8, de 28/28 dias)
- CMF ev (dia 1 e 8) x 6 (doentes c/ contraindicações aos uso de antraciclinas) (Ciclofosfamida 600 mg/m² + Metotrexato 40 mg/m² + 5-Fluoruracilo 600 /m² e.v. dias 1 e 8, de 28/28 dias)

ii)Gânglios positivos

- TAC x 6 (Docetaxel 75 mg/m² + Doxorrubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21 em 21 dias ev) x6 ciclos, com suporte de G-CSF
- AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Paclitaxel 80mg/m² de 7/7 dias ev
- AC x 4 seguido de Docetaxel x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev
- FECx3 seguido de Docetaxelx3 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev)⁽¹¹¹⁾



1.C) RECEPTORES HORMONAIS NEGATIVOS E HER2 POSITIVO

i) Gânglios negativos

• T < 1 cm Considerar quimioterapia cuja prescrição depende de:

- idade biológica
- grau de diferenciação
- invasão vascular ou linfática

• T ≥ 1 cm Quimioterapia + Trastuzumab

ii) Gânglios positivos

• Quimioterapia + Trastuzumab

Recomendações sobre quimioterapia:

i) Gânglios negativos

- AC x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FAC x 6 (5FU 600 mg/m² + Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FECx 6 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FAC x 6 (5FU 600 mg/m² + Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- Docetaxel e carboplatina x 6 (Docetaxel 75mg/m² + Carboplatina AUC de 6)
Neste caso dá-se trastuzumab semanal durante a QT e de 21 em 21 dias após a quimioterapia até perfazer 1 ano

ii) Gânglios positivos

• TAC x 6 (Docetaxel 75 mg/m² + Doxorubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21 em 21 dias ev) x 6 ciclos, com suporte de G-CSF

- AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Paclitaxel 80 mg/m² de 7/7 dias ev
- AC x 4 seguido de Docetaxel x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev
- Docetaxel e carboplatina x 6 (Docetaxel 75mg/m² + Carboplatina AUC de 6) Neste caso dá-se trastuzumab semanal durante a QT e de 21 em 21 dias após a quimioterapia até perfazer 1 ano
- FEC100x3 seguido de docetaxel 100x3 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev)

Recomendações sobre trastuzumab (evidência de nível 1):

8mg/kg ev (toma inicial); seguido de Trastuzumab 6mg/kg ev 21/21 dias (1 ano) em todas as mulheres com tumores superiores a 1cm que sejam Her2neu IHC 3+ ou se IHC 2+ deverá ser confirmado por FISH. Início após quimioterapia e radioterapia ou concomitantemente com o taxano ou radioterapia.

1.D) RECEPTORES HORMONAIS NEGATIVOS E HER2 NEGATIVO

i) Gânglios negativos

• T < 1 cm Considerar quimioterapia cuja prescrição depende de:

- idade biológica
- grau de diferenciação
- invasão vascular ou linfática

• T ≥ 1 cm Quimioterapia



ii) Gânglios positivos: Quimioterapia

Recomendações sobre quimioterapia

i) Gânglios negativos

- AC x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m^2 + Ciclofosfamida 600 mg/m^2 de 21/21 dias ev)
- FEC 100 x 6 (5FU 500 mg/m^2 + Epirrubicina 100 mg/m^2 + Ciclofosfamida 500 mg/m^2 de 21/21 dias ev)
- FAC x 6 (5FU 600 mg/m^2 + Doxorrubicina 60 mg/m^2 + Ciclofosfamida 600 mg/m^2 de 21/21 dias ev)
- CMF clássico x 6 (doentes c/ contra-indicações ao uso de antraciclina) (Ciclofosfamida 100 mg/m^2 oral 14 dias + Metotrexato 40 mg/m^2 + 5-Fluoruracilo 600 mg/m^2 e.v. dias 1 e 8, de 28/28 dias)
- CMF ev (dia 1 e 8) x 6 (doentes c/ contra-indicações aos uso de antraciclina) (Ciclofosfamida 600 mg/m^2 + Metotrexato 40 mg/m^2 + 5-Fluoruracilo 600 mg/m^2 e.v. dias 1 e 8, de 28/28 dias)

ii) Gânglios positivos

- TAC x 6 (Docetaxel 75 mg/m^2 + Doxorubicina 50 mg/m^2 + Ciclofosfamida 500 mg/m^2 de 21 em 21 dias ev) x 6 ciclos, com suporte de G-CSF
- AC x 4 seguido de Paclitaxel x 12 (Doxorrubicina 60 mg/m^2 + Ciclofosfamida 600 mg/m^2 de 21/21 dias ev seguido de Paclitaxel 80 mg/m^2 de 7/7 dias ev)
- AC x 4 seguido de Docetaxel x 4 (Doxorrubicina 60 mg/m^2 + Ciclofosfamida 600 mg/m^2 de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m^2 de 21/21 dias ev)
- FEC 100x3 seguido de docetaxel 100x3 (5FU 500 mg/m^2 + Epirrubicina 100 mg/m^2 + Ciclofosfamida 500 mg/m^2 de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m^2 de 21/21 dias ev)

2- TERAPÊUTICA NEOADJUVANTE

T > 3 cm para eventual tumorectomia/quadrantectomia (cN0): Quimioterapia

- FEC 100 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FAC (5FU 600 mg/m² + Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)

AVALIAR APÓS 3 OU 4 CICLOS:

SE RESPOSTA clínica: completar 6 ciclos e depois cirurgia

SE SEM RESPOSTA clínica: Cirurgia de imediato ou Docetaxel 100 mg/m² x 4 seguido de cirurgia

- T > 3 cm para eventual tumorectomia/quadrantectomia (cN+, confirmação cito-histológica sempre que possível)
- FEC 100x6 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FAC 60x6 (5FU 600 mg/m² + Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- TACx6 (Docetaxel 75 mg/m² + Doxorrubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21 em 21 dias ev) x6 ciclos, com suporte de G-CSF
- ACx4 seguido de Paclitaxelx12 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Paclitaxel 80 mg/m² de 7/7 dias ev
- AC x 4 seguido de Docetaxelx4 (Doxorrubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev
- FEC100x3 seguido de docetaxel 100x3 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev)

Nota: na presença de envolvimento ganglionar devem ser incluídos taxanos no esquema de poliquimioterapia.

Estadio III (localmente avançado): Quimioterapia

- FEC 100x6 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev)
- FACx6 (5FU 600 mg/m² + Doxorubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev)
- ACx4 seguido de Paclitaxelx12 (Doxorubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Paclitaxel 80 mg/m² de 7/7 dias ev)
- ACx4 seguido de Docetaxelx4 (Doxorubicina 60 mg/m² + Ciclofosfamida 600 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev)
- TACx6 (Docetaxel 75 mg/m² + Doxorubicina 50 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21 em 21 dias ev) x6 ciclos, com suporte de G-CSF
- FEC100x3 seguido de docetaxel 100x3 (5FU 500 mg/m² + Epirrubicina 100 mg/m² + Ciclofosfamida 500 mg/m² de 21/21 dias ev seguido de Docetaxel 100 mg/m² de 21/21 dias ev)

Nota: Ponderar inclusão de taxanos no esquema de poliquimioterapia.

Terapêutica sistémica citostática pós operatória:

• SepN-

- não faz mais QT

• SepN+

- No caso de não ter feito taxanos neoadjuvantes: Docetaxel 100 mg/m²x4
- No caso de já ter feito taxanos neoadjuvantes: Não há dados que suportem o uso de outros citostáticos neste contexto

Hormonoterapia neoadjuvante (Evidência de nível II)

Considerar como alternativa á quimioterapia neoadjuvante, em doentes pós-menopáusicas com receptores hormonais positivos e com uma das seguintes:

- idade avançada
- mau performance status
- risco cardíaco elevado
- outras contraindicações para quimioterapia
- recusa de quimioterapia

Inibidores de Aromatase⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾ ou tamoxifeno⁽¹¹⁸⁾ em doentes com contraindicações para os Inibidores da Aromatase.



3 - TERAPÊUTICA DA RECIDIVA LOCAL ISOLADA

Se tratadas previamente com mastectomia deverão efectuar, se possível, ressecção cirúrgica da recidiva local e radioterapia (se a parede torácica não tiver sido previamente irradiada ou se a radioterapia adicional puder ser administrada com segurança).

Se a recidiva local for irrissecável deverão ser tratadas com radioterapia (se não tiver sido previamente irradiada).

Se a cirurgia inicial foi conservadora deverá ser realizada uma mastectomia total. Após o tratamento local da recidiva poderá considerar-se a utilização de terapêutica sistémica (por exemplo quimioterapia ou hormonoterapia), mas não há evidência de nível 1.

4 - TERAPÊUTICA DO CANCRO DA MAMA METASTIZADO

Este grupo integra doentes em estágio IV na altura do diagnóstico e doentes em estágio IV por progressão do carcinoma da mama inicialmente com apresentação locorregional. O cancro da mama metastático é tratável mas não é curável e o objectivo principal do tratamento é a palição da sintomatologia causada pela doença.

Na maioria das doentes são utilizadas várias modalidades de tratamento ao longo do curso clínico da doença, com impacto na qualidade de vida e até possivelmente na sobrevivência destas doentes.

Embora cerca de 10-20% obtenham remissões clínicas completas, raramente é possível obter um período prolongado de sobrevivência sem doença.⁽¹¹⁹⁾

A terapêutica depende de múltiplos factores, nomeadamente da extensão da doença, tipo de metastização, características biológicas do tumor, comportamento clínico e existência ou não de doenças concomitantes.

Consoante o tipo de metastização e evolução clínica, podemos considerar dois grupos de doentes:

a) Doença sistémica de Baixo Risco

Neste grupo incluem-se os casos de doença pouco agressiva com evolução lenta caracterizados pelo desenvolvimento de doença metastática depois de um longo período sem manifestações clínicas de doença e/ou com receptores hormonais positivos (RE+; RP+) e com metastização óssea ou tecidos moles isolada sem doença visceral (hepática, pulmonar ou cerebral).

Doentes pós-menopausa poderão receber inicialmente tratamento hormonal de primeira linha com tamoxifeno ou inibidores da aromatase.

Em doentes pós-menopáusicas, com recidiva durante ou menos de um ano após o fim de tamoxifeno adjuvante, a opção preferencial para tratamento de primeira linha é com um inibidor selectivo da aromatase (anastrozole ou letrozole).⁽¹²⁰⁻¹²¹⁾

As doentes pós-menopáusicas, sem tratamento prévio tamoxifeno ou com recidiva que ocorreu mais de um ano após a finalização desta terapêutica, poderão ser tratadas com um inibidor da aromatase ou com tamoxifeno, como tratamento de primeira linha da doença metastizada.⁽¹²²⁻¹²⁴⁾ Contudo, no contexto de doença avançada há evidência de nível 1 para superioridade de IA em relação ao tamoxifeno.

As doentes pré-menopáusicas com recidiva durante ou menos de um ano após o fim de tamoxifeno adjuvante, deverão ser tratadas com ooforectomia cirúrgica ou com agonista da LHRH, com ou sem anti-estrogéneo associado. Em doentes pré-menopáusicas sem tratamento prévio com anti-estrogéneo deverão ser tratadas com tamoxifeno com ou sem agonista da LHRH associado.⁽¹²⁵⁾

Se houver resposta *clínica* à hormonoterapia de primeira linha, *ou mesmo estabilização da doença*, quando é detectada progressão, deve ser tentada hormonoterapia de segunda linha. A prescrição de linhas sucessivas de hormonoterapia depende da existência de resposta ao tratamento hormonal anterior e da sua duração. A probabilidade de resposta a um inibidor da aromatase esteróide após tratamento com um inibidor da aromatase não-



-esteróide e vice-versa é inferior a 20%. A hormonoterapia efectuada sequencialmente pode conseguir em muitos doentes uma boa palição da doença durante períodos longos e sem toxicidade.

Podem ser utilizados em doentes em pós-menopausa: tamoxifeno, inibidores da aromatase não -esteróides (anastrozole e letrozole), inibidores da aromatase esteróides (examestano), anti-estrogéneos puros (fulvestran) e progestinas (acetato de megestrol). As doentes pré--menopáusicas deverão ser tratadas com tamoxifeno, ablação ovárica (cirúrgica ou por radioterapia) ou supressão ovárica (agonista LHRH).

b) Doença sistémica de Risco Intermédio/Alto Risco

Incluem-se neste grupo as doentes com cancro da mama com evolução acelerada (intervalo livre de doença curto), metastatização visceral ou doença refractária à hormonoterapia (RE- e RP- ou ausência de resposta à hormonoterapia anterior), HER2 positivas, bem como a maior parte das doentes pré-menopáusicas.

Neste grupo a primeira atitude terapêutica deve ser a instituição de quimioterapia citostática quer em associação, podendo englobar agentes biológicos, quer em monoterapia. Os esquemas de quimioterapia de associação produzem, em geral, taxas de resposta objectiva mais elevadas e um tempo até progressão da doença mais prolongado, comparativamente com a monoquimioterapia. No entanto, a toxicidade da poliquimioterapia é maior e poucos ensaios clínicos demonstraram aumento da sobrevivência global.⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

Assim, a agressividade terapêutica deverá levar em conta a idade da doente, o performance status e qualidade de vida, a extensão da doença e a toxicidade induzida pelo tratamento.

Os esquemas de poliquimioterapia preferenciais, para serem utilizados em primeira linha, incluem (nível de evidência 2 A) : 5-FU/ doxorrubicina/ ciclofosfamida (FAC)⁽¹²⁹⁾, 5-FU/ epirrubicina/ ciclofosfamida (FEC)⁽¹³⁰⁾,

doxorubicina/ ciclofosfamida (AC)⁽⁹⁸⁾, ciclofosfamida/ metotrexato/ 5FU (CMF)⁽¹⁰³⁾, doxorubicina/ docetaxel ou paclitaxel (AT)^(131,132), capecitabina/ docetaxel (XT)⁽¹²⁷⁾, gemcitabina/ paclitaxel⁽¹³³⁾ ou paclitaxel/ bevacizumab⁽¹³⁴⁾. Os agentes de quimioterapia a utilizar em monoterapia englobam: doxorubicina⁽¹³⁾, epirrubina⁽¹³⁶⁾, doxorubicina liposómica⁽¹³⁾, docetaxel^(138,139), paclitaxel^(140,141), capecitabina⁽¹⁴²⁾, vinorelbina⁽¹⁴³⁾ e gemcitabina.⁽¹⁴⁴⁾

Os doentes com tumores HER2neu positivos são candidatos para tratamento com trastuzumab, em monoterapia⁽¹⁴⁵⁾ ou associado a esquemas seleccionados de quimioterapia (nível de evidência 2A). A positividade de HER2neu é determinada por IHC 3+ ou FISH positivo. Os fármacos de quimioterapia a associar ao trastuzumab incluem o paclitaxel⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾, docetaxel⁽¹⁴⁹⁾ ou vinorelbina.⁽¹⁵⁰⁾

A ausência de benefício clínico (resposta clínica ou estabilização da doença) após três esquemas de quimioterapia sequenciais ou um performance status de 3 ou mais é indicativo para terapêutica de suporte isolada (sem terapêutica antineoplásica “específica”).

Bisfosfonatos e doença óssea metastática

Em face dos resultados de ensaios clínicos randomizados, demonstrando diminuição das complicações ósseas nas doentes com carcinoma da mama com metástases ósseas medicadas com bisfosfonatos, nestes doentes é recomendada a administração destes agentes por um período mínimo de um ano.^(151,152)

Apesar dos resultados preliminares promissores da tratamento adjuvante com bisfosfonatos, neste contexto o seu uso deve ser ainda considerado experimental e, como tal, reservado a ensaios clínicos.

SEGUIMIENTO n8





- 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS
- 2 – OBJECTIVOS DO SEGUIMENTO
- 3 – BENEFÍCIOS ANTECIPADOS DE UMA ESTRATÉGIA DE SEGUIMENTO MÍNIMA
- 4 – RECOMENDAÇÕES DE SEGUIMENTO EM DOENTES ASSINTOMÁTICAS
- 5 – COORDENAÇÃO DO SEGUIMENTO

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e nas terapêuticas adjuvantes, cerca de 25% das doentes com cancro da mama, vêm a desenvolver metástases e a falecer como consequência da doença. Sessenta a 80% das recidivas ocorrem nos primeiros 3 anos, após o tratamento, com uma frequência decrescente com o tempo.

Vários estudos sobre a eficácia do seguimento intensivo, demonstram que a recidiva é habitualmente sintomática e descoberta pela própria doente, e que o seguimento de rotina, longe de detectar a recidiva precocemente, pode ser contraproducente, levando as doentes a tardar a denunciar um sintoma, apenas na sua próxima consulta. A recidiva local é mais frequentemente detectada pela própria doente, no intervalo das consultas de seguimento.

Por outro lado, ainda que o diagnóstico da doença metastática seja feito algumas semanas mais cedo com um seguimento intensivo, não existe evidência que esse facto altere a taxa de sobrevivência ou a qualidade de vida.⁽¹⁵³⁾

2. OBJECTIVOS DO SEGUIMENTO

O objectivo primário do seguimento clínico deve ser a detecção e o tratamento da recidiva local e os efeitos adversos da terapêutica, não a detecção de doença metastática em mulheres assintomáticas.

O seguimento intensivo, destinado a detectar doença metastática antes do aparecimento de sintomas, não traz benefícios e não deve ser efectuado.

3. BENEFÍCIOS ANTECIPADOS DE UMA ESTRATÉGIA DE SEGUIMENTO MÍNIMA

A redução da intensidade do seguimento de rotina e a interrupção do seguimento a longo prazo têm como benefícios antecipados a libertação de recursos, que podem ser usados para fins mais produtivos e aumentar capacidade da Clínica (Clínica ou Unidade de Mama ou Consulta Hospitalar de seguimento) de tratar novos doentes, com um menor tempo de espera.

A implementação de uma estratégia de seguimento de rotina mínima, vai previsivelmente reduzir a carga assistencial, permitindo aos especialistas concentrar a sua atenção em quem necessita dos seus cuidados, evitando o uso injustificado de recursos para procedimentos de diagnóstico que não influenciam o resultado final.

Se está demonstrado que a relação custo-benefício do seguimento intensivo para o doente não é vantajosa, está também demonstrado que uma estratégia de seguimento intensivo baseada no hospital, pode ter custos 3 a 5 vezes superior a uma estratégia de seguimento mínimo.

Os médicos de cuidados de saúde primários deviam receber treino específico no seguimento de cancro da mama. Esta medida tem óbvias implicações orçamentais, mas é provável que esse investimento tenha uma razão custo-eficácia mais favorável que o investimento no seguimento baseado no hospital.

4. RECOMENDAÇÕES DE SEGUIMENTO EM DOENTES ASSINTOMÁTICAS

No final do tratamento, a doente e o médico devem acordar um plano escrito de vigilância. Um plano de seguimento intensivo por tempo indeterminado, de doentes tratadas por cancro da mama primário, não deve ser oferecido por rotina.



A doente e o seu médico de família devem ser tranquilizados relativamente a que os testes de rotina para detectar doença metastática não são necessários, porque eles não melhoram a sobrevivência ou a qualidade de vida.

A transição do seguimento para os cuidados de saúde primários deve ser um processo integrado e de concordância. A Clínica deve desenvolver medidas de suporte para essa transição, que visem minimizar a ansiedade, devendo incluir informação verbal e escrita sobre os sinais e sintomas que devem ser comunicados. Cada doente deve ter o número de contacto da sua enfermeira da Clínica e deve estar informada dos meios de acesso à Clínica, caso necessário. O acesso das doentes à enfermeira da Clínica deve estar disponível indefinidamente.

Se o médico de cuidados de saúde primários detecta uma possível recidiva, a doente deve ser referenciada à Clínica de forma facilitada.

Os médicos de cuidados de saúde primários deverão ser envolvidos nas alterações do plano de seguimento da Clínica, podendo necessitar de formação específica, motivo pelo qual poderá ser necessário trabalhar este aspecto com a Administração Regional de Saúde.

Doentes que devem manter-se em seguimento

- Doentes tratadas de cancro da mama primário: seguimento durante 5 anos.
- Doentes em tratamento.
- Doentes incluídas em ensaios clínicos. Deverão manter o seguimento previsto no protocolo.
- Doentes com carcinoma localmente avançado, inflamatório ou metastizado.
- Doentes com carcinoma da mama e alterações genéticas associadas.
- Doentes com sequelas dos tratamentos efectuados, que necessitem de cuidados especializados.
- Doentes pertencentes a outros Hospitais enviados para tratamento adjuvante ou paliativo com Radioterapia, devem manter-se em seguimento na consulta de Radioterapia segundo normas do Serviço.

Seguimento de rotina da doença localizada em doentes assintomáticas

• História clínica e exame físico

- Cada 3 – 6 meses durante os 3 primeiros anos
- Cada 6 – 12 meses durante os 2 anos seguintes

• Mamografia

- Anual
 - As doentes submetidas a cirurgia conservadora, devem efectuar a primeira mamografia aos 6 meses, após terminar a radioterapia, e depois anualmente.
- Não está demonstrado que o pedido de rotina de estudos analíticos, Rx torác, ecografia hepática, cintilograma ósseo e marcadores tumorais, proporcione qualquer benefício na ausência de sintomas.

5. COORDENAÇÃO DO SEGUIMENTO

A vasta maioria das recidivas de cancro da mama ocorre nos primeiros 5 anos após tratamento. Os cuidados subsequentes de seguimento devem ser coordenados e não duplicados. Uma vez que o tratamento primário está concluído, o seguimento realizado por múltiplos especialistas tem custos elevados e representa uma duplicação de recursos.

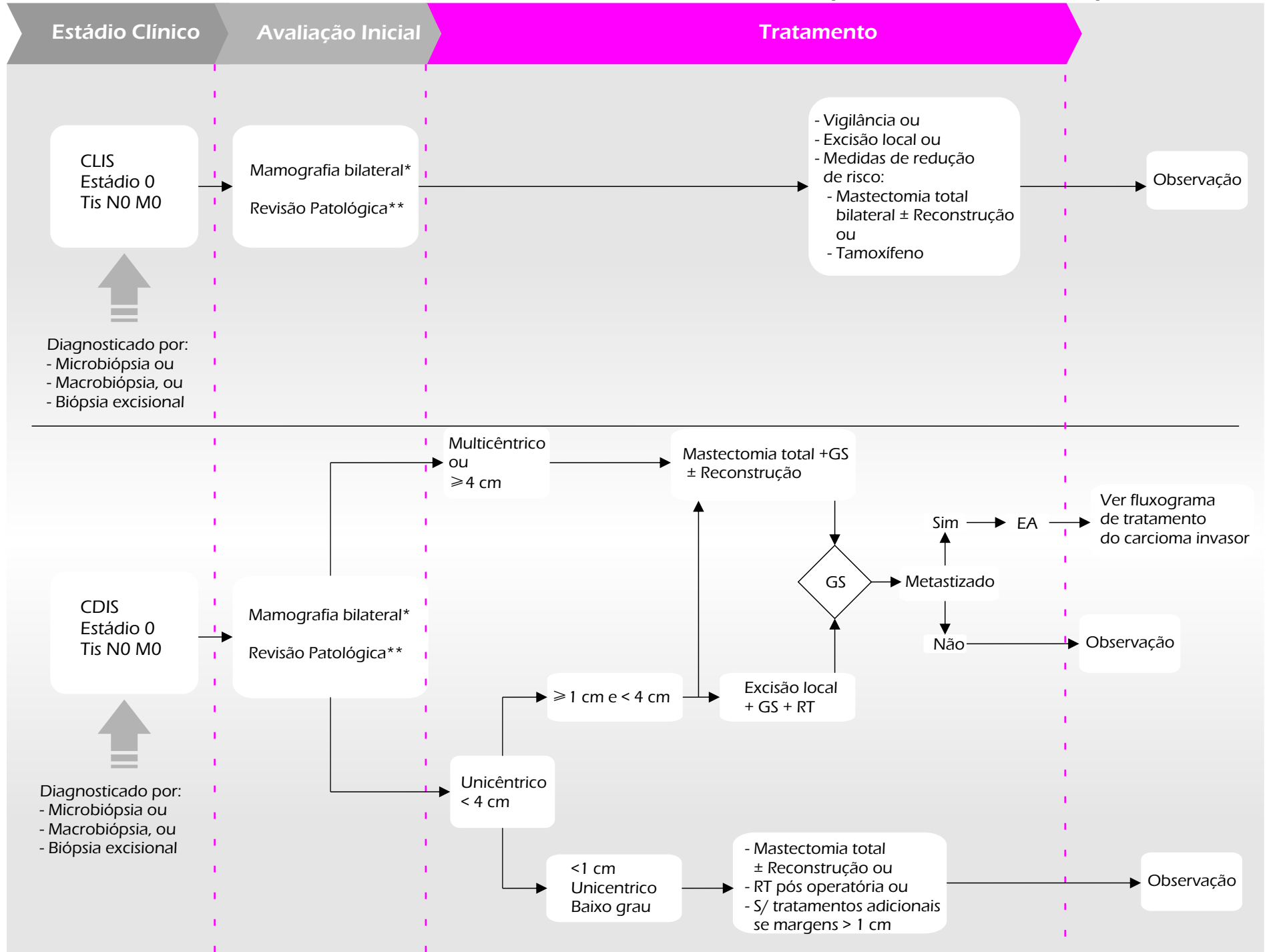
É essencial que as especialidades envolvidas no tratamento de cada doente articulem em conjunto o seu plano de seguimento, de forma a reduzir o número de visitas do doente ao hospital, tanto para consulta como para a realização de MCDT.

O agendamento das consultas das diferentes especialidades deve ter em conta a abordagem multidisciplinar do doente.

RESUMOS ESQUEMÁTICOS 09



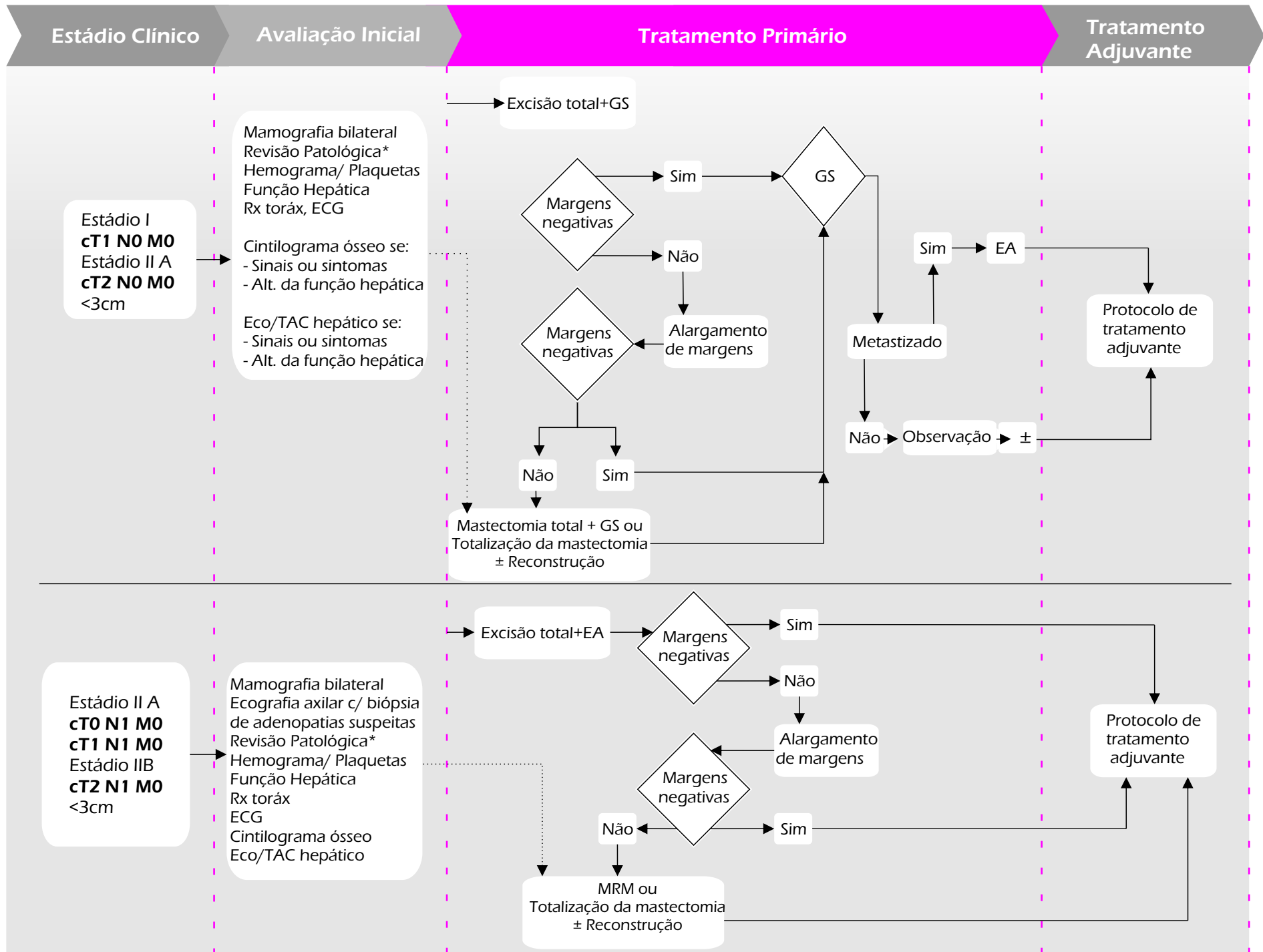
TRATAMENTO DO CARCINOMA DA MAMA NÃO INVASIVO (CARCINOMA *in situ*)



*Para excluir doença residual ou contra-lateral
** Ver protocolo de Anatomia patológica

GS: Biópsia de Gânglio Sentinela
EA: Esvaziamento Axilar
RT: Radioterapia

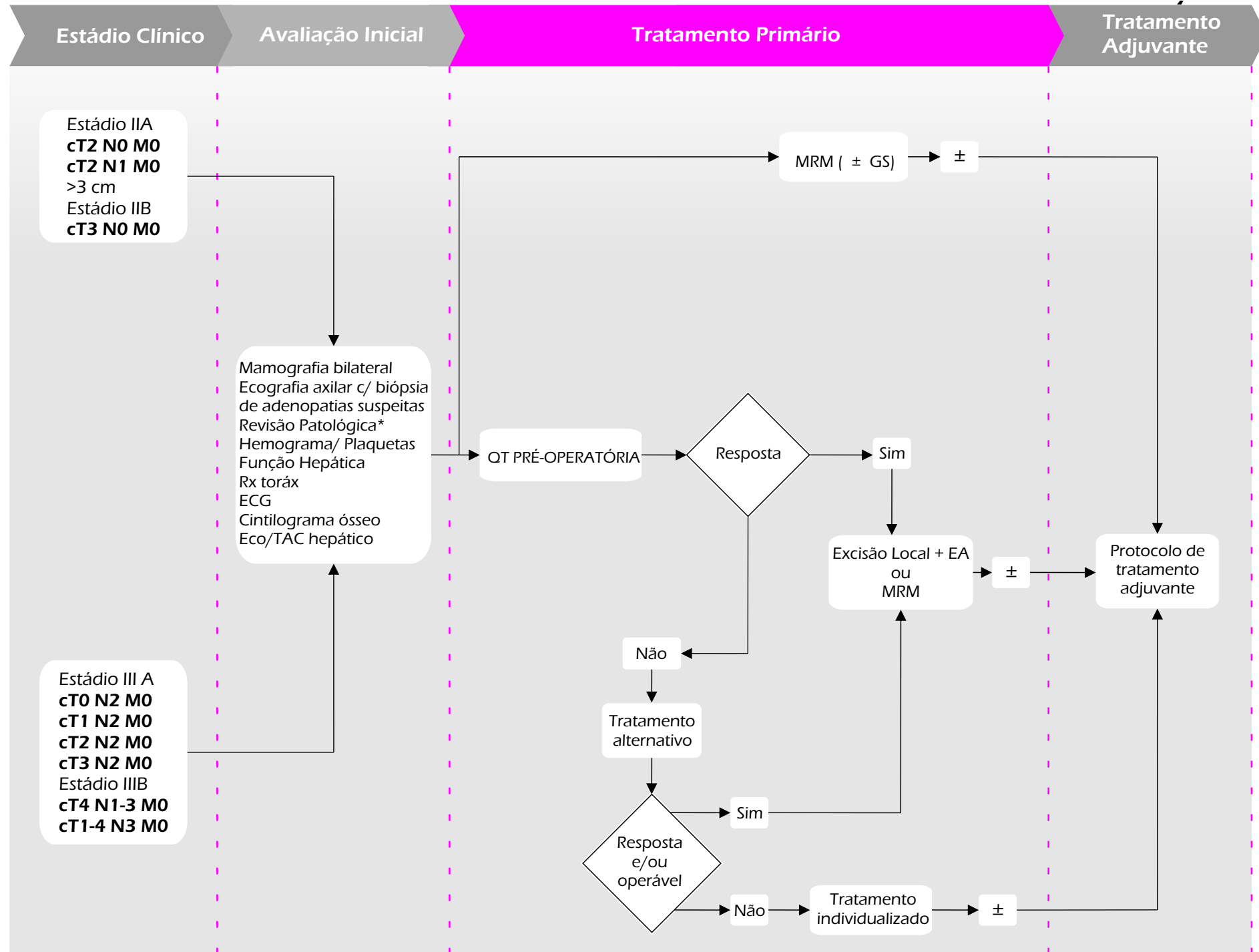
TRATAMENTO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO EM ESTÁDIOS INICIAIS



* Ver protocolo de Anatomia patológica

GS: Biópsia de Gânglio Sentinela
EA: Esvaziamento Axilar
MRM: Mastectomia Radical Modificada

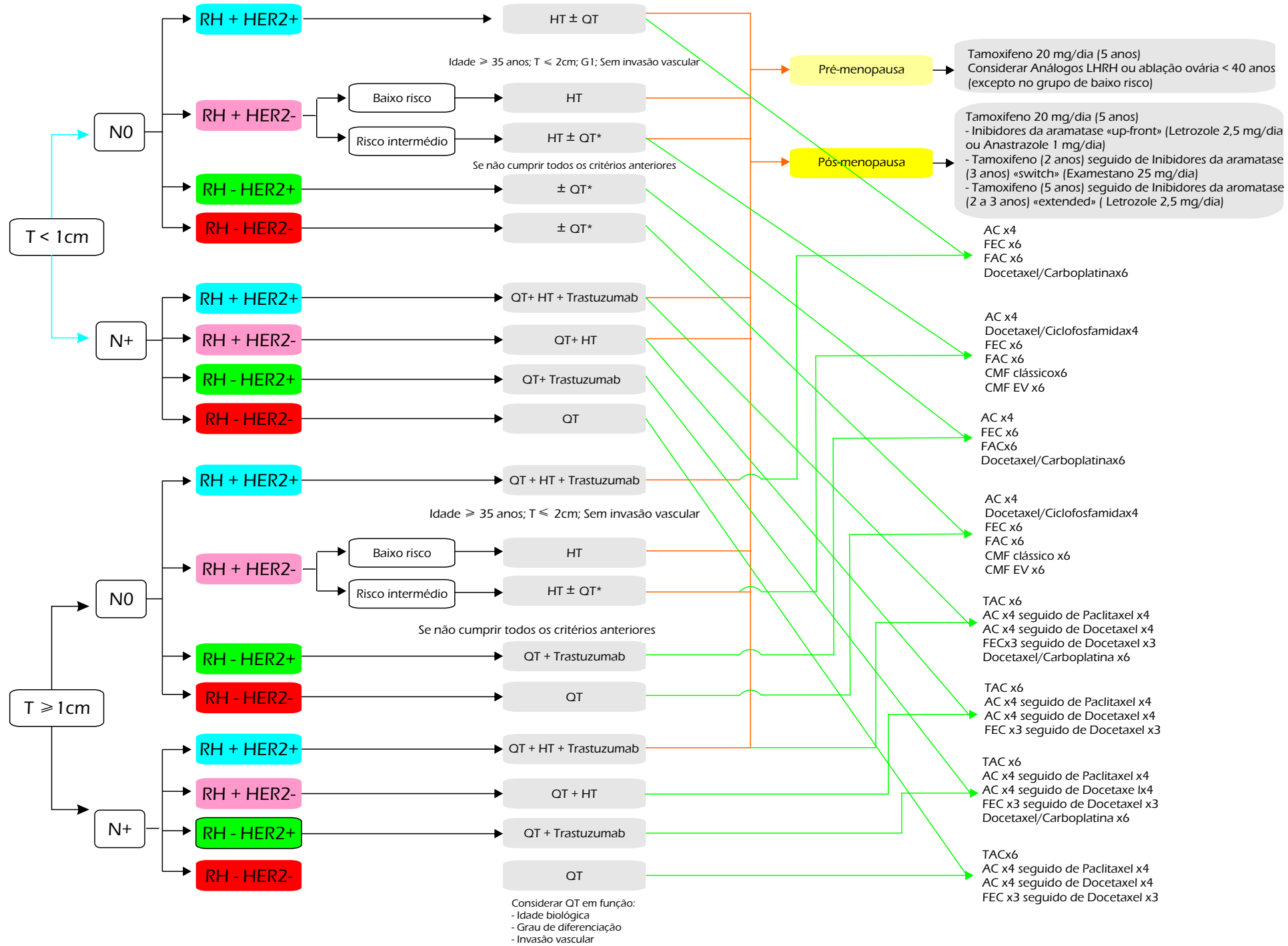
TRATAMENTO DO CARCINOMA DA MAMA INVASIVO > 3cm ou LOCALMENTE AVANÇADO



* Ver protocolo de Anatomia patológica

GS: Biópsia de Gânglio Sentinela
EA: Esvaziamento Axilar
MRM: Mastectomia Radical Modificada

TERAPÊUTICA SISTÊMICA ADJUVANTE DO CARCINOMA DA MAMA ESTÁDIO I a III



ANEXOS 10





ANEXO 1

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO⁽⁴⁾

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA:

- 1++ Meta-análises de qualidade reconhecida e revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados (RCTs), ou estudos randomizados controlados com muito baixa probabilidade de enviesamento.
- 1+ Meta-análises bem conduzidas e revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados (RCTs), ou estudos randomizados controlados com baixa probabilidade de enviesamento.
- 1 Meta-análises e revisões sistemáticas de estudos randomizados controlados (RCTs), ou estudos randomizados controlados com baixa probabilidade de enviesamento.
- 2++ Revisões sistemáticas de qualidade de estudos caso-controlo e cohorte. Estudos caso-controlo e cohorte de elevada qualidade com baixo risco de confusão e de enviesamento e alta probabilidade de relação causal.
- 2+ Estudos caso-controlo e cohorte bem conduzidos com baixo risco de confusão e de enviesamento e moderada probabilidade de relação causal.
- 2 Estudos caso-controlo e cohorte bem conduzidos com alto risco de confusão e de enviesamento e elevada probabilidade de não haver relação causal.
- 3 Estudos descritivos por ex. casos clínicos, estudo de séries.
- 4 Opinião de peritos.



GRAUS DE RECOMENDAÇÃO:

Nota: O grau de recomendação relaciona-se com o peso da evidência na qual foi baseado e não reflecte necessariamente a importância clínica da recomendação.

- A** Pelo menos uma meta-análise ou revisão sistemática de estudos randomizados controlados ou um estudo randomizado controlado classificados como 1++ e directamente aplicável na população alvo; ou evidência proveniente primordialmente de estudos classificados como 1+, directamente aplicáveis na população alvo e demonstrando consistência global de resultados.

- B** Evidência proveniente de estudos classificados como 2++ e directamente aplicável à população alvo e demonstrando consistência global de resultados; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 1++ ou 1+.

- C** Evidência proveniente de estudos classificados como 2+ e directamente aplicável à população alvo e demonstrando consistência global de resultados; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 2++.

- D** Evidência de nível 3 ou 4; ou evidência extrapolada de estudos classificados como 2+.



ANEXO 2

CLASSIFICAÇÃO TNM – UICC e AJCC 6th edition ⁽³⁷⁾

T Clínico (cT) e Patológico (pT)

- Tx** O tumor primário não pode ser avaliado
- T0** Sem evidência do tumor primário
- Tis** Carcinoma in situ: carcinoma intraductal, carcinoma lobular in situ ou doença de Paget do mamilo sem tumor adjacente
- T1** Tumor menor ou igual a 2 cm
- **T1 mic** mic microinvasão numa extensão inferior a 1 mm
 - **T1a** Tumor menor que 0.5 cm
 - **T1b** Tumor maior que 0.5 cm mas menor que 1 cm
 - **T1c** Tumor maior que 1 cm mas menor que 2 cm
- T2** Tumor maior que 2 cm mas menor que 5 cm
- T3** Tumor maior que 5 cm
- T4** Tumor de qualquer tamanho com extensão directa para a parede torácica e/ou pele
- **T4a** Tumor com extensão à parede torácica
 - **T4b** Edema (incluindo pele em casca de laranja) ou ulceração da pele ou nódulos cutâneos satélites confinados à mama homolateral
 - **T4c** T4a + T4b
 - **T4d** Carcinoma inflamatório

- Doença de Paget associada a tumor é classificada de acordo com o tamanho do tumor.
- No caso de tumores múltiplos homolaterais, o tumor com o T mais elevado deve ser usado para classificação. Tumores bilaterais síncronos devem ser classificados independentemente.
- A classificação pT é igual ao T clínico.



N CLÍNICO (cN) (GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS)

- Nx** Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. previamente excisados).
- N0** Sem evidência de metástases em gânglios linfáticos regionais.
- N1** Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados e móveis.
- N2** Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados e fixos entre si (conglomerado) ou a outras estruturas, ou gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfocintigrafia) sem evidência de metastização axilar.
- **N2a** Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados e fixos entre si (conglomerado) ou a outras estruturas.
 - **N2b** Gânglios da cadeia mamária interna com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfocintigrafia) sem evidência de metastização axilar.
- N3** Gânglios linfáticos infraclaviculares homolaterais metastizados, ou gânglios da cadeia mamária homolaterais interna com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfocintigrafia) com evidência de metastização axilar; ou gânglios linfáticos supraclaviculares homolaterais metastizados independentemente da presença de metastização axilar ou da cadeia mamária interna.
- **N3a** Gânglios linfáticos infraclaviculares homolaterais e gânglios axilares metastizados.
 - **N3b** Gânglios da cadeia mamária interna homolaterais e gânglios axilares metastizados.
 - **N3c** Gânglios supraclaviculares homolaterais metastizados.



N Patológico (pN) (gânglios linfáticos regionais)

pNx Os gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados (ex. não abordados)

- pN0** Sem evidência histológica de metastização, sem investigação adicional para células tumorais isoladas.
- pN0(i-)** Sem evidência histológica de metastização, imunohistoquímica negativa.
- pN0(i+)** Sem evidência histológica de metastização, imunohistoquímica positiva, nenhum foco > 0.2 mm.
- pN0(mol-)** Sem evidência histológica de metastização, RT-PCR negativa.
- pN0(mol+)** Sem evidência histológica de metastização, RT-PCR positiva.

pN1mic Micrometástases (0.2 mm e nenhum foco superior a 2 mm).

- pN1** Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, 1 a 3, e /ou gânglios da cadeia mamária interna com metastização microscópica detectada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente.
- pN1a** Metástases em 1-3 gânglios linfáticos axilares.
- pN1b** Gânglios da cadeia mamária interna com metastização microscópica.
- pN1c** Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, 1 a 3, e gânglios da cadeia mamária interna com metastização microscópica detectada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente.

pN2 Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, 4 a 9, ou gânglios da cadeia mamária homolaterais interna com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com exceção da linfocintigrafia).

- **pN2a** Metástases em 4-9 gânglios linfáticos axilares (pelo menos um foco > 2mm).
- **pN2b** Gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com excepção da linfocintigrafia) na ausência de metastização axilar.

pN3 Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, > 10 ou gânglios linfáticos infraclaviculares homolaterais metastizados, ou gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com excepção da linfocintigrafia) com evidência de metastização axilar em mais de 1 gânglio ou; metastização axilar em mais de 3 gânglios gânglios linfáticos na presença de metastização microscópica cadeia mamária interna detectada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente; ou gânglios linfáticos supraclaviculares homolaterais metastizados.

- **pN3a** Gânglios linfáticos axilares homolaterais metastizados, > 10 (pelo menos um foco > 2mm) ou gânglios linfáticos infraclaviculares homolaterais metastizados.
- **pN3b** Gânglios da cadeia mamária interna homolaterais com metastização clinicamente aparente (clínica e imagiologia com excepção da linfocintigrafia) com evidência de metastização axilar em mais de 1 gânglio ou metastização axilar em mais de 3 gânglios linfáticos na presença de metastização microscópica da cadeia mamária interna detectada pela biópsia do gânglio sentinela mas não clinicamente.
- **pN3c** Gânglios linfáticos supraclavícula homolaterais metastizados.

A determinação da invasão ganglionar axilar é baseada no esvaziamento axilar precedido ou não de biópsia do gânglio sentinela. A classificação baseada na biópsia de gânglio sentinela não sucedida de esvaziamento axilar é designada (sn) (ex. pN0(i+)(sn)).

M (METÁSTASES À DISTÂNCIA)

Mx As metástases à distância não podem ser avaliadas

M0 Sem metástases à distância

M1 Metástases à distância

AGRUPAMENTO POR ESTÁDIOS

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1*	N0	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	qqT	N3	M0
ESTADIO IV	qqT	qq N	M1

*T1 inclui oT1 mic

DOENÇA LOCALMENTE AVANÇADA

A terminologia de doença localmente avançada é utilizada sem uma definição uniformizada do termo. O cancro da mama torna-se localmente avançado com resultado de:

a) tumor primário

- a.1) extensão do tumor à parede torácica (T4a)
- a.2) edema, ulceração, nódulos cutâneos satélites (incluindo pele em casca de laranja)

b) gânglios regionais

- b.1) metástases nos gânglios axilares apicais ou na cadeia mamária interna
- b.2) metástases supraclaviculares

c) tumor inflamatório

LOCALIZAÇÃO

Mamilar

Central

Supero-interno

Infero-interno

Supero-externo

Infero-externo

Prolongamento axilar

- Tumores centrais - são os tumores em que a maior porção se situa na região retroareolar.
- Prolongamento axilar é a parte da mama exterior ao círculo que delimita os quatro quadrantes.
- Quando o tumor se situa na transição de duas zonas, referi-lo como tal. Se a



parte dominante do tumor ocupar um dos quadrantes preferencialmente, referi-lo como de quadrante e não como de transição.

- Quando existem lesões múltiplas, indicar a localização do tumor dominante.

ADENDAT (TUMOR PRIMÁRIO)

- O tumor mamário deve ser medido clinicamente.
- O tamanho imagiológico da lesão deve ser registado independentemente do tamanho clínico.
- O tamanho final é o maior tamanho registado (clínico / imagiológico).
- A presença de Doença de Paget deve ser registada separadamente. O tumor associado é classificado de acordo com o tamanho.
- A multicentricidade deve ser sempre registada.
- Quando o tumor primário é impalpável, só detectado mamograficamente, o valor de T é o tamanho imagiológico.
- Para o pT só conta o tamanho do componente invasor, mesmo que exista um componente intraductal extenso. Sendo no entanto o componente intraductal muito importante, a EORTC aconselha a que seja registado o máximo tamanho do tumor, ie, a máxima distância entre os bordos do componente intraductal.
- A medida pT deve incluir sempre uma medida microscópica. As instruções UICC / TNM deixam em aberto a possibilidade de medir o tamanho macroscópico. Para que a comparação de dados seja possível, a técnica utilizada na medição do tumor deve ser referida no relatório.
- Tis é de impossível avaliação clínica. Só deve ser utilizado se o diagnóstico for confirmado histologicamente; então é confirmado como um pTis.
- A designação pTis não é suficiente para a programação do tratamento; é obrigatório também nestas lesões o tamanho (imagiológico, patológico).
- Devem ser evitadas as medidas de transição, ie, 2 e 5 cm para evitar confusão no estadiamento. Medidas de 1,9 ou 2,1 e 4,9 e 5,1 serão aconselhadas.



- Para a EORTC, carcinoma inflamatório é segundo a definição clínica, todo aquele que se apresenta com rubor em mais de 1/3 da mama e uma BA positiva.

ADENDAN (GÂNGLIOS LINFÁTICOS)

- N0 deve ser interpretada como a axila que podendo ter gânglios aumentados de tamanho, não são suspeitos de metastização.
- N1, nódulos móveis, suspeitos clinicamente de metastização.
- N2, nódulos suspeitos e fixos.
- N3, nódulos suspeitos na cadeia mamária interna, raramente investigados.

ANEXO 3

CUSTOS DA TERAPÊUTICAS UTILIZADAS

PROTOCOLO	CUSTO/CICLO	CUSTO TOTAL
AC	47,11 €	4 CICLOS - 188,43€
AC-T (4+4)	47,11€/420€	1.868,43 €
FEC72	225,72 €	6 CICLOS - 1.354,32€
FEC100	297,72 €	6 CICLOS - 1.786,32€
FAC	52,05 €	6 CICLOS - 312,31€
FEC-TxT (3+3)	893,16€/4.000,44€	6 CICLOS - 4.893,60€
CMF EV	26,80 €	6 CICLOS - 160,82€
CMF ORAL	16,54 €	6 CICLOS - 99,24€
AC-TxT (4+4)	47,11€/1.333,48€	5.522,35 €
AC-T+TRASTUZUMAB (4+4+1ANO H)		34.447,52 €
TAC	1.039,37 €	6 CICLOS - 6.236,20€
TxT 75	1.000,11 €	6 CICLOS - 6.000,66€
TxT100	1.333,48 €	6 CICLOS - 8.000,88€
TxT A	1.040,45 €	6 CICLOS - 6.242,70€
AT	400,34 €	6 CICLOS - 2.402,04€
CICLOFOSFAMIDA TxT	1.006,87 €	6 CICLOS - 6.041,26€
CAPECITABINA	413,28 €	6 CICLOS - 2.479,68€
CAPECITABINA TxT	1.330,73 €	6 CICLOS - 7.984,40€
PACLITAXEL	420 €	6 CICLOS - 2.520,00€
GEMCITABINA	174,46 €	6 CICLOS - 1.046,78€

RECOMENDAÇÕES NACIONAIS
PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO **CANCRO DA MAMA**

	PREÇO UNITÁRIO	CUSTO/MÊS
Anastrozole	2,37 €	71,10 €
Letrozole	3,57 €	107,10 €
Exemestano	3,87 €	116,10 €
Fulvestran	402,65 €	402,65 €

REFERÊNCIAS





1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
3. Pinheiro PS, Tyczynski JE, Bray F, Amado J, Matos E, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2507-20.
4. Examination CTFotPH. The periodic health examination: 1989 update part 1, Introduction and Part 2, Early Detection of Colorectal Cancer and Problem Drinking. *Can Med Assoc J* 1989;141:209-16.
5. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4888-94.
6. Blamey RW, Cataliotti L. EUSOMA accreditation of breast units. *Eur J Cancer* 2006;42(10):1331-7.
7. Cataliotti L, De Wolf C, Holland R, et al. Guidelines on the standards for the training of specialised health professionals dealing with breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(4):660-75.
8. Austoker J, Mansel R, Baum M, Sainsbury R, Hobbs R. Guidelines for referral of patients with breast problems. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes; 2005 June 2005.
9. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999;353(9159):1119-26.
10. Morris KT, Pommier RF, Morris A, et al. Usefulness of the triple test score for palpable breast masses; discussion 1012-3. *Arch Surg* 2001;136(9):1008-12.
11. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(3):141-69.
12. American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Diagnostic Mammography. 2002. (Accessed at http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofDiagnosticMammographyDoc2.aspx.)
13. American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Screening Mammography. 2004. (Accessed at http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofScreeningMammographyDoc4.aspx.)
14. American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Ultrasound Breast Examination. 2002. (Accessed at http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofaBreastUltrasoundExaminationDoc1.aspx.)
15. Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. *Radiol Clin North Am* 2004;42(5):845-51, vi.
16. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233(3):830-49.
17. American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast. 2004. (Accessed at [http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofMagneticResonanceImaging\(MRI\)oftheBreastDoc3.aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofMagneticResonanceImaging(MRI)oftheBreastDoc3.aspx).)
18. Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, et al. The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalpable breast lesions. *J Clin Pathol* 2001;54(2):121-5.
19. Scopa CD, Koukouras D, Spiliotis J, et al. Comparison of fine needle aspiration and Tru-Cut biopsy of palpable mammary lesions. *Cancer Detect Prev* 1996;20(6):620-4.
20. American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Ultrasound Guided Breast Interventional Procedures. 2005. (Accessed at http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofUltrasound-GuidedPercutaneousBreastInterventionalProceduresDoc6.aspx.)



21. American College of Radiology Practice Guideline for the Performance of Stereotactically Guided Breast Interventional Procedures 2006. (Accessed at http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/guidelines/BreastImagingandIntervention/ACRPracticeGuidelineforthePerformanceofStereotacticallyGuidedBreastInterventionalProceduresDoc5.aspx.)
22. Floery D, Helbich TH. MRI-Guided percutaneous biopsy of breast lesions: materials, techniques, success rates, and management in patients with suspected radiologic-pathologic mismatch. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14(3):411-25, viii.
23. Hirose M, Hashizume T, Seino N, Kubota H, Nobusawa H, Gokan T. Atlas of breast magnetic resonance imaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2007;36(2):51-65.
24. Smith RA. The evolving role of MRI in the detection and evaluation of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1362-4.
25. Blair S, McElroy M, Middleton MS, et al. The efficacy of breast MRI in predicting breast conservation therapy. *J Surg Oncol* 2006;94(3):220-5.
26. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):982-8.
27. van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):31-5.
28. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(10):1129-34.
29. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, et al. Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(3):231-8.
30. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(3):868-77.
31. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, et al. Occult breast lesions: A comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast* 2005;14(4):283-9.
32. Power C, Kavanagh D, Hill AD, O'Doherty A, O'Higgins N, McDermott E. Needle-localised biopsy of impalpable breast lesions: a novel adjunct to surgical technique and specimen mammography. *Surgeon* 2004;2(6):343-5.
33. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pinder SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004;91(12):1575-7.
34. Thind CR, Desmond S, Harris O, Nadeem R, Chagla LS, Audisio RA. Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clin Radiol* 2005;60(6):681-6.
35. WHO. [Histological typing of breast tumors. Second edition. World Health Organization. Geneva, 1981]. *Ann Pathol* 1982;2(2):91-105.
36. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957(11):359-77.
37. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am* 2003;83(4):803-19.
38. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-71.
39. Harris L FH, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 - update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(33):5287-312.
40. Arihiro K US, Kurosami M, Moriya T, Oyama T, Yamashita H, Umekita Y, Komoike Y, Shimizu C, Fukushima H, Kajiwara H, Akiyama F. Comparison of evaluations for hormone receptors in breast carcinoma using two manual and three automated immunohistochemical assays. *Am J Clin Pathol* 2007;127(3 (March)):356-65.
41. Sińczak-Kuta A TR, Rudnicka-Sosin L, Oko? K, Stachura J. Evaluation of HER2/neu gene amplification in patients



- with invasive breast carcinoma. Comparison of in situ hybridization methods. . Pol J Pathol 2007;58(1):41-50.
42. Wolff AC HM, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(1):118-45.
 43. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. Histopathology 2007;50(4):409-17.
 44. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19(5):403-10.
 45. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. Cancer 2005;103(2):358-67.
 46. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347(16):1233-41.
 47. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347(16):1227-32.
 48. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). CA Cancer J Clin 2002;52(5):256-76.
 49. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin 2002;52(5):277-300.
 50. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23(30):7703-20.
 51. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. Cancer 2007;109(2):180-7.
 52. Ivan D, Selinko V, Sahin AA, Sneige N, Middleton LP. Accuracy of core needle biopsy diagnosis in assessing papillary breast lesions: histologic predictors of malignancy. Mod Pathol 2004;17(2):165-71.
 53. Agoff SN, Lawton TJ. Papillary lesions of the breast with and without atypical ductal hyperplasia: can we accurately predict benign behavior from core needle biopsy? Am J Clin Pathol 2004;122(3):440-3.
 54. Pinder SE, Provenzano E, Reis-Filho JS. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. Pathology 2007;39(2):208-16.
 55. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst 2007;99(4):283-90.
 56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97(22):1652-62..
 57. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst 2007;99(4):272-82.



58. Silverstein MJ, Lagios MD. One size does not fit all: An argument against the routine use of radiation therapy for all patients with ductal carcinoma in situ of the breast who elect breast conservation. *J Surg Oncol* 2006.
59. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the Treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 2000;88(4):946-54.
60. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DNJ, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992;11:27-32.
61. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(14):1143-50.
62. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg* 2006;203(2):198-207.
63. Cunnick G, Mokbel K. Oncological considerations of skin-sparing mastectomy. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:14.
64. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001(30):96-102.
65. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92(1):14-23.
66. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004;100(12):2512-32.
67. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
68. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7(12):983-90.
69. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 2002;33(6):579-89.
70. Kurtz J. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38(15):1961-74.
71. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1220-9.
72. EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9217):1757-70.
73. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer - risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 btc randomization trials. *Radiother Oncol* 2006;79:147-55.
74. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus Statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):989-90.
75. Nielsen HM, Overgaard J, Grau C, Christensen JJ, Overgaard M. Audit of the radiotherapy in the DBCG 82

- b&c trials—a validation study of the 1,538 patients randomised to postmastectomy radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76(3):285-92.
76. Bartelink H, Horiot JC, van de Schueren E. Phase III study in the conservative treatment of breast carcinoma by tumorectomy and radiotherapy: assessment of the role of a booster dose of radiotherapy.: Radiotherapy Cooperative Group EORTC Data Center; 1998. Report No.: Protocol 22881/10882.
 77. Poortmans P, Bartelink H, Horiot JC, et al. The influence of the boost technique on local control in breast conserving treatment in the EORTC 'boost versus no boost' randomised trial. *Radiother Oncol* 2004;72(1):25-33.
 78. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.
 79. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15(3):963-8.
 80. Recht A, Edge SB. Evidence-based indications for postmastectomy irradiation. *Surg Clin North Am* 2003;83(4):995-1013.
 81. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1539-69.
 82. EBCTCG. Metaanalysis on locoregional therapy. *SABCS 2007 2007*.
 83. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82(3):247-53.
 84. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18(15):2817-27.
 85. O'Rourke S, Galea MH, Morgan D, et al. Local recurrence after simple mastectomy. *Br J Surg* 1994;81(3):386-9.
 86. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641-8.
 87. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337(14):956-62.
 88. Van den Bogaert W, Struikmans H, Fourquet A, et al. E. Internal mammary and medial supraclavicular (IM-MS) lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer. A phase III randomised trial of the EORTC, protocol 22922/10925. Brussels: EORTC; 1999 May 1999. Report No.: protocol 22922/10925.
 89. EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1998;351(9114):1451-67.
 90. ABCTCG. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):516-25.
 91. 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):1081-92.
 92. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802.
 93. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen

- alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359(9324):2131-9.
94. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(26):2747-57.
95. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3317-27.
96. Carlson RW, Hudis CA, Pritchard KI. Adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer: evolution of NCCN, ASCO, and St Gallen recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4(10):971-9.
97. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9561):559-70.
98. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8(9):1483-96.
99. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al. Long term cardiac follow-up in free of disease patients receiving FEC100 vs FEC50 (FASG-05 Trial) as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. In: *ASCO* 2002; 2002. p. 21.
100. Bonnetterre J, Roche H, Kerbrat P, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2686-93.
101. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14(1):35-45.
102. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8313-21.
103. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294(8):405-10.
104. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901-6.
105. LBCSG. Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. The Ludwig Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1989;320(8):491-6.
106. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Second interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACHT) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive breast cancer patients. In: *San Antonio Breast Cancer*

- Symposium; 2006; San Antonio, USA; 2006. p. 52.
107. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-13.
 108. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):976-83.
 109. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. In: *ASCO*; 2003; 2003. p. 4.
 110. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-96.
 111. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five year analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. In: *San Antonio Breast Cancer Symposium; 2006; San Antonio, USA; 2006*. p. 27.
 112. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
 113. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1673-84.
 114. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, 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):5381-7.
 115. Ellis MJ, Tao Y, Young O, et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3019-25.
 116. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Klemtsel AA, et al. Exemestan (E) vs Tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER positive breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). In: *Onc JC, editor. ASCO; 2005 June 1 Supplement; USA; 2005*. p. 530.
 117. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-16.
 118. Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *British medical journal (Clinical research ed)* 1982;284(6319):869-70.
 119. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2197-205.
 120. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3357-66.
 121. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Arimidex Study Group. Cancer*

- 1998;83(6):1142-52.
122. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, 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(10):2596-606.
 123. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3758-67.
 124. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group (meeting abstract). *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(14 S (July 15 suppl)):Abstract 515.
 125. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. 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* 2001;19(2):343-53.
 126. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD003372.
 127. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002;7 Suppl 6:4-12.
 128. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.
 129. Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al. Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 1979;44(5):1955-62.
 130. FESG. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. The French Epirubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9(2):305-12.
 131. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3114-21.
 132. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):968-75.
 133. Albain KS, Nag S, et al. Global Phase III Study of Gemcitabine Plus Paclitaxel (GT) vs. Paclitaxel (P) as Frontline Therapy for Metastatic Breast Cancer (MBC); First Report of Overall Survival. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):510.
 134. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). In: *San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2005 December; San Antonio, TX; 2005.
 135. Gunderson S, Kvinnsland S, Klepp O, Kvaloy S, Lund E, Host H. Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22(12):1431-4.

136. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1146-55.
137. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440-9.
138. Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26(3 Suppl 9):1-6.
139. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1212-9.
140. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4216-23.
141. Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2575-81.
142. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92(7):1759-68.
143. Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2267-72.
144. Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 2001;15(Suppl. 3):11-4.
145. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639-48.
146. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3965-71.
147. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2587-95.
148. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
149. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1800-8.
150. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2722-30.
151. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3434-7.
152. Theriault RL, Hortobagyi GN. The evolving role of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2001;28(3):284-90.
153. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD001768.

APONTAMENTOS





RECOMENDAÇÕES NACIONAIS
PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO **CANCRO DA MAMA**

