



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Tratamento do Cancro da Mama Metastático com
Receptores Hormonais positivos e HER-2 positivo
Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º
028/2012**

Catarina Isabel Carvalho Cabral

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca-Moutinho

Covilhã, Maio de 2014

Dedicatória

Ao meu amado namorado, Terry Carreiro Lima, o meu porto seguro, “my partner in crime”. Após mais de sete anos juntos, e de tanto me aturares, revelas-te sempre uma pessoa paciente, linda e confiante no nosso amor. Durante estes sete anos de curso, foste, e és, a pessoa em quem mais confio, e com a qual quero partilhar o resto da minha vida. A ti, queria dedicar o mundo. Mas enquanto for “pequenina”, sabes que o meu amor por ti é infinito, sem limites. Amo-te, Terry. Mais que ontem e menos que amanhã.

Agradecimentos

Ao meu namorado, Terry Lima. Embora te dedique esta dissertação, mereces o meu mais profundo agradecimento. Sem ti, nada disto era possível.

Aos meus pais, irmã e irmão. Sei que sete anos na faculdade foram um longo e duro percurso para manter. Obrigada por todo o apoio e compreensão.

Aos meus amigos e colegas. Pelos momentos bem passados, as gargalhadas verdadeiras e muita tontice junta.

Ao meu orientador, Professor Doutor José Alberto Fonseca-Moutinho. Pelo apoio, paciência e rapidez nas respostas a dúvidas e revisões.

Aos Metallica. As vossas músicas deixaram-me sempre motivada a continuar a trabalhar. Para não falar da diversão que é ouvi-los!

O meu sincero obrigado.

Resumo

O cancro da mama representa a neoplasia com maior incidência no sexo feminino a nível mundial. Apresenta características heterogéneas, constituindo vários subtipos: receptores de estrogénio positivos/luminal-like A e B, basal-like, HER-2 positivo e o normal breast-like. As características dos marcadores moleculares do cancro da mama são o auxílio fundamental para a diferenciação entre os vários subtipos moleculares. Esses marcadores são os receptores de estrogénio e progesterona, o receptor HER-2, o antigénio Ki67, o gene TP53 e os genes de susceptibilidade do cancro da mama (BRCA1 e BRCA2). O cancro da mama metastizado (estadio IV) define-se pela invasão do tumor para territórios para além da mama, parede torácica e gânglios linfáticos regionais. A terapêutica desta entidade é sempre controversa. A Direcção Geral da Saúde publicou a norma 028/2012 com o intuito de fornecer normas de orientação para os profissionais de saúde nos melhores esquemas terapêuticos. Com receptores hormonais positivos e HER-2 positivo, a terapêutica endócrina, a quimioterapia e a terapêutica biológica são os esquemas a preferir. Com o intuito da melhor compreensão da norma portuguesa, foram avaliadas várias recomendações internacionais para comparação. A análise detalhada dessas recomendações revelou que as melhores combinações de terapêuticas são a terapêutica endócrina, consoante o status hormonal, com tamoxifeno e inibidores da aromatase, em combinação com a terapêutica biológica, com trastuzumab ou lapatinib, nos casos em que a quimioterapia não se encontra indicada. Aquando da indicação para a quimioterapia, esta deve ser combinada com a terapêutica biológica. Os melhores esquemas de quimioterapia contêm taxanos após a progressão com antraciclina, e a monoterapia em sequência é preferencial. A combinação de agentes citotóxicos fica indicada nos casos de progressão em monoterapia e doença rapidamente progressiva e ameaçadora à vida, combinando-se taxanos e antraciclina com agentes como a ciclofosfamida, fluoracilo, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, entre outros. Os bifosfonatos e a radioterapia encontram-se reservados para as metástases ósseas e a radioterapia holocraneana e a radiocirurgia esterotáxica para as metástases cerebrais. Encontram-se similaridades entre a norma portuguesa e as recomendações internacionais. No entanto, existem discrepâncias principalmente nas recomendações sobre quimioterapia e terapêutica biológica. Vários agentes são sugeridos pela norma portuguesa, mas esta não apresenta esquemas definidos que poderiam ser os mais apropriados para este subtipo, revelando a insuficiência desta norma. Sugere-se a readaptação dos algoritmos adequados a cada subtipo molecular de cancro da mama metastático.

Palavras-chave

Cancro da mama metastático; RE, RP; HER-2; tratamento.

Abstract

Breast cancer is the highest incidence cancer in females worldwide. It presents with heterogeneous characteristics, constituting several subtypes: positive estrogen receptors/luminal-like A and B, basal-like, HER2-positive and normal breast-like. The features of molecular markers of breast cancer are fundamental for the aid on distinction between the various molecular subtypes. These markers are estrogen and progesterone receptors, HER-2 receptor, the Ki-67 antigen, TP53 gene and the susceptibility genes in breast cancer (BRCA1 and BRCA2). Metastatic breast cancer (stage IV) is defined by invasion of the tumor to areas other than the breast, chest wall and regional lymph nodes. The treatment of this entity is always controversial. The Direcção Geral da Saúde published the guideline 028/2012 in order to provide appropriate guidance to health professionals on the best regimens. In the cases of hormone receptor-positive and HER2-positive, endocrine therapy, chemotherapy and biological therapy are the schemes to prefer. With the aim of better understanding the Portuguese guideline, several international recommendations have been evaluated for comparison. Detailed analysis of these recommendations showed that the best combination therapies are endocrine therapy, depending on the hormonal status, with tamoxifen and aromatase inhibitors, in combination with biological therapy, such as trastuzumab or lapatinib, when chemotherapy is not indicated. When there is indication for chemotherapy, it should be combined with biological therapy. The best chemotherapy regimens are the ones containing taxanes, after progression with anthracyclines, and sequential monotherapy is preferred. The combination of cytotoxic agents is indicated in cases of progression on monotherapy and rapidly progressive, life-threatening disease by combining taxanes and anthracyclines with agents such as cyclophosphamide, fluorouracil, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, among others. Bisphosphonates and radiotherapy are reserved for bone metastases and whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery for brain metastases. There are similarities between the Portuguese guideline and the international recommendations. However, discrepancies exist mainly in the recommendations on chemotherapy and biological therapy. Several agents are suggested by the Portuguese guideline, but there are no defined schemes that might be most appropriate for this subtype, revealing the insufficiency of this guideline. Appropriate adjustment of the algorithms for each molecular subtype of metastatic breast cancer is suggested.

Keywords

Metastatic breast cancer; ER; PR; HER-2; treatment.

Índice

| | |
|---|------|
| Dedicatória..... | ii |
| Agradecimentos | iii |
| Resumo | iv |
| Palavras-chave | v |
| Abstract..... | vi |
| Keywords | vii |
| Índice | viii |
| Lista de Figuras..... | xi |
| Lista de Tabelas..... | xii |
| Lista de Acrónimos..... | xiii |
| 1. A mama: conceitos básicos..... | 1 |
| 1.1. Morfologia mamária | 1 |
| 1.2. Vasos Sanguíneos..... | 1 |
| 1.3. Drenagem linfática | 2 |
| 1.3.1. Vasos linfáticos | 2 |
| 1.3.2. Gânglios linfáticos axilares | 2 |
| 1.3.3. Gânglios linfáticos mamários internos..... | 2 |
| 2. O cancro da mama | 4 |
| 2.1. Marcadores moleculares no cancro da mama | 5 |
| 2.1.1. TP53 | 5 |
| 2.1.2. HER-2 | 6 |
| 2.1.3. Os Receptores de Estrogénio e Progesterona | 6 |
| 2.1.4. Antígeno Ki67 | 7 |
| 2.1.5. Genes de susceptibilidade do cancro da mama (BRCA1 e BRCA2)..... | 8 |
| 2.2. Subtipos de cancro da mama | 8 |
| 2.2.1. Cancro da mama com RE positivos..... | 9 |
| 2.2.2. Basal-like | 10 |
| 2.2.3. HER-2 +..... | 11 |
| 3. O cancro da mama metastizado..... | 13 |
| 3.1. Mecanismo de metastização | 13 |
| 3.2. O cancro da mama metastizado com receptores hormonais positivos e HER-2 positivo | 14 |
| 4. Terapêutica do cancro da mama metastizado..... | 16 |
| 4.1. Análise detalhada das recomendações internacionais | 16 |
| 4.1.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | 16 |
| 4.1.1.1. Terapêutica Sistémica | 17 |
| 4.1.1.1.1. Terapêutica Endócrina | 17 |
| 4.1.1.1.2. Quimioterapia..... | 18 |

| | |
|--|----|
| 4.1.1.1.3. Terapêutica Biológica..... | 19 |
| 4.1.1.1.4. Metástases Ósseas | 19 |
| 4.1.1.1.5. Metástases Cerebrais | 19 |
| 4.1.2. UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer ... | 20 |
| 4.1.2.1. Terapêutica Endócrina | 20 |
| 4.1.2.2. Combinação de Terapêutica Endócrina e Terapêutica Biológica | 21 |
| 4.1.2.3. Quimioterapia | 21 |
| 4.1.2.4. Terapêutica Biológica..... | 22 |
| 4.1.2.5. Metástases Ósseas | 22 |
| 4.1.2.6. Metástases Cerebrais..... | 23 |
| 4.1.3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | 23 |
| 4.1.3.1. Terapêutica Endócrina | 23 |
| 4.1.3.2. Quimioterapia | 24 |
| 4.1.3.3. Terapêutica Biológica em combinação com Quimioterapia | 25 |
| 4.1.3.4. Metástases Ósseas | 25 |
| 4.1.3.5. Cirurgia | 26 |
| 4.1.4. Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up | 26 |
| 4.1.4.1. Terapêutica Endócrina | 28 |
| 4.1.4.2. Quimioterapia | 29 |
| 4.1.4.3. Terapêutica Biológica | 30 |
| 4.1.5. National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC) | 31 |
| 4.1.5.1. Recommendations for use of Endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer | 31 |
| 4.1.5.2. Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer | 32 |
| 4.1.5.3. Recommendations for the use of Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER-2 positive breast cancer | 33 |
| 4.1.5.4. Recommendations for use of bisphosphonates for advanced breast cancer | 34 |
| 4.1.6. Norma n.º 028/2012 da Direcção Geral da Saúde - Tratamento do Cancro da Mama Metastático..... | 35 |
| 4.1.6.1. Terapêutica Endócrina | 36 |
| 4.1.6.2. Quimioterapia | 36 |
| 4.1.6.3. Terapêutica Biológica | 37 |
| 4.1.6.4. Metástases Ósseas | 37 |
| 4.1.6.5. Metástases Cerebrais..... | 37 |
| 4.1.6.6. Cirurgia | 37 |
| 5. Discussão | 38 |
| 6. Conclusão | 44 |

Tratamento do Cancro da Mama Metastático com Receptores Hormonais positivos e HER-2
positivo: Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º 028/2012

| | |
|------------------------------------|----|
| 7. Referências Bibliográficas..... | 46 |
| 8. Anexos | 53 |

Lista de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1.1. Drenagem linfática da mama, mostrando os grupos e níveis dos gânglios linfáticos | 3 |
| Figura 4.1. Abordagem do cancro da mama avançado responsivo a terapêutica endócrina | 29 |

Lista de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 4.1. Factores a considerar durante a avaliação do risco e decisão terapêutica no cancro da mama metastático | 27 |
| Tabela 4.2. Agentes/esquemas de quimioterapia para cancro da mama metastático | 30 |

Lista de Acrónimos

| | |
|---------------|--|
| ABC1 | 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AT | Doxorrubicina e paclitaxel |
| cADN | Ácido desoxirribonucleico complementar |
| CAF | Doxorrubicina, ciclofosfamida e fluoracilo |
| CDI | Carcinoma ductal infiltrativo |
| CDIS | Carcinoma ductal <i>in situ</i> |
| CLIS | Carcinoma lobular <i>in situ</i> |
| CM | Cancro da mama |
| CMA | Cancro da mama avançado |
| CMF | Ciclofosfamida, metotrexato e fluoracilo |
| CMM | Cancro da mama metastático |
| CMM RH+/HER-2 | Cancro da mama metastático com receptores hormonais positivos e factor de crescimento epidérmico humano 2 positivo |
| CMTN | Cancro da mama triplo-negativo |
| DGS | Direcção Geral da Saúde |
| EGFR | Receptor do factor de crescimento epidérmico |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EV | Endovenosa |
| FEC | Epirrubicina, ciclofosfamida e fluoracilo |
| FISH | Hibridização <i>in situ</i> por fluorescência |
| FSH | Hormona estimuladora de folículos |
| HER-2 | Factor de crescimento epidérmico humano 2 |
| IA | Inibidor da aromatase |
| IHC | Imunohistoquímica |
| IMC | Índice de massa corporal |
| LH | Hormona luteinizante |
| LH-RH | Hormona libertadora da hormona luteinizante |
| MC | Metástases cerebrais |
| MEC | Matriz extracelular |
| MMP | Metaloproteinases |
| MO | Metástases ósseas |
| NBOCC | National Breast and Ovarian Cancer Centre |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OS | Overall Survival |
| PFS | Progression-Free Survival |

Tratamento do Cancro da Mama Metastático com Receptores Hormonais positivos e HER-2 positivo: Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º 028/2012

| | |
|------|--|
| QT | Quimioterapia |
| TB | Terapêutica Biológica |
| TDM1 | Ado-trastuzumab Emtansine |
| TE | Terapêutica Endócrina |
| THS | Terapia Hormonal de Substituição |
| TP53 | Tumor Protein 53 |
| TTP | Time to Progression |
| RE | Receptor de Estrogénio |
| RH | Receptores Hormonais |
| RP | Receptor de Progesterona |
| RTHC | Radioterapia Holocraneana |
| SERM | Moduladores Selectivos dos Receptores de Estrogénios |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| SER | Supressores dos Receptores de Estrogénio |

1. A mama: conceitos básicos

1.1. Morfologia mamária

A mama adulta situa-se entre a segunda e sexta costelas no eixo vertical, e entre o bordo esternal e a linha média axilar no eixo horizontal. Em média, a mama mede 10 a 12 cm de diâmetro e 5 a 7 cm de espessura. O tecido mamário projecta-se até à axila ⁽¹⁾, traduzindo-se no Apêndice Axilar de Spence, o qual se estende superior e lateralmente em direcção à axila, perfurando a fáscia axilar profunda, entrando na axila e terminando em aposição directa com os vasos e gânglios linfáticos axilares, vasos sanguíneos e nervos axilares ⁽²⁾.

Os contornos e formas das mamas variam entre os diferentes indivíduos, mas em geral apresentam uma forma semelhante a uma cúpula, com uma configuração cónica na mulher nulípara e um contorno pendular na mulher múltipara. É constituída por três grandes estruturas: pele, tecido subcutâneo e tecido mamário. Este último compreende o parênquima e o estroma da mama ⁽¹⁾.

A pele da mama é fina e contém folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas écrinas. O mamilo, localizado sobre o quarto espaço intercostal nas mamas não-pendulares, é constituído por uma abundante rede de terminações nervosas sensoriais, como também por glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas apócrinas. Não é constituído por folículos pilosos. A aréola mede cerca de 2 a 6 cm de diâmetro, e caracteriza-se por ser uma zona pigmentada circular, cuja cor varia de rosa pálido a castanho-escuro, dependendo da idade, paridade e pigmentação cutânea individual. Localizados perto da periferia da aréola encontram-se os tubérculos de Morgagni, definidos como elevações formadas por aberturas dos ductos das glândulas de Montgomery ⁽¹⁾.

1.2. Vasos sanguíneos

Os quadrantes internos das mamas são vascularizados pelos ramos perfurantes da artéria torácica interna, atravessando os 2º, 3º e 4º espaço intercostal, como também por pequenos ramos das artérias intercostais anteriores. Lateralmente, a mama é suprida pelo ramo peitoral da artéria axilar e, juntamente, pelo ramo mamário externo da artéria torácica lateral. À medida que entram na mama, as artérias dividem-se em múltiplos ramos que tendem a arborizar, principalmente na região supra-areolar, irrigando a metade superior da mama quase duas vezes mais que a metade inferior ⁽²⁾.

A circulação venosa é realizada por ramos tributários da veia cava superior - as veias axilares e torácica interna. As veias intercostais e ázigos ramificam-se, dando ramos que contribuem para a vascularização venosa da mama. A mama é também vascularizada pelo plexo anastomótico subareolar, o qual é rico em veias mamárias superficiais. O fluxo venoso é maior nos quadrantes superiores do que nos inferiores ⁽²⁾.

1.3. Drenagem Linfática

1.3.1. Vasos linfáticos

A drenagem linfática da mama é de extrema importância para a metastização do CM. O plexo subepitelial dos gânglios linfáticos da mama é confluyente com os gânglios subepiteliais sobre a superfície corporal. Estes vasos linfáticos comunicam com os vasos linfáticos subdérmicos e anastomosam com o plexo subareolar de Sappey. O plexo subareolar recebe vasos linfáticos do mamilo e da aréola. A linfa flui numa direcção única do plexo superficial para o profundo a partir do plexo subareolar, através dos vasos linfáticos dos ductos lactíferos, até aos plexos perilobular e profundo subcutâneo. Os vasos linfáticos periductais situam-se na região externa da camada mioepitelial da membrana do ducto. O fluxo dos vasos linfáticos subcutâneos profundos e intramamários move-se de uma maneira centrífuga em direcção aos gânglios linfáticos axilares e internos mamários ⁽¹⁾.

1.3.2. Gânglios linfáticos axilares

Os gânglios linfáticos axilares podem ser agrupados em apicais e subclaviculares, situando-se internamente ao músculo pequeno peitoral e aos gânglios linfáticos da veia axilar, agrupados ao longo da veia axilar desde o músculo pequeno peitoral até ao limite lateral da axila. Os gânglios axilares são também constituídos pelos gânglios interpectorais, os quais se encontram entre os músculos grande peitoral e pequeno peitoral. Os gânglios ao longo dos vasos subescapulares compreendem o grupo escapular de gânglios linfáticos. Entre o bordo lateral do grande e pequeno peitoral encontram-se os gânglios linfáticos centrais. Identificam-se outros grupos de gânglios, tais como os mamários externos sobre o apêndice axilar; os intramamários, os quais são encontrados em 28% das mamas; e os gânglios paramamários, localizados no tecido adiposo subcutâneo sobre o quadrante externo superior da mama ⁽¹⁾.

Um método alternativo de delinear a invasão metastática do tumor é a partir da divisão dos gânglios linfáticos em níveis arbitrários. Assim, os gânglios do nível I situam-se lateralmente ao bordo lateral do pequeno peitoral, o nível II situa-se posteriormente ao pequeno peitoral e o nível III localiza-se internamente ao bordo interno do músculo pequeno peitoral ⁽¹⁾.

1.3.3. Gânglios linfáticos mamários internos

Os gânglios mamários internos localizam-se nos espaços intercostais da região paraesternal. Localizam-se junto aos vasos mamários internos no tecido adiposo extrapleural e distribuem-se nos espaços intercostais. A partir do segundo espaço intercostal, os gânglios mamários internos encontram-se separados da pleura por uma fina fásia no mesmo plano do músculo torácico transverso. O número de gânglios na cadeia mamária interna varia ⁽¹⁾.

Na presença de metástases ganglionares, a obstrução das vias fisiológicas do fluxo linfático ocorre, e vias alternativas tornam-se importantes. Essas vias alternativas foram descritas como drenagem profunda e subesternal para a cadeia mamária interna contralateral.

Acontece também drenagem pré-esternal superficial, lateral intercostal e mediastínica, como também invasão através dos músculos rectos abdominais para os plexos subdiafragmáticos e subperitoneais. A última via alternativa descrita permite a invasão do tumor para o fígado, como também para os gânglios linfáticos retroperitoneais ⁽¹⁾.

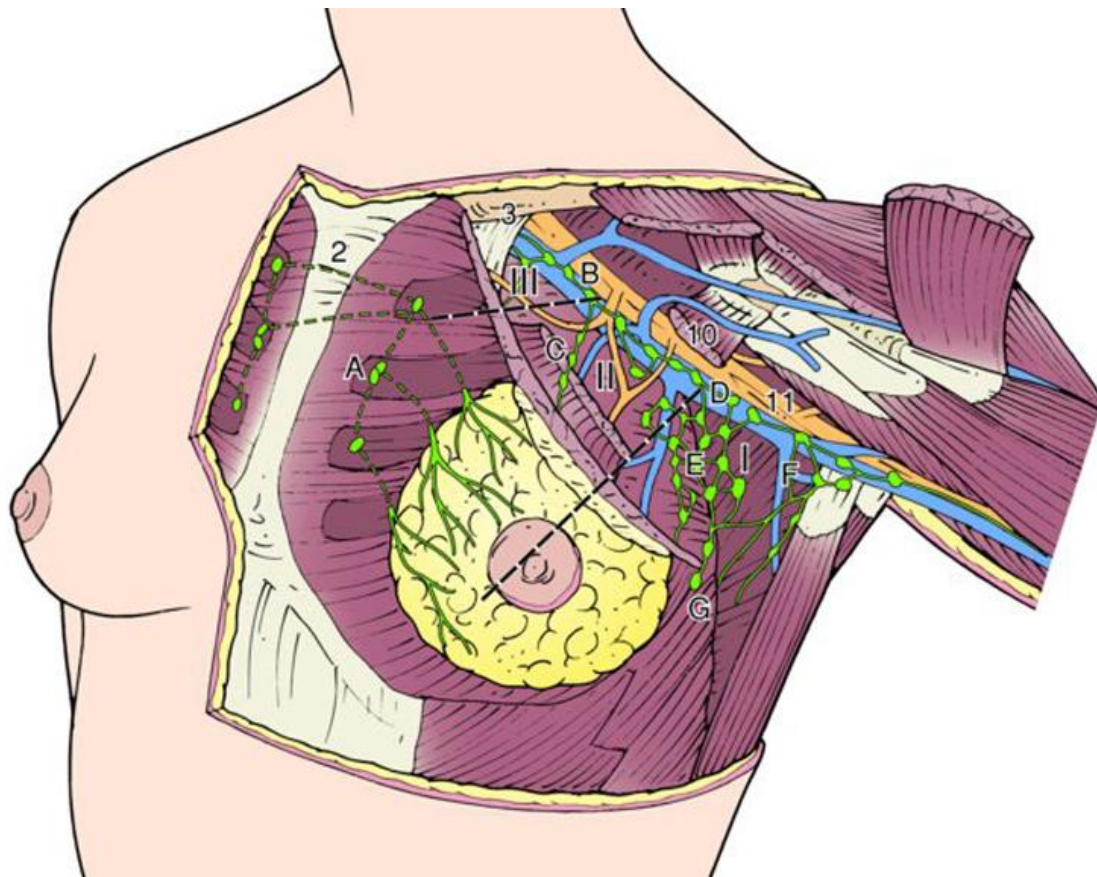


Figura 1.1. Drenagem linfática da mama, mostrando os grupos e níveis dos gânglios linfáticos. 1. Artéria e veia mamária interna; 2. Drenagem sub-esternal para a cadeia linfática mamária interna; 3. Músculo subclávio e ligamento de Halsted; 4. Nervo peitoral externo; 5. Ramo peitoral da veia toracoacromial; 6. Músculo pequeno peitoral; 7. Músculo grande peitoral; 8. Veia torácica externa; 9. Nervo peitoral interno; 10. Músculo pequeno peitoral; 11. Nervo mediano; 12. Veia subscapular; 13. Veia toracodorsal; A. Gânglios linfáticos mamários internos; B. Gânglios linfáticos apicais; C. Gânglios linfáticos interpeitorais (Rotter); D. Gânglios linfáticos da veia axilar; E. Gânglios linfáticos centrais; F. Gânglios linfáticos escapulares; G. Gânglios linfáticos mamários externos. Nível I de gânglios linfáticos: externamente ao bordo externo do músculo pequeno peitoral; Nível II de gânglios linfáticos: posteriormente ao músculo pequeno peitoral; Nível III de gânglios linfáticos: internamente ao bordo interno do músculo pequeno peitoral ⁽⁷⁹⁾.

2.0 cancro da mama

O CM é o cancro mais frequente entre o sexo feminino, estimando-se 1.38 milhões de novos casos diagnosticados em 2008, encontrando-se no segundo lugar na lista dos cancros mais frequentes. É, hoje em dia, o cancro mais comum tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, contando com uma estimativa de 690.000 novos casos estimados para cada região. As taxas de incidência variam entre 19,3/100.000 mulheres na África Oriental a 89,9/100.000 mulheres na Europa Ocidental. Estas taxas são elevadas (> 80/100.000) nas regiões desenvolvidas (com a excepção do Japão), e baixas (< 40/100.000) na maioria das regiões em desenvolvimento. A taxa de mortalidade encontra-se a níveis mais baixos (6-19/100.000), devido a uma mais favorável taxa de sobrevivência ao CM em regiões desenvolvidas. Concomitantemente, o CM torna-se o 5º cancro com mais mortes (450.000 mortes) atribuíveis a nível mundial, mas continuando a se revelar como a maior causa de morte por cancro em mulheres nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (269000 mortes) ⁽³⁾.

Os avanços significativos no diagnóstico e tratamento do CM são notórios, mas alguns problemas clínicos e científicos continuam a carecer de resolução. Problemas como a indicação para prevenção, métodos mais específicos e sensíveis para o diagnóstico, causas de progressão e recidivas tumorais, indicações para tratamento e como poderemos prever e prevenir a resistência terapêutica, são assuntos de extrema importância no tratamento do CM. No entanto, a resolução desses problemas torna-se de difícil realização devido à natureza heterogénea do CM, tanto a nível molecular e clínico. Células de origem distinta, e eventos genéticos e epigenéticos específicos de cada subtipo tumoral, são possibilidades de explicação, mas não necessariamente mútuas, para a extensa heterogeneidade intra e intertumoral no CM ⁽⁴⁾.

A etiologia exacta do CM continua desconhecida, como também os mecanismos moleculares inerentes ao seu desenvolvimento. No entanto, vários factores ambientais e hereditários parecem estar envolvidos na tumorigénese da mama. A história familiar encontra-se entre os maiores determinantes para risco de desenvolver CM, implicando-se factores hereditários. Enquanto os genes de alta penetrância, como o BRCA1, BRCA2 e o TP53 correspondem a cerca de 25% do risco para o desenvolvimento de CM, a diferente variação existente entre genes de moderada a baixa penetrância poderá explicar a maioria dos casos, cujos mecanismos de tumorigénese continuam desconhecidos. A avaliação dessas variantes poderá ser usada na identificação de indivíduos com um maior risco de desenvolvimento de CM, tornando-se esses indivíduos potenciais candidatos a medidas preventivas e a uma vigilância mais periódica e sistemática ⁽⁴⁾.

O desenvolvimento inicial do CM processa-se por eventos genéticos e epigenéticos na célula. A progressão tumoral subsequente é causa da acumulação de alterações genéticas adicionais combinadas com expansão e selecção clonal. Interações mesênquimo-epiteliais demonstram

uma importância significativa no desenvolvimento da tumorigénese mamária. As células que compõem o microambiente mamário, como as células mioepiteliais, endoteliais, fibroblastos, miofibroblastos e leucócitos, como também a MEC modulam a especificidade do tecido normal mamário, o crescimento, sobrevivência, polaridade e comportamento invasivo das células tumorais ⁽⁴⁾.

A progressão tumoral pode ser vista como uma evolução de uma grande população de indivíduos instáveis, geneticamente e epigeneticamente distintos num ambiente em constante alteração. Deste modo, a situação mais provável será que todas ou a maioria das células tumorais possuem potencial de evoluir, e que o clone dominante seja distinto em diferentes estádios da progressão tumoral, antes e depois do tratamento ⁽⁴⁾.

2.1. Marcadores moleculares no cancro da mama

A tumorigénese mamária resulta de uma série de alterações progressivas, incluindo a inactivação de genes de supressão tumoral e a activação de oncogenes. Estes últimos dois termos denotam efeitos opostos na progressão do ciclo celular, sugerindo-se que as anormalidades de crescimento das células tumorais resultam de “paragens” (supressores tumorais) e “aceleradores” (oncogenes) do ciclo celular ⁽⁵⁾.

Nas mulheres com CM, numerosos factores encontram-se relacionados e parecem influenciar a sobrevivência dos doentes. Esses marcadores moleculares merecem consideração se mutações genéticas estiverem presentes, podendo revelar utilidade numa possível terapêutica-alvo. Um oncogene é o resultado da mutação de um proto-oncogene, originário de um produto tumoral, enquanto uma mutação num gene de supressão tumoral causa a perda da função de limitação do crescimento celular. Os oncogenes encaixam-se nas categorias de factores de crescimento anormalmente activados, receptores de factores de crescimento, moléculas de sinalização intracelular e factores de transcrição nuclear. Os genes de supressão tumoral, por outro lado, encontram-se relacionados com a sua influência em proteínas necessárias ao correcto funcionamento do ciclo celular ⁽⁵⁾. Os genes mutados que podem influenciar o desenvolvimento de CM mais bem estudados são o TP53, o HER-2, os REs e RPs, o antígeno Ki67 e os BRCA1 e BRCA2.

2.1.1. TP53

A proteína p53 encontra-se envolvida em diversas vias críticas, incluindo a paragem do ciclo celular, apoptose, reparação do ADN e a senescência celular, as quais são essenciais para a normal homeostase celular e para a manutenção da integridade do genoma. Uma mutação no gene TP53, ou uma modificação pós-translacional na proteína p53, poderá alterar a sua resposta a um eventual problema celular. A arqueologia molecular de uma mutação no TP53 gera a hipótese da sua acção na etiologia e patogénese molecular do cancro em humanos. No CM, aproximadamente 30% dos doentes apresentam mutação na TP53 ⁽⁶⁾.

A expressão de mutação na proteína p53 encontra-se associada a uma alta taxa de proliferação tumoral, recidivas precoces e morte prematura nos casos sem metástases ganglionares. A frequência de mutações encontradas no gene TP53 diferencia-se entre os vários subtipos de CM, como também o tipo e as consequências dessas mutações. Estas resultam na alteração da conformação celular e a um prolongamento da meia-vida proteica, levando à acumulação nuclear de uma proteína p53 mutada. A acumulação anormal é detectada por técnicas de IHC, servindo como um indicativo indirecto de mutação no gene TP53. O resultado da mutação é um indicador de mau prognóstico para os doentes com CM, embora não exista tratamento adequado para os casos positivos ⁽⁶⁾.

2.1.2. HER-2

O HER-2 é um receptor tirosina-quinase transmembranar, pertencente à família de receptores de factores de crescimento epidérmicos. Encontra-se estruturalmente relacionado com o EGFR, codificado pelo oncogene ERBB2/HER-2, localizado no cromossoma 17q21. Este oncogene está amplificado em 20% a 30% dos CM, sendo considerado um marcador de mau prognóstico, tendo em conta que a sua expressão encontra-se associada a um fenótipo agressivo, resistência a TE, terapêuticas citotóxicas e a baixa taxa de sobrevivência ⁽⁸⁾, correlacionando-se com um intervalo livre sem doença e uma sobrevivência mais curtos ⁽⁵⁾.

Durante a sinalização celular, a homodimerização ou a heterodimerização desta família de receptores promove a activação intracelular do domínio tirosina-quinase, levando à autofosforilação dos resíduos de tirosina da membrana citoplasmática, resultando na activação de vias de sobrevivência e proliferação celular ⁽⁶⁾.

O status HER-2 do CM é rotineiramente avaliado por técnicas de IHC ou por FISH. O domínio extracelular do HER-2 pode entrar na circulação sanguínea por proteólise do receptor principal, sendo detectado em mulheres com patologia benigna da mama e CM localizado e metastático ⁽⁶⁾.

A amplificação do HER-2 e da p53 encontram-se envolvidos na progressão do CM, indicando que a co-existência da amplificação do HER-2 e a acumulação da proteína p53 representam marcadores moleculares de alta importância no CM ⁽⁵⁾.

2.1.3. Os Receptores de Estrogénio e Progesterona

Os estrogénios possuem funções essenciais na fisiologia feminina e masculina, em especial o 17 β -estradiol (E2), cujo papel é central na proliferação e diferenciação de células, através da alteração da expressão de genes-alvo em tecidos ⁽⁵⁾.

Nas glândulas mamárias, os REs são encontradas nas células epiteliais (ductais e lobulares), como também nas células do estroma. Na mama, os REs estão associados a um papel duplo na proliferação e diferenciação. O E2 liga-se a factores de transcrição pertencentes a esta superfamília de receptores nucleares, de modo a mediar o seu efeito. Esses receptores nucleares definem-se como proteínas codificadas por oito exões de dois genes em cromossomas diferentes ⁽⁵⁾.

O RE é um factor de transcrição nuclear. Após a sua ligação ao estrogénio, este receptor sofre fosforilação, sendo a sua conformação proteica modificada. De seguida, o RE sofre dimerização com outro receptor, e este por sua vez recruta proteínas co-reguladoras. O complexo receptor liga-se a genes-alvo especificamente responsivos ao estrogénio. Existem dois tipos de RE: alfa (α) e beta (β). O RE α é o mais importante. Quando o RE α se encontra ligado ao estrogénio, este activa genes de transcrição específicos, inibindo a transcrição de outros. Alguns dos genes induzidos codificam proteínas importantes para o crescimento e sobrevivência das células tumorais, havendo terapêuticas designadas a bloquear essa mesma via ⁽¹⁾.

Os REs e os RPs são as entidades mais bem estudadas, com um valioso contributo para a classificação dos CM. Postula-se que os diferentes factores de risco associados ao CM, encontram-se intimamente relacionados com tumores RE e RP positivos, podendo envolver mecanismos relacionados com a exposição a estrogénios e progesterona, enquanto os CM RE e RP negativos são independentes da exposição a essas hormonas ⁽⁶⁾.

A expressão do RE β é de menor significância nos tumores, comparado com o tecido mamário saudável, em relação ao RE α . O RE α é um marcador de prognóstico bem estabelecido na fisiopatologia do CM, representando o factor preditivo primário para a TE nos CM. Na clínica, factores como os RE α , os RPs e o possível envolvimento dos gânglios linfáticos são os factores preditivos de resposta à TE ⁽⁵⁾.

2.1.4. Antígeno Ki67

O antígeno Ki67, descrito pela primeira vez em 1983, é uma proteína nuclear não-histona lábil, directamente ligada ao ciclo celular, expressa em células em proliferação, mas não em células em quiescência. A contagem deste antígeno é realizada por secções histológicas por técnicas de IHC, e é definida como a percentagem de células tumorais invasivas coradas. Estudos demonstraram uma forte correlação entre a fase S do ciclo celular e o Ki67, verificando-se que a avaliação quantitativa deste antígeno oferece uma estimativa precisa do índice de proliferação celular. De acordo com o Consenso de St. Gallen de 2011, o índice de proliferação celular é considerado baixo ou negativo quando se detectam 14% ou menos núcleos corados, sendo positivo acima do limiar dos 14% ⁽⁶⁾.

A expressão do Ki67 nos gânglios linfáticos axilares, mas não no tecido mamário, encontra-se significativamente associada a uma baixa taxa de sobrevivência. Assim, doentes com metástases ganglionares poderão requerer uma terapêutica mais agressiva e uma atenta monitorização ⁽⁶⁾.

2.1.5. Genes de Susceptibilidade do Cancro da Mama (BRCA1 e BRCA2)

Aproximadamente 80% dos casos de CM familiar encontram-se associados a um dos genes de susceptibilidade do CM: BRCA1 e BRCA2. As proteínas BRCA representam papéis cruciais em diferentes processos celulares, incluindo a activação e regulação da transcrição, reparação do ADN, proliferação celular e a sua diferenciação ⁽⁶⁾.

Para além do CM, estes genes estão aliados a um alto risco de cancro do ovário, próstata e pâncreas. No entanto, não obstante à sua conexão com a predisposição hereditária, mutações nestes genes nos casos de CM esporádicos são muito raras ⁽⁶⁾.

Perfis de história familiar servem como factor preditivo para uma possível mutação no BRCA1 ou BRCA2. Nos casos de parentes de primeiro grau com cancro do ovário ou da mama, juntamente com idade <45 anos ao diagnóstico ⁽¹⁾, ocorrência bilateral e um número significativo de parentes afectados, existe a possibilidade de mutação. Estes factores preditivos são úteis para um eventual aconselhamento e testes genéticos para identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes de alto risco. Do leque de medidas preventivas para o CM, a vigilância mais efectiva, cirurgia profilática e/ou a quimioprevenção, são as de maior sucesso. A mastectomia bilateral reduz em 90% o risco em mulheres portadoras desta mutação ⁽⁶⁾.

Em contraste com os CM esporádicos, os que se desenvolvem a partir de mutações no BRCA1 são, mas não exclusivamente, RE negativos, como também HER-2 negativo, expressando maioritariamente citoqueratinas basais. Análises de expressão genética revelam uma “down-regulation” dos genes de RE e uma “up-regulation” de genes associados à proliferação e de citoqueratinas basais. ⁽¹⁾.

Os casos de CM associados a mutações no BRCA2 apresentam características mais similares aos casos de CM esporádicos. Um estudo recente sugeriu que estes tumores encontram-se mais associados a RE positivo e que, menos provavelmente, expressam a proteína HER-2, comparado com casos de CM esporádico. Assim, estes tumores tendem a ser uma forma luminal de alto nível proliferativo ⁽¹⁾.

2.2. Subtipos de cancro da mama

O CM constitui um grupo heterógeno de lesões que se diferenciam consoante a sua apresentação clínica, características radiográficas, anatomo-patológicas e potencial biológico ⁽¹⁾. De modo a organizar e a facilitar a compreensão dessa heterogeneidade, criaram-se sistemas de classificação. Esses sistemas têm-se alterado e desenvolvido ao longo de várias décadas, sendo usados como uma ferramenta importante no tratamento e no prognóstico do CM ⁽⁷⁾.

O CM pode ser classificado em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. O carcinoma *in situ* pode ser subclassificado em carcinoma *in situ* ductal ou lobular. Os padrões de crescimento e características citológicas formam a base de distinção entre os dois subtipos. O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é consideravelmente mais comum que o carcinoma lobular *in situ* (CLIS),

englobando um grupo heterógeno de tumores. O CDIS é também subclassificado, consoante as características arquitectónicas do tumor do qual se origina, em cinco subtipos: comedo, cribiforme, micropapilar, papilar e sólido ⁽⁷⁾.

Os carcinomas invasivos representam um grupo heterógeno de tumores diferenciado em subtipos histológicos. Os mais comuns incluem os carcinomas ductal infiltrativo, lobular invasivo, ductal/lobular, colóide, tubular, medular e papilar. De todos os descritos, o carcinoma ductal infiltrativo (CDI) é o mais comum, representando 70 a 80% de todas as lesões invasivas. Este subtipo é ainda subclassificado histologicamente como bem diferenciado (grau 1), moderadamente diferenciado (grau 2) ou indiferenciado (grau 3), baseado nos níveis de polimorfismo nuclear, formação glandular/tubular e índice mitótico ⁽⁷⁾.

Um dos maiores desafios para o estudo e tratamento do CM é a heterogeneidade tumoral. A classificação morfológica baseada nas características anatomo-patológicas actualmente utilizada é insuficiente para caracterizar os carcinomas de mama, uma vez que os tumores com o mesmo grau, estadió e tipo histológico podem apresentar diferentes prognósticos e respostas à terapia ⁽⁸⁾. Evidências de expressão génica por técnicas de *microarray* sugeriram a presença de múltiplos subtipos de CM. Recorrendo ao uso de *microarrays* de cADN, representando 8102 genes humanos para caracterizar os padrões de expressão genética, num grupo de 65 peças cirúrgicas de CM humano, de 42 indivíduos diferentes, demonstrou-se que a variedade fenotípica dos tumores mamários encontra-se associada a uma correspondente diversidade de expressão genética ⁽⁹⁾. Através desses testes, identificou-se quatro subtipos moleculares diferentes de CM: o RE+/luminal-like, basal-like, HER-2+ e o normal breast-like. Dados subsequentes expandiram a classificação, de modo a distinguir o luminal A e o luminal B. Estes cinco subtipos moleculares foram confirmados em novos estudos e, mais importante, os subtipos de expressão genética parecem consistentes entre tumores primários e lesões metastáticas que podem ocorrer anos depois ⁽¹⁰⁾. Estes reflectem fenótipos clínicos baseados no status dos RE e HER-2. ⁽²⁴⁾. As diferenças moleculares entre eles resultam em diferentes desfechos clínicos e respostas ao tratamento ⁽⁴⁾.

2.2.1. Cancro da mama com RE positivos

A maioria dos CM expressam receptores hormonais com núcleos corados, por técnicas de IHC, para os REs na ordem dos 75% e para os RPs na ordem dos 55% dos tumores. De notar que os RPs servem como um bom substituto para a positividade dos REs, pois a expressão dos primeiros requer REs funcionantes. A expressão RH revela implicações para padrões de recidiva e prognóstico, como também na resposta à TE. De uma forma geral, esses tumores ocorrem com maior frequência em todas as faixas etárias. Contudo, a incidência relativa dessa positividade aumenta com a idade, razão pela qual os tumores que se apresentam na idade pós-menopausa são extensamente positivos para REs ⁽²⁴⁾. Geralmente revelam-se de menores dimensões, sem metástases ganglionares, apresentando-se num estadió mais diferenciado em comparação com os tumores RE negativos ⁽²⁴⁾.

A nível molecular, o CM com REs positivos constitui os subtipos luminal A e luminal B. O primeiro apresenta uma maior probabilidade de co-expressar RE e RP, estando associado a uma melhor prognóstico quando comparado com o subtipo luminal B ⁽²⁴⁾.

Ambos os subtipos apresentam padrões de expressão do componente luminal epitelial da mama, incluindo a expressão de citoqueratinas luminais 8/18, RE e genes associados à activação dos REs. A mais proeminente distinção molecular encontra-se no facto do subtipo luminal B expressar um menor nível de genes relacionados com os REs e uma elevada expressão de genes proliferativos. O subtipo luminal B demonstra, do mesmo modo, a expressão de genes de receptores de crescimento, mas, no entanto, apenas 20% destes tumores expressam positivamente o HER-2 ⁽¹¹⁾.

O fenótipo luminal A está associado à assinatura de melhor prognóstico e responde à terapêutica com anti-estrogénios, enquanto o fenótipo luminal B está associado a pior prognóstico, estando particularmente relacionado com a recidiva tumoral, por apresentar possíveis similaridades com os tumores RE negativo ⁽⁸⁾.

Os tumores com REs positivos caracterizam-se por um aumento constante na taxa de recidiva de 2% por ano a longo-prazo. No entanto, ao longo de um período de tempo alargado, esses tumores têm menor probabilidade de recidivar ou causar a morte por CM, comparado com os outros subtipos. Assim, os tumores RH positivos caracterizam-se por um melhor prognóstico, o qual pode estar directamente relacionado com uma boa resposta à TE, revelando-se numa sobrevivência média de taxa elevada ⁽²⁴⁾.

Os CM com RE positivos possuem um comportamento clínico distinto, como também um padrão de recidiva próprio. Existe uma forte ligação entre a positividade dos REs e uma predilecção para metástases ósseas. O sistema esquelético representa o primeiro e o mais potencial órgão para a apresentação de recidiva. A proporção de mulheres que sofrem recidiva da doença com metástases ósseas, uma a duas décadas após o diagnóstico, é significativa ⁽²⁴⁾.

2.2.2. Basal-like

Entre os diferentes subtipos de CM, o basal-like é particularmente um desafio. Estes tumores representam cerca de 15% a 25% dos CDIs. Exibem características epidemiológicas distintas, fenotípicas e moleculares, com padrões próprios de recidiva e mau prognóstico. Encontram-se em escassa escala, representando, no entanto, uma mortalidade desproporcional entre os doentes com CM. A média de idade dos pacientes com CM invasivo basal-like tende a cair nas idades mais jovens, havendo estudos demonstrando um alta incidência entre mulheres pré-menopáusicas ⁽¹²⁾.

Os factores de risco associados a tumores basal-like incluem a primeira gravidez a termo a uma idade jovem (inferior a 26 anos), paridade elevada, ausência ou curta duração de amamentação, baixo número de crianças amamentadas, menarca precoce, medicação para supressão da lactação e um IMC > 25. A nível molecular, a presença de mutações no gene BRCA1 aumenta exponencialmente o risco de desenvolvimento de CM basal-like ⁽¹²⁾.

Os tumores basal-like expressam genes associados a células mioepiteliais normais da camada exterior do ducto mamário, tal como citoqueratinas de alto peso molecular, como a CK5, CK14 e CK17, juntamente com marcadores do músculo liso, como a P-caderina, caveolina 1, CD10 e $\beta 4$ integrina, não expressando HER-2. Devido à negativa expressão de HER-2, a definição “cancro da mama triplo-negativo” (CMTN) foi inicialmente proposta, sendo largamente usada. No entanto, a sobreposição do basal-like com o CMTN é incompleta, perfazendo uma discordância na ordem dos 30%. Essa sobreposição incompleta traduz-se em diferenças biológicas entre as duas definições. Os tumores CMTN representam um grupo mais heterogéneo, incluindo tumores basais e não-basais, ambos com níveis histoclínicos e moleculares diferentes. Deste modo, uma definição correcta do subtipo basal-like é a negatividade na expressão de RE, RP e HER-2, sendo positivo para as citoqueratinas CK5/6 e/ou EGFR ⁽¹²⁾.

O prognóstico do basal-like é mau em relação aos outros subtipos de CM. Estudos de expressão genética repetidamente confirmaram um intervalo livre sem metástases curto, como também um curto período de sobrevivência ⁽¹²⁾.

Os tumores basal-like, independentemente do tempo, apresentam maior probabilidade de metastização durante os primeiros 3 anos de seguimento. A metastização ocorre para as vísceras, frequentemente para o cérebro e pulmão, enquanto as metástases para o sistema esquelético e gânglios linfáticos decorrem em menor escala ⁽¹²⁾.

2.2.3. HER-2+

O oncogene HER-2 pertence à família de receptores de factores de crescimento epidérmicos. É expresso em cerca de 20% dos CM, sendo um achado com implicações importantes para o prognóstico e terapêutica. Biologicamente, a amplificação do gene HER-2 e a sua expressão na resultante proteína, encontra-se associado a um aumento na proliferação e motilidade celular, aumento na angiogénese e invasão tumoral e diminuição da apoptose ⁽²⁴⁾.

O subtipo HER-2 positivo de CM exhibe uma maior probabilidade de ser sintomático, em vez de um achado numa mamografia de rotina. Apresentam-se numa idade mais precoce, alto grau nuclear, maior probabilidade de invasão ganglionar e RH negativo, embora cerca de metade dos casos expressem RE ⁽²⁴⁾.

A conduta de acção neste subtipo de CM revolucionou-se através de terapêuticas-alvo específicas para o receptor HER-2, correspondendo a notáveis progressos nos desfechos clínicos dos doentes ⁽²⁴⁾.

De uma perspectiva molecular, a maioria dos CM HER-2 positivos pertencem ao subtipo HER-2. Contudo nem todos os CM positivos para HER-2 demonstram a amplificação dessa proteína, sendo os tumores HER-2 positivos clinicamente encontrados em todos os subtipos intrínsecos de CM ⁽²⁴⁾.

Na ausência de tratamento, a positividade para HER-2 encontra-se associada a uma taxa de sobrevivência inferior, comparado com os outros subtipos, independentemente de outros factores prognósticos, tais como a idade, invasão ganglionar, dimensões e estadio do tumor,

status RH e tratamento adjuvante. No entanto, o trastuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado, terapêutica-alvo para o HER-2, revelou prolongar o intervalo livre sem doença e a taxa de sobrevivência, tantos nos casos metastáticos, como nos casos em que é usado como terapêutica adjuvante. Entretanto, novas moléculas-alvo para o HER-2 foram desenvolvidas, fazendo com que a sobrevivência média para o CMM, se encontre acima dos dois anos.

Nos CM HER-2 positivo as recidivas loco-regionais são mais comuns em relação aos outros fenótipos de CM. Estudos demonstram, também, que este subtipo de CM apresenta uma maior probabilidade de margens positivas, aquando de cirurgia conservadora, e uma maior probabilidade de doença residual na re-excisão. A recidiva local após mastectomia deste subtipo é também significativa ⁽²⁴⁾.

Em geral, aquando de recidiva, estes tumores tendem a metastizar para as vísceras, predominantemente para o fígado e pulmões. No caso de tumores RE+/HER-2+, o comportamento destes reflecte o padrão associado à tendência de metastização dos tumores RE positivos, apresentando-se com maior probabilidade de metástases ósseas. O envolvimento do SNC nestes tumores é pouco comum numa primeira apresentação metastizada, contudo mais de 50% dos doentes apresentarão metástases no SNC durante o curso da doença, aparecendo quando a doença se encontra controlada a nível sistémico ⁽²⁴⁾.

3. O cancro da mama metastizado

O CMM (estadio IV) define-se pela invasão do tumor para territórios para além da mama, parede torácica e gânglios linfáticos regionais. A disseminação tumoral ocorre principalmente através da via linfática, mas também hematológica, e pela extensão directa através da parede torácica. Os locais mais comuns para a metastização do CM incluem o sistema esquelético, o pulmão, o fígado, os gânglios linfáticos, parede torácica e o cérebro. Contudo, estudos documentaram que a disseminação do CM poderá ocorrer para qualquer órgão no sistema ⁽¹⁾.

Seis a 10% dos doentes com CM apresentam-se ao diagnóstico com metástases. Desde o momento de detecção das metástases, a sobrevivência média destes doentes situa-se entre 18 a 24 meses, sendo o tratamento considerado paliativo ⁽¹³⁾.

As metástases à distância são a causa principal de morte entre os doentes com CM. Factores de risco clínicos e patológicos, tal como a idade, dimensões do tumor, tipo histológico e status RH e HER-2 são normalmente usados, de modo a avaliar a probabilidade de desenvolvimento de metástases ⁽¹⁴⁾. Estudos sobre associações entre os subtipos clássicos de CM e os locais mais frequentes para os quais estes metastizam foram desenvolvidos. O subtipo com RE negativo preferencialmente metastiza para tecidos conjuntivos e para vísceras, como os pulmões, fígado e cérebro, enquanto as recidivas à distância dos CM RE positivos mais frequentemente se apresentam no sistema esquelético. O subtipo HER-2 positivo exibe uma taxa crescente de metástases cerebrais ⁽¹⁵⁾. Os CM lobulares, em oposição aos ductais, revelam uma associação mais proeminente com metástases serosas para a pleura e abdómen ⁽¹⁾. A probabilidade elevada de metastização leva à prescrição de terapêutica adjuvante agressiva, a qual tem demonstrado diminuições significativas nas taxas de mortalidade ⁽¹⁴⁾.

Os sintomas do CMM encontram-se relacionados com a localização e extensão do tumor. Os sintomas mais comuns e/ou achados durante o exame físico incluem dor de origem esquelética, linfadenopatias, alterações cutâneas, tosse ou dispneia e fadiga. No entanto, a todos os achados clínicos faltam especificidade, e uma avaliação apropriada deve ser conduzida em todos os pacientes. Em alguns casos, o exame físico ou achados radiológicos demonstrarão inequivocamente evidência de CMM. Contudo, aquando de dúvidas perante o exame físico e exames de imagem efectuados, a biopsia ao tecido torna-se imperativa. A determinação ou a re-determinação do status RH e HER-2 deverá ser efectuada, no contexto de uma nova biopsia ⁽¹⁾.

3.1. Mecanismo de metastização

O mecanismo de metastização tem início quando uma célula maligna epitelial atravessa a membrana basal da célula mioepitelial, a qual encerra os ductos e os lóbulos. Embora as interacções específicas entre o CM e as células mioepiteliais durante a progressão do CM continuem pobremente esclarecidas ^(16,25), o efeito geral é claro: uma vez que as células

carcinomatosas atravessam a membrana das células mioepiteliais, o prognóstico do paciente piora ⁽²⁵⁾.

Para além do cruzamento da membrana basal da célula mioepitelial, uma célula metastática possui ainda a missão de trespassar a membrana basal proteica envolvendo a rede ductolubular mamária. Na glândula mamária, a membrana basal é principalmente composta por colagénios, lamininas e proteoglicanos, os quais são secretados pelas células mioepiteliais ⁽¹⁷⁾. Os poros formados por essas proteínas da matriz apresentam dimensões demasiado pequenas para o cruzamento de células; deste modo, as células metastáticas têm a função de clivar as fibras das proteínas de membrana, para que possam atravessar a membrana basal. As metástases completam essa missão através da expressão e secreção de proteases, tais como as MMPs -2, -9 e -14 ⁽¹⁸⁾, as quais pertencem a uma família de endopeptidases dependentes de zinco, e cuja função passa pela degradação das proteínas da MEC ⁽⁷⁸⁾. Através da degradação da membrana basal, as MMPs permitem a entrada da célula metastática no estroma mamário ⁽¹⁸⁾.

Os processos seguintes de colonização de uma metástase à distância encontram-se pouco esclarecidos. No entanto, estudos revelam que a célula metastática, após de invadir através dos ductos e lóbulos mamários, segue sinais quimiotácticos vindos da corrente sanguínea e do sistema linfático, de modo a localizar vasos sanguíneos para disseminação ⁽¹⁹⁾. Após o atingimento da vasculatura, a metástase invade a corrente sanguínea e o sistema linfático através do processo de intravasão ^(19, 20).

Estudos recentes mostraram uma ligação clínica relevante entre o número de células tumorais circulantes e a sobrevivência do paciente, embora pouco esteja esclarecido sobre a possível ligação ^(21,22,23). Células metastáticas circulantes de CM manifestam-se mais frequentemente no sistema esquelético, cérebro, pulmões e fígado, e quando uma célula metastática atinge um desses órgãos, esta sai da vasculatura através do processo de extravasão. Uma vez instalada no local de metastização, a célula altera o seu perfil celular para um modo proliferativo, permitindo-lhe colonizar o seu novo ambiente.

3.2. O cancro da mama metastizado com receptores hormonais positivos e HER-2 positivo

O CMM RH+/HER-2+ representa uma pequena percentagem de casos de CM, contabilizando-se em menos de 10% dos casos. Como referido anteriormente, tumores que expressam HER-2 caracterizam-se por um fenótipo agressivo e, excepto possíveis contra-indicações, deverão receber terapêutica-alvo anti-HER-2. Uma estratégia dupla de terapêutica-alvo poderá apresentar validade em pacientes que expressem RH e HER-2 ⁽²⁹⁾. Apesar dos avanços no tratamento de CMM com status RH positivo, a resistência à TE limita o seu sucesso. Interações entre as vias envolvendo a família de receptores de factores de crescimento epidérmicos, nomeadamente o EGFR e o HER-2, e o RE têm sido implicados na resistência à TE. Esta descoberta criou uma base lógica para a combinação da TE com agentes antagonistas

das vias do EGFR, de modo a ultrapassar a resistência à TE ⁽³⁰⁾. O esquema de QT nestes casos torna-se controverso, pois decisões de início e linhas subsequentes de tratamento devem ser individualizadas a cada caso, considerando as características da doença e do paciente e o histórico de terapêuticas prévias ⁽²⁹⁾. É inexistente um esquema de monoterapia válido que se aplique a todos os pacientes com CMM ⁽²⁹⁾, embora muitas recomendações proponham esse tipo de estratégia. Estudos revelam que a combinação de terapêuticas em QT é recomendada nos pacientes com rápida progressão clínica, metástases viscerais ameaçadoras à vida ou nos casos de necessidade de rápido controlo dos sintomas, desde que estes apresentem uma adequada função hepática e medular ⁽²⁹⁾.

4. Terapêutica do cancro da mama metastizado

Muitos desafios existem aquando da abordagem do CMM. Em oposição ao CM em estadios iniciais, para o qual existe nível 1 de evidência para a maioria das alternativas de tratamento, poucas terapêuticas-padrão para o CMM encontram-se reconhecidas, particularmente após efectuado um tratamento inicial com QT. Várias recomendações internacionais para a terapêutica adjuvante são usadas em larga escala, no entanto um consenso geral acerca da abordagem e gestão do CMM encontra-se em falta ⁽²⁷⁾.

A DGS publicou a 12 de Dezembro de 2012 a norma 028/2012, com o título de “Tratamento do Cancro da Mama Metastático”. Actualmente, a norma citada encontra-se em discussão pública, mas fornece informações regulamentadas e baseadas, principalmente, no *1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1)* ⁽²⁸⁾, o qual decorreu em Novembro de 2011 em Lisboa. As principais recomendações existentes foram organizadas por instituições como a *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* no Reino Unido (2009) ⁽³¹⁾, a *UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer*, também no Reino Unido (2011) ⁽²⁹⁾, a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* nos Estados Unidos da América (2014) ⁽³²⁾, a *European Society for Medical Oncology (ESMO)* na Europa (2010) ⁽³³⁾, e a *National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC)* na Austrália ^(34,35,36,37), não sendo a informação relativa ao tratamento mais adequado para o CMM consensual entre as várias recomendações. Todas as recomendações consideram a TE, QT e a TB. Cada uma destas opções está indicada consoante o subtipo de CM.

4.1. Análise detalhada das recomendações internacionais

4.1.1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁽³¹⁾

Em Fevereiro de 2009 a National Collaborating Center for Cancer (NCCC) desenvolveu um conjunto de recomendações com o título de “Advanced Breast Cancer: diagnosis and treatment”, com o intuito de auxiliar todas as pessoas envolvidas na actuação do cancro da CMA, incluindo pacientes, cuidadores e profissionais de saúde. É referido que este é um assunto muito abrangente, incluindo tratamentos sistémicos, complicações como o linfedema, como também o tratamento de metástases em locais específicos, como o sistema esquelético e o cérebro.

Através da apresentação de vários algoritmos baseados nas características individuais de cada tumor, a instituição oferece-nos uma perspectiva resumida das várias opções disponíveis para o tratamento e gestão do CMA, mostrando também as limitações de cada opção, com sugestões sobre a investigação futura desses assuntos.

4.1.1.1. Terapêutica sistémica

A NICE refere que aquando da escolha de um tratamento deve-se ter em consideração a qualidade de vida, os riscos de toxicidade e as probabilidades de benefício, no que concerne a melhoria de sintomas, qualidade de vida e sobrevivência. Muitos factores influenciam a escolha do tratamento adequado, e a decisão do doente sobre esse tratamento terá em conta as crenças, valores, objectivos, circunstâncias sociais/familiares e a qualidade de vida do paciente. A decisão clínica considerará a presença ou a ausência de co-morbilidades, eficácia do tratamento, estado geral do paciente, o local e a extensão da patologia, a presença ou ausência de sintomas e o ritmo de progressão. Deste modo, três categorias de terapêutica modificadora da patologia encontram-se disponíveis - a TE, a QT e a TB.

Recomendações:

- Oferecer ao doente TE como primeira linha de tratamento para a maioria dos pacientes com RE positivos;
- Oferecer QT como primeira linha para pacientes com RE positivos cuja doença seja iminente ameaçadora à vida ou que necessitem de um rápido alívio dos sintomas, devido a envolvimento visceral significativo;
- Para pacientes com RE positivos que foram tratados com QT como primeira linha, deve-se oferecer TE seguida de QT;
- Em pacientes cujo status RH já é conhecido e com recidiva, não se deverá recorrer a nova biópsia para reavaliação do status RH;
- Em pacientes cujo status HER-2 já é conhecido e com recidiva, não se deverá recorrer a nova biópsia para reavaliação do status HER-2;
- Reavaliar os status RH e HER-2 na altura da recidiva se estes não terão sido reavaliados aquando do diagnóstico inicial. Na ausência de tecido do tumor primário e, se exequível, deve-se obter biópsia de uma metástase para a avaliação dos status referidos.

4.1.1.1.1. Terapêutica endócrina

A NICE refere que os factores que necessitam de maior atenção aquando da consideração da TE incluem:

- Verificar anterior tratamento com TE (incluindo como adjuvante);
- Se o ponto anterior se verificar, averiguar qual terá sido o agente usado;
- A extensão e duração de qualquer tipo de resposta à TE;
- Status menopausa.

A NICE baseia as suas recomendações nos seguintes pontos:

- Uma mulher amenorreica por mais de um ano deverá ser considerada pós-menopáusicas, excepto nos casos de QT anterior, TE com tamoxifeno, THS ou histerectomia (sem ooforectomia bilateral), após a confirmação de uma possível

gravidez, como causa óbvia para amenorreia;

- Uma mulher que não se encaixa na definição anterior antes de iniciar QT, não deverá ser considerada pós-menopáusicas até que dois anos sem menstruação terão decorrido desde completo o tratamento;
- Se uma mulher não se encaixa na definição anterior de pós-menopausa antes de iniciar tamoxifeno, cautela deve ser exercida antes da introdução de inibidores da aromatase;
- Mulheres histerectomizadas (sem ooforectomia bilateral) ou mulheres tratadas com THS que inclua uma hemorragia mensal de privação deverão ter mais que 55 anos antes de serem consideradas menopáusicas;
- A medição da FSH, LH e os níveis de estradiol possuem relevância para a avaliação clínica.

A NICE recomenda a pacientes com CMA com RE positivos:

- Inibidor da aromatase:
 - Mulheres pós-menopausa com CMA RE positivos e sem histórico de TE;
 - Mulheres pós-menopausa com CMA RE positivos previamente tratadas com tamoxifeno.
- Tamoxifeno e ablação ovárica como tratamento de primeira linha nas mulheres pré-menopáusicas com CMA RE positivos sem histórico de tratamento prévio com tamoxifeno.
- Oferecer a ablação ovárica a mulheres pré e peri-menopáusicas que tenham sido previamente tratadas com tamoxifeno e que experienciem progressão da doença.

4.1.1.1.2. Quimioterapia

A NICE recomenda a doentes com CMA:

- Nos casos de progressão da doença, deve-se oferecer terapêutica em sequência à maioria dos pacientes com CMA que decidiram pela QT;
- Considerar o uso de QT em combinações para o tratamento de CMM para casos em que exista uma alta probabilidade de resposta, e para pessoas que compreendam e tolerarem a toxicidade adicional;
- Nos casos em que haja contra-indicações para o uso de antraciclinas (devido a alguma contra-indicação individual do paciente ou nos casos de tratamento com esta classe de fármacos, quer de modo adjuvante ou metastático), a QT sistémica deverá ser oferecida na seguinte sequência:
 - Primeira linha: docetaxel em monoterapia;
 - Segunda linha: vinorelbina ou capecitabina em monoterapia;
 - Terceira linha: capecitabina ou vinorelbina (escolher o fármaco que não terá sido usado em segunda linha);

- A gemcitabina em combinação com o paclitaxel encontra-se indicada como opção de tratamento do CMM apenas quando o docetaxel em monoterapia ou a combinação docetaxel e capecitabina se encontram também apropriados para o tratamento.

4.1.1.1.3. Terapêutica Biológica

A NICE recomenda para os casos de expressão de HER-2:

- Para pacientes que se encontrem em tratamento com trastuzumab para CMA, deve-se descontinuar esse tratamento aquando da progressão da doença sem envolvimento do SNC. Não deverá haver descontinuação do trastuzumab se a progressão da doença se registar apenas no SNC.

4.1.1.1.4. Metástases ósseas

A NICE refere que a existência de tratamentos sistémicos mais modernos significa que o paciente com CM e MO poderá viver por um período longo. A abordagem dessa situação envolve:

- Tentativa de prevenção de eventos esqueléticos;
- Controlo da dor;
- Tratamento efectivo de complicações, tais como fracturas, imobilidade, e compressão da medula espinhal.

A NICE sugere sobre o tratamento de MO:

- Considerar os bifosfonatos para pacientes recém-diagnosticados com MO, de modo a prevenir eventos relativos ao sistema esquelético e para diminuição da dor;
- A escolha de bifosfonatos para pacientes com MO deverá ser uma decisão local, levando em conta as preferências do paciente e possíveis contra-indicações;
- Utilizar radioterapia externa para pacientes com MO e algias;
- Um cirurgião ortopédico deverá avaliar todos os pacientes em risco de fractura dos ossos longos, de modo a considerar cirurgia profilática.

4.1.1.1.5. Metástases cerebrais

A NICE apoia que a maior incidência de MC desenvolve-se em mulheres cujos tumores expressam HER-2. Devido à restrição de passagem fornecida pela barreira hemato-cefálica à QT ou fármacos alvo prescritos para o tratamento de doença primária ou metastática, avanços na terapêutica sistémica poderão levar a cabo um aumento na incidência de MC. O diagnóstico de MC poderá acarretar profundos efeitos físicos e psicológicos no paciente devido a:

- Perda de independência;
- Deterioração física;
- Dificuldades na comunicação;

- Problemas de auto-imagem, como a perda do cabelo devido à radioterapia ou o ganho ponderal devido aos corticoesteróides.

Deste modo, a NICE recomenda nos casos de CM com MC:

- Oferecer a opção de cirurgia seguida de RTHC para pacientes com metástases únicas ou em pequeno número, passíveis de ressecção, nos casos de bom estado geral, como também nos casos de controlo inapropriado de outros locais metastizados;
- Oferecer RTHC a pacientes não aptos para cirurgia, excepto nos casos de mau prognóstico;
- Oferecer reabilitação activa a pacientes submetidos a cirurgia e/ou RTHC;
- Referenciar para os cuidados paliativos nos casos em que o tratamento activo das MC seja inapropriado.

4.1.2. UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer ⁽²⁹⁾

As recomendações desta instituição, desenvolvidas em 2011, têm como base científica as da NICE - *Advanced Breast Cancer: diagnosis and treatment*, publicada em 2009. Segundo esta instituição, a publicação de 2009 da NICE revela algumas limitações, pois recomendam uma estratégia de tratamento em sequência pouco flexível que, se adoptada, reduz as opções terapêuticas, limita a escolha e fornece consideração individual inadequada. Deste modo, a instituição defende que a decisão clínica no CMA não depende apenas do conhecimento da extensão e biologia da patologia e das opções farmacológicas disponíveis, dependendo também da compreensão do status funcionante, desejos e expectativas do paciente.

4.1.2.1. Terapêutica Endócrina

Recomenda-se:

- A biologia do CMM deverá ser levada em conta aquando do planeamento do tratamento. As metástases deverão ser submetidas a biopsia sempre que possível, e o status RH e HER-2 avaliado;
- Nas mulheres pré-menopáusicas com CMM, a ablação ovárica com um análogo da LH-RH, como a goserelina, ou a ooforectomia, juntamente tamoxifeno ou um IA é o recomendado;
- A TE é o tratamento preferencial na abordagem das mulheres pós-menopáusicas com RE positivos;
- O IA é o tratamento de primeira linha preferido para mulheres na pós-menopausa. Nos casos de recidiva após 12 meses da descontinuação da terapêutica adjuvante com IA, poderão recomeçar novo ciclo com IAs;
- Um IA esteróide poderá ser considerado após a exposição prévia a um IA não-esteróide;

- O tamoxifeno é recomendado após a falência de tratamento com IAs;
- O fulvestrante deve ser considerado após a resposta ao tratamento com tamoxifeno e IAs;
- Os progestativos e os estrogénios poderão ser úteis no algoritmo do tratamento nos casos responsivos à TE em sequência.

4.1.2.2. Combinação de Terapêutica Endócrina e Terapêutica Biológica

É referido que estudos revelam evidências na investigação do papel de um IA combinado com TB, como tratamento de primeira linha nos pacientes com HER-2 positivo e CMA. Dois grandes estudos ^(26,30) estudaram essa hipótese usando uma combinação de anastrozole e trastuzumab vs. anastrozole em monoterapia ⁽²⁶⁾, e a combinação de letrozole e lapatinib vs. letrozole em monoterapia ⁽³⁰⁾. Em ambos os estudos verificou-se um aumento no TTP da doença.

Deste modo, recomenda-se:

- Anastrozole ou letrozole em combinação com terapêutica anti-HER-2 poderá ser apropriada nos pacientes com status RH positivo e HER-2 positivo, que não sejam candidatos a terapêutica combinada de QT e TB.

4.1.2.3. Quimioterapia

Muitos fármacos se encontram disponíveis para QT. No entanto, e como é referido, muitos desses agentes possuem uma toxicidade substancial, sendo indicados nos casos de falência da TE e nos casos de doença agressiva, como a disfunção hepática e pulmonar causada por metástases, sendo necessário uma resposta rápida ao tratamento. Deste modo, recomenda-se:

- A QT é recomendada aquando da falência da TE e deverá ser individualizada às necessidades e desejos do paciente;
- Agentes sequenciais em monoterapia são recomendados, como a terapêutica com antraciclina, taxanos, gemcitabina, capecitabina ou vinorelbina, os quais revelam actividade anti-tumoral significativa em monoterapia;
- A terapêutica em combinação é uma opção para pacientes com progressão de doença ameaçadora à vida. Essas combinações geralmente baseiam-se em taxanos com antraciclina, gemcitabina ou capecitabina. Como estes agentes possuem toxicidades sobreponíveis, o uso de outro agente em combinação com um taxano revela uma actividade anti-tumoral altamente significativa, à custa de uma maior toxicidade.
- QT oral de primeira linha é uma opção em pacientes que recusam QT EV ou com acessos venosos limitados, como é o caso da capecitabina;

- Nova tentativa com agentes já usados de modo adjuvante anteriormente, como as antraciclínas, pelo menos até se verificar que a dose cumulativa de risco seja atingida, devido ao risco de toxicidade cardíaca. Nestes casos, o uso de antracilinas peguiladas torna-se uma opção, pois revelam menor toxicidade. No entanto, apenas deverão ser considerados os pacientes com intervalo livre de doença superior a 12 meses;
- A inclusão num estudo clínico é largamente encorajada.

4.1.2.4. Terapêutica Biológica

Refere-se que o trastuzumab aumenta a taxa de sobrevivência tanto na forma adjuvante, tanto como terapêutica de primeira linha no CMA. No caso do CMA, o tratamento com esse agente é continuado para manter a remissão, ao contrário da terapêutica adjuvante, em que este é cessado após um ano de tratamento. Existem dúvidas quanto à continuação deste fármaco após a progressão da doença. Para além do trastuzumab, o inibidor das tirosina-quinases - lapatinib - aumenta significativamente a eficácia da QT com capecitabina após a progressão da doença com trastuzumab. Para além disso, a combinação entre o trastuzumab e o lapatinib torna-se mais efectiva do que o lapatinib em monoterapia, fornecendo maior evidência para a importância da continuação da terapêutica anti-HER-2 após progressão da doença.

Deste modo, a recomenda-se:

- No caso de progressão da doença poder-se-á continuar a terapêutica com trastuzumab e a QT é alterada ou ambos os tratamentos anteriores são substituídos pela combinação entre a capecitabina e o lapatinib.

4.1.2.5. Metástases Ósseas

Como as MO são uma complicação frequente do CMA, recomenda-se:

- A radioterapia está recomendada para alívio da dor;
- Os bifosfonatos deverão ser iniciados após o diagnóstico de MO e continuados ao longo do curso clínico da doença;
- Pacientes com envolvimento dos ossos longos deverão ser avaliados por um cirurgião ortopédico;
- Uma rápida avaliação da medula espinhal deverá ser efectuada em pacientes com ou em risco de compressão da medula espinhal;
- Os corticoesteróides são o tratamento de primeira linha nos casos de compressão da medula espinhal. A cirurgia é apropriada em casos selectivos. A radioterapia poderá ter uso como terapêutica paliativa;
- O tratamento de suporte emprega um papel importante na abordagem das MO.

4.1.2.6. Metástases Cerebrais

Paradoxalmente, avanços nas terapêuticas anti-tumorais levaram a um aumento na incidência de MC, principalmente nos casos HER-2 positivo. Deste modo, recomenda-se:

- A cirurgia seguida de RTHC deverá ser oferecida aos pacientes com MC passíveis de ressecção;
- A radioterapia ou rádiocirurgia estereotáxica deverá ser considerada em pacientes com uma a três pequenas lesões;
- Nos pacientes com múltiplas MC, RTHC deverá ser oferecida;
- Suporte paliativo especializado é recomendado quando o tratamento activo não é apropriado.

4.1.3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁽³²⁾

Estas recomendações americanas, actualizadas no ano corrente, foram desenvolvidas com o intuito de especificar a abordagem do tratamento do CM, o qual inclui tratamento cirúrgico, radioterapia ou ambos, e a terapêutica sistémica com QT citotóxica, TE e TB. Apenas o tratamento do CMM RH+/HER-2+ se encontra no escopo deste trabalho, e assim abordaremos apenas essa matéria.

4.1.3.1. Terapêutica Endócrina

- TE disponível para a pré-menopausa:
 - SERMs: tamoxifeno ou toremifeno;
 - Agonistas da LH-RH: goserelina e leuprolida;
 - Ooforectomia cirúrgica ou radioterapêutica;
 - Progestinas: acetato de megestrol;
 - Androgénios: fluximesterona;
 - Estrogénios em alta dose: etinil estradiol;
 - Para pacientes após terapêutica com tamoxifeno, a supressão ou ablação ovárica em combinação com TE é apropriada;
- TE disponível para a pós-menopausa:
 - IA não-esteróides: anastrozole e letrozole;
 - IA esteróides: exemestano;
 - SERMs: tamoxifeno e toremifeno;
 - SREs: fulvestrante;
 - Progestinas: acetato de megestrol;
 - Androgénios: fluximesterona;
 - Estrogénios em alta dose: etinil estradiol;
- TE há menos de um ano:
 - Pré-menopausa: ablação ou supressão ovárica e TE;
 - Pós-menopausa: TE;

- Crise visceral: considerar QT.
- Sem TE há menos de um ano:
 - Pré-menopausa: Ablação ou supressão ovárica e TE ou SERMs
 - Pós-menopausa: IA ou SERMs ou SREs;
 - Crise visceral: Considerar QT.

4.1.3.2. Quimioterapia

- Casos refractários à TE ou associados a sintomas viscerais extensos;
- A QT em combinação geralmente resulta em maiores taxas de resposta ao tratamento e uma maior TTP, comparado com a monoterapia. No entanto, está associada a uma maior toxicidade e tem pouco benefício na sobrevivência;
- Há pouca evidência de que a QT em combinação apresenta superioridade à monoterapia;
- Agentes em monoterapia preferidos:
 - Antraciclinas:
 - Doxorrubicina;
 - Doxorrubicina lipossómica peguilada.
 - Taxanos:
 - Paclitaxel.
 - Anti-metabolitos:
 - Capecitabina;
 - Gencitabina.
 - Outros agentes:
 - Vinorelbina;
 - Eribulina.
- Agentes em monoterapia:
 - Ciclofosfamida;
 - Carboplatina;
 - Abraxano;
 - Docetaxel;
 - Cisplatina;
 - Epirubicina;
 - Ixabepilona.
- Combinações de QT:
 - CAF/FAC (ciclofosfamida/doxorubicina/fluoracilo);
 - FEC (fluoracilo/epirubicina/ciclofosfamida);
 - AC (doxorubicina/ciclofosfamida);
 - EC (epirubicina/ciclofosfamida);
 - CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluoracilo);

- DC (docetaxel/capecitabina);
- GT (gemcitabina/paclitaxel);
- GC (gemcitabina/carboplatina);
- TBV (paclitaxel/bevacizumab).

4.1.3.3. Terapêutica Biológica em combinação com Quimioterapia

- Agentes de primeira linha preferidos:
 - Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel;
 - Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel.
- Outros agentes de primeira linha:
 - Trastuzumab em monoterapia ou em combinação com:
 - Paclitaxel ± carboplatina;
 - Docetaxel;
 - Vinorelbina;
 - Capecitabina.
- Agentes preferidos após primeira exposição a trastuzumab:
 - Ado-trastuzumab emtansine (TDM1).
- Outros agentes após primeira exposição a trastuzumab:
- Lapatinib + capecitabina;
- Trastuzumab + capecitabina;
- Trastuzumab + lapatinib (se terapêutica citotóxica);
- Trastuzumab + outros agentes (evitar uso de antraciclinas, devido à cardiotoxicidade conjunta).

4.1.3.4. Metástases ósseas

- Bifosfonatos:
 - Pamidronato ou ácido zoledrónico EV em combinação com citrato de cálcio oral e suplementação de vitamina D:
 - Mulheres com MO, especialmente nos casos de lesões líticas, com esperança de vida ≥ 3 meses e se os níveis de creatinina < 3.0 mg/dl;
 - Administrados em combinação com QT ou TE;
 - O ácido zoledrónico poderá apresentar superioridade em relação ao pamidronato nas metástases líticas mamárias;
 - O seu uso está associado a menos eventos esqueléticos, menos fracturas patológicas, e menor necessidade de radioterapia e cirurgia para o tratamento da dor;
 - Servem como medida paliativa;
 - Vigiar função renal;

- Associados a osteonecrose da mandíbula.
- Denosumab:
 - Se houver indicação para os bifosfonatos, haverá possível indicação para denosumab;
 - Associado osteonecrose da mandíbula;
 - Risco diminuído de eventos renais.

4.1.3.5. Cirurgia

- Considerar após terapêutica sistémica inicial:
 - Necessidade de palição de sintomas;
 - Complicações: ulceração da pele, hemorragias, lesões pruriginosas e dor.
- Submeter paciente a cirurgia apenas se houver possibilidade de total remoção do tumor e se os outros locais metastizados não representarem um risco à vida;
- A radioterapia é uma alternativa;
- Terapêutica local para metástases à distância:
 - Cirurgia, radioterapia ou QT regional - MC, doença leptomeníngea, metástases coróides, derrame pleural, derrame pericárdico, obstrução biliar, obstrução dos uréteres, risco de fractura patológica, compressão da medula espinhal, dor óssea localizada ou dos tecidos moles.

4.1.4. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ⁽³³⁾

A ESMO elaborou em 2012 recomendações sobre o diagnóstico, avaliação e tratamento do CMM. Sobre o tratamento do CMM refere-se que a abordagem deste deverá envolver todas as especialidades apropriadas numa equipa multi/interdisciplinar, e os pacientes deverão ter a possibilidade de suporte psicossocial personalizado e intervenções relacionadas com os sintomas como rotina. A maioria dos CMM é incurável, sendo desse modo o objectivo principal do tratamento a palição, com o intuito de manter/melhorar a qualidade de vida e, se possível, prolongar a sobrevivência. Esses objectivos devem ser discutidos com o paciente, o qual deve participar activamente em todas as decisões, e as suas preferências devem sempre ser levadas em conta. A escolha do tratamento mais adequado deve ter em conta factores relacionados com a doença, como também factores relacionados com o paciente (tabela 4.1).

Tabela 4.1. Factores a considerar durante a avaliação do risco e decisão terapêutica no CMM ⁽³³⁾

| Factores relacionados com a doença | Factores relacionados com o paciente |
|---|--|
| Intervalo livre sem doença | Preferências do paciente |
| Terapêuticas prévias e resposta | Idade biológica |
| Factores biológicos (RH e HER-2) | Status menopausa |
| Número e locais metastizados | Co-morbilidades e estado geral |
| Necessidade de controlo rápido da doença/sintomas | Factores sócio-económicos e psicológicos |
| | Terapêuticas disponíveis no país do paciente |

Deste modo, recomenda-se:

- Os marcadores biológicos são importantes para decisões no tratamento, tal como os status RH e HER-2, os quais deverão ser reavaliados, pelo menos uma vez, numa lesão metastática;
- Na maioria dos pacientes, a OS depois do uso de fármacos citotóxicos em monoterapia é equivalente à QT em combinação. A escolha entre um desses dois esquemas deverá ter em conta a necessidade de uma resposta rápida, como também a qualidade de vida. Nos pacientes sem doença severa ou directamente ameaçadora à vida, a monoterapia é a opção preferida. A duração de cada regime e o seu número deverá ser talhada para cada paciente;
- Nos casos de expressão de HER-2, a incorporação precoce de fármacos anti-HER-2 está significativamente recomendada, excepto no caso de contra-indicações;
- Indicações para radioterapia paliativa:
 - MO álgicas ou risco de fractura e/ou complicações neurológicas;
 - MC: pacientes com envolvimento cerebral extenso geralmente necessitam de RTHC. Nos casos de metástase única ou em pequena quantidade, a radiocirurgia estereotáxica poderá ser usada em alternativa à ressecção cirúrgica, com resultados visíveis no controlo local e com menos efeitos secundários que a RTHC. Juntar a RTHC à cirurgia ou à radiocirurgia estereotáxica diminui o número de recidivas intracranianas, mas aumenta substancialmente os efeitos secundários, principalmente afectando a função cognitiva e é um tópico que deverá ser discutido com o paciente;
 - Massas dolorosas ou pruriginosas.
- Para apresentações limitadas, a cirurgia ou a radioterapia radical poderão ser consideradas. Estudos revelam que a remoção do tumor primário, com margens negativas, em pacientes com CMM primário, mostra benefício significativo na sobrevivência;
- Os bifosfonatos ou o denosumab deverão ser usados nos casos de MO clinicamente evidentes, de modo paliativo e para diminuição do risco de fracturas. A escolha

entre estes dois fármacos depende da disponibilidade do agente, a presença de possíveis contra-indicações (insuficiência renal) e as preferências do paciente.

4.1.4.1. Terapêutica Endócrina

A ESMO recomenda:

- Nos casos RE+/HER-2+ e sem indicação para QT, a TE deverá ser combinada com agentes anti-HER-2, como o trastuzumab e o lapatinib;
- Pacientes pré-menopáusicas:
 - Nos casos sem tratamento adjuvante prévio com tamoxifeno ou se este terá sido descontinuado há mais de 12 meses, o tamoxifeno e a ablação ovárica são a opção preferida.
- Pacientes pós-menopáusicas:
 - Nos casos de tratamento adjuvante prévio com um IA ou se este terá sido descontinuado há mais de 12 meses, um AI (anastrozole, letrozole, exemestano), são as opções preferidas;
 - Preferencialmente um IA não-esteróide deverá ser usado após progressão da doença em tratamento com um esteróide e vice-versa;
 - Deve-se ter em consideração o risco de perda óssea acelerado, sendo recomendado o uso cálcio e vitamina D como complementos;
 - O fulvestrante na dose de 500 mg a cada 4 semanas demonstrou superioridade no tratamento comparado com o anastrozole como primeira linha;
 - A segunda e seguintes linhas de tratamento poderão incluir (se não usadas previamente) o tamoxifeno, um IA esteróide ou não-esteróide, fulvestrante, progestinas (acetato de megestrol) e androgénios. Não há uma recomendação definitiva para a cascata específica de TE e, particularmente, a melhor opção após progressão da doença com um IA em primeira linha é desconhecida;
- Pacientes com evidência de resistência à TE deverão ter em conta a QT. Factores que devem ser levados em conta na decisão dessa terapêutica incluem:
 - Resposta prévia à TE e a sua duração;
 - Presença de sintomas e/ou doença rapidamente progressiva ou ameaçadora à vida;
 - Preferências do paciente;
 - Estado geral do paciente;
 - Tolerabilidade à QT.

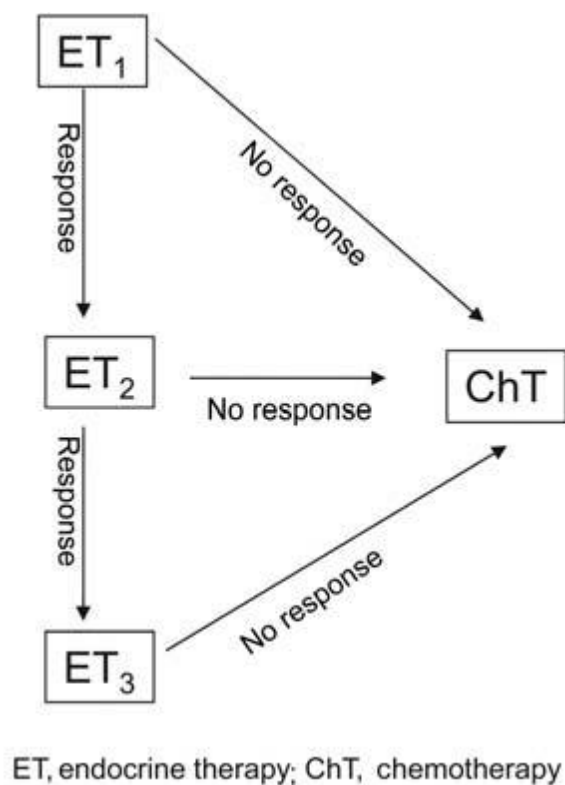


Figura 4.1. Abordagem do CMA responsivo a TE ⁽³³⁾

4.1.4.2. Quimioterapia

A ESMO recomenda:

- A selecção do melhor agente/regime deverá ser individualizado e deverá levar em conta os factores listados na tabela 4.1;
- Os regimes baseados nos taxanos definem-se como a terapêutica de primeira linha após progressão da doença com terapêutica adjuvante de antraciclinas;
- A duração e o número de regimes de QT deverão ser talhados de acordo com cada paciente;
- A continuação da QT para além da terceira linha de tratamento justificar-se-á nos pacientes com bom estado geral e resposta prévia ao tratamento com QT;
- A QT de alta dose com suporte de células estaminais não deverá ser administrada.

Tabela 4.2. Agentes/esquemas de QT para CMM ⁽³³⁾

| Agentes/regimes disponíveis para CMM | |
|--|--|
| Regimes com antraciclinas | Regimes com taxanos |
| Doxorrubicina ou epirrubicina em monoterapia (semanalmente ou de 3 em 3 semanas) | Paclitaxel em monoterapia (semanalmente) |
| Doxorrubicina/ciclofosfamida ou epirrubicina/ciclofosfamida | Docetaxel em monoterapia (de 3 em 3 semanas ou semanalmente) |
| Doxorrubicina lipossómica ± ciclofosfamida | Abraxano (nab-paclitaxel) |
| Fluoruracilo/doxorubicina/ciclofosfamida ou fluoruracilo/epirrubicina/ciclofosfamida | Antraciclina (doxorubicina ou epirrubicina)/taxano (paclitaxel ou docetaxel) |
| Novos agentes citotóxicos | Docetaxel/capecitabina |
| Eribulina | Paclitaxel/gencitabina |
| Ixabepilone (não aprovado pela EMA) | Paclitaxel/vinorelbina |
| Regimes sem antraclinas | Paclitaxel/carboplatina |
| Ciclofosfamida/metotrexato/fluoruracil (CMF) | |
| Combinações com complexos de platina (cisplatina+fluoruracilo; carboplatina+gemcitabina) | |
| Capecitabina | |
| Vinorelbina | |
| Capecitabina+vinorelbina | |
| Vinorelbina±gencitabina | |
| Ciclofosfamida oral com ou sem metotrexato (QT metronómica) | |

4.1.4.3. Terapêutica Biológica

A ESMO recomenda:

- Terapêutica anti-HER-2 (trastuzumab, lapatinib) em combinação com QT, TE ou em monoterapia deverá ser oferecida precocemente a todos os pacientes com CMM HER-2 positivo, que não apresentem contra-indicação para estas terapêuticas;
- A continuação do trastuzumab em combinação com diferentes regimes de QT, após progressão da doença, é superior em eficácia do que a QT em monoterapia;
- A continuação da terapêutica anti-HER-2 deve acontecer pelo mais tempo possível;
- O lapatinib em combinação com a capecitabina comparado com a capecitabina em monoterapia, aumenta o TTP em paciente em progressão de doença após trastuzumab, antraciclinas ou taxanos;

- A combinação de trastuzumab e lapatinib parece superior em termos de OS comparado com lapatinib em monoterapia, em pacientes em progressão de doença após antraciclinas, taxanos ou trastuzumab;
- A combinação dos agentes anti-HER-2 à TE permite o prolongamento do tempo até progressão da doença (PFS). Poderá ser uma opção viável para alguns pacientes com status RH+/HER-2+, particularmente nos casos não indicados para QT citotóxica.

4.1.5. National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC)

4.1.5.1. Recommendations for use of Endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer ⁽³⁴⁾

As recomendações australianas desenvolvidas em 2008 incluem afirmações baseadas em evidências de alto nível acerca do uso de TE nas mulheres pré-menopáusicas e pós-menopáusicas com CMA.

Recomendações para Terapêutica endócrina:

- Mulher com RH positivos e CMA a TE é recomendada em preferência à QT, excepto nos casos de doença visceral rapidamente progressiva;
- A informação sobre o tratamento deverá ser discutida com o paciente, e este deverá estar adequadamente preparado para o tratamento;
- Mulheres pré-menopáusicas:
 - O tamoxifeno combinado com um agonista da LH-RH é recomendado, em comparação com o agonista da LH-RH em monoterapia;
 - Nos casos de monoterapia com tamoxifeno, deve-se considerar a combinação com um agonista da LH-RH (goserelina) se a resposta não for óptima.
- Mulheres pós-menopáusicas:
 - Os IAs em combinação com o trastuzumab estão recomendados para o tratamento de mulheres com CMA HER-2 positivo, em comparação com os IAs em monoterapia;
 - Primeira linha de tratamento: IAs de 3ª geração são recomendados em preferência ao tamoxifeno;
 - Segunda linha de tratamento: após progressão da doença com tamoxifeno, os IAs de 3ª geração são recomendados em preferência aos aos progestativos;
 - Dose óptima, esquema e duração da administração:
 - O uso continuado de IAs de 3ª geração é recomendado até à progressão da doença ou nos casos de toxicidade inaceitável;
 - Anastrozole: 1.0mg/dia;
 - Exemestano: 25mg/dia;

- Letrozole: 2,5mg/dia.
- Existem dados insuficientes para recomendar um tipo de TE em vez de outro para mulheres que terão sofrido progressão da doença após tratamento adjuvante com IAs.

4.1.5.2. Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer ⁽³⁵⁾

As recomendações australianas desenvolvidas em 2010 incluem afirmações baseadas em evidências de alto nível acerca do uso de QT nas mulheres com CMA.

Recomendações para a quimioterapia:

- Para as mulheres com CMA existe vários fármacos quimoterápicos e/ou combinações com efeitos similares;
- Em geral:
 - A combinação de QT deverá ser considerada para mulheres com pouca ou nenhuma exposição à QT, nos casos de doença rapidamente progressiva e com poucas co-morbilidades;
 - A QT em monoterapia deverá ser considerada para mulheres com doença limitada ou indolente, casos de exposição prévia à QT ou com co-morbilidades significativas.
- Em mulheres com RH+ e doença visceral rapidamente progressiva, a QT inicial deverá ser considerada em preferência à TE inicial;
- Duração da QT:
 - A resposta do tumor ao tratamento deverá ser avaliada a cada 6 a 12 semanas (2-3 ciclos) durante a QT;
 - Se o controlo da doença é confirmado e a toxicidade é tolerável, a QT deverá ser continuada por mais 18-24 semanas (6-8 ciclos);
 - Estender a QT para além das 18-24 semanas é uma opção se a toxicidade é mínima e o objectivo é atrasar a progressão;
 - Estender a QT para além do tempo padronizado possui pouco ou nenhum efeito na OS.
- Taxanos:
 - Os taxanos em monoterapia são uma alternativa às antraciclinas como primeira linha para mulheres com CMA;
 - Um regime de QT que inclua um taxano deverá ser considerado para mulheres com doença rapidamente progressiva ou doença visceral extensa e exposição limitada prévia à QT;

- **Paclitaxel:**
 - A dose e o esquema recomendados é de 80mg/m² com uma semana de intervalo a cada 4-8 semanas, de acordo com a toxicidade e as preferências do paciente;
 - A dose recomendada para um esquema de 3 semanas é de 175mg/m² administrado durante 3 horas.
- **Docetaxel:**
 - A dose e o esquema recomendado para um esquema de 3 semanas é de 75-100mg/m².
- Anti-metabolitos:
 - Capecitabina como QT de primeira linha:
 - Capecitabina em monoterapia representa uma alternativa para mulheres intoleráveis a esquemas mais intensos.
- Anti-metabolitos e taxanos:
 - Capecitabina e docetaxel/ Gemcitabina e paclitaxel:
 - Opção para mulheres com doença rapidamente progressiva ou doença visceral extensa, bom estado geral e exposição limitada prévia à QT.

4.1.5.3. Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER-2 positive breast cancer ⁽³⁶⁾

As recomendações australianas desenvolvidas em 2007 incluem afirmações baseadas em evidências de alto nível acerca do uso de trastuzumab (Herceptin®) nas mulheres com CM HER-2 positivo.

Recomendações para o uso de trastuzumab:

- Os pacientes deverão ser informados dos potenciais efeitos adversos do trastuzumab e sobre algumas incertezas sobre possíveis efeitos a longo-prazo;
- Os pacientes submetidos a terapêutica com trastuzumab deverão ser regularmente monitorizados para possíveis efeitos secundários;
- Combinação com outras terapêuticas sistémicas:
 - Trastuzumab em combinação com paclitaxel ou docetaxel deverá ser recomendado como primeira linha de tratamento quando a QT está indicada;
 - Trastuzumab em combinação com antraciclinas não é recomendado, devido ao risco de cardiotoxicidade;
 - Trastuzumab poderá ser usado com outros agentes em monoterapia quando o tratamento com taxanos não aplica.

- Trastuzumab em monoterapia:
 - Trastuzumab poderá ser usado em monoterapia quando a combinação com terapêuticas sistémicas não é apropriada.
- Dose óptima e esquema:
 - Trastuzumab deverá ser continuado até à progressão da doença na ausência de toxicidade inaceitável;
 - Regimes recomendados:
 - Semanalmente: dose inicial de 4mg/kg seguida de 2mg/kg;
 - Três semanas: dose inicial de 8mg/kg seguida de 6mg/kg.
- Monitorização cardíaca:
 - Pacientes com disfunção cardíaca pré-existente não deverão receber tratamento com trastuzumab;
 - Os pacientes deverão ser avaliados para sinais de disfunção cardíaca antes de iniciar o tratamento e revistos clinicamente por ecocardiograma a cada 3 meses;
 - Deve-se considerar a cessação do tratamento se a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo reduz a 10% a 15% da base e abaixo do valor normal.

4.1.5.4. Recommendations for use of Bisphosphonates for advanced breast cancer ⁽³⁷⁾

As recomendações australianas desenvolvidas em 2011 incluem afirmações baseadas em evidências de alto nível acerca do uso de bifosfonatos no CMA.

Recomendações para o uso de bifosfonatos

- Para mulheres com CMA e com evidência clínica de MO (que poderão ou não estar a realizar terapêutica sistémica);
- Deverão ser considerados para reduzir:
 - Risco de eventos esqueléticos;
 - Risco de hipercalcémia;
 - Frequência de eventos esqueléticos.
- Atraso de eventos esqueléticos e diminuição da dor óssea;
- Tipo de bifosfonato de modo de administração:
 - Patologia:
 - Número e locais de metástases;
 - Presença de dor óssea;
 - Hipercalcémia.
 - Tratamento:
 - Efeitos a longo-prazo;
 - Toxicidade e abordagem;

Tratamento do Cancro da Mama Metastático com Receptores Hormonais positivos e HER-2 positivo: Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º 028/2012

- Frequência e modo de administração de outras terapêuticas anti-neoplásicas.
- Paciente:
 - Estado geral e prognóstico;
 - Função renal;
 - Acesso os serviços.
- Doses efectivas e esquema:
 - EV: ibandronato - 6mg a cada 4 semanas;
 - EV: pamidronato - 90mg a cada 3-4 semanas;
 - EV: ácido zoledrónico - 4mg a cada 3-4 semanas;
 - Oral: clodronato - 1600mg/dia;
 - Oral: ibandronato - 50mg/dia.
- Na ausência de toxicidade inaceitável, o uso de bifosfonatos para além de 2-3 anos deverá ser considerado pelo clínico e o paciente após a avaliação dos potenciais riscos.

4.1.6. Norma n.º 028/2012 da Direcção Geral da Saúde - Tratamento do Cancro da Mama Metastático ⁽³⁸⁾

A norma da DGS publicada a 28/12/2012 encontra-se de momento em discussão pública, sendo baseada principalmente no *ABC1*. Apresenta várias fundamentações, critérios e algoritmos de acção nos CMM.

Nos últimos anos tem havido importantes avanços na investigação e no tratamento de doentes com CMM, incluindo novos agentes quimioterápicos, biológicos e hormonais. Existe alguma variação da prática clínica em todo o país, assim como uma disponibilidade irregular de certos procedimentos e tratamentos de doentes com CMM.

Em contraste com o cancro da mama inicial, para o qual existe evidência científica forte para a maioria das opções terapêuticas, no CMM existe uma pobre padronização das terapêuticas, particularmente depois dos tratamentos de primeira linha.

O tratamento do CMM é complexo, e portanto, deve ser planeado e executado por equipas multidisciplinares, que englobem profissionais treinados e experientes, capazes de assegurar o tratamento integral destes doentes e obter os melhores resultados.

O tratamento de doentes com CMM deve ter em conta as suas necessidades e preferências. Deve ser garantida uma boa comunicação com os doentes, apoiada em informação baseada na evidência, que permita a tomada de decisões informadas sobre os seus tratamentos.

A biopsia de uma lesão metastática deve ser efectuada, pelo menos uma vez durante a evolução da doença, sempre que a sua localização seja facilmente acessível e sempre que o resultado possa influenciar a decisão terapêutica. Deve incluir a revisão da histologia e da biologia, incluindo RH e HER-2.

4.1.6.1. Terapêutica Endócrina

- Tratamento preferencial nos casos de CMM RH positivos, mesmo na presença de doença visceral, excepto se existir doença rapidamente progressiva, doença visceral extensa ou suspeita elevada de resistência à TE.
- Pré-menopausa:
 - Supressão/ablação ovárica associada a outro agente hormonal, de preferência o tamoxifeno ou AI.
- Pós-menopausa:
 - IA, sendo o tamoxifeno uma alternativa.
- Outros agentes que devem estar disponíveis:
 - Fulvestrante;
 - IA de outra classe farmacológica;
 - Acetato de megestrol.
 - Exemestano para os doentes que não responderam em primeira linha a um IA não-esteróide.

4.1.6.2. Quimioterapia

- Quando indicada, deve usar-se preferencialmente monoterapia em sequência;
- As associações de citostáticos devem ser utilizadas sobretudo em caso de doença rapidamente progressiva ou muito sintomática;
- Os agentes/esquemas citostáticos que devem estar disponíveis incluem:
 - Capecitabina;
 - Vinorelbina (oral e EV);
 - Paclitaxel;
 - Docetaxel;
 - Fluoracilo (bólus ou contínuo);
 - Ciclofosfamida (oral e EV);
 - Metotrexato (oral e EV);
 - Mitoxantrona;
 - Cisplatina;
 - Carboplatina;
 - Gemcitabina;
 - Epirubicina;
 - Doxorubicina;
 - Doxorubina liposómica.
- Quimioterapia e terapêutica endócrina não devem ser administradas concomitantemente.

4.1.6.3. Terapêutica Biológica

- Desde o diagnóstico de doença metastática, está indicado um agente anti-HER-2, em associação com TE, com QT ou em monoterapia, excepto se existirem contra-indicações;
- O bloqueio da via HER-2 deve ser continuado mesmo após progressão da doença;
- Agentes que devem estar disponíveis são trastuzumab e lapatinib.

4.1.6.4. Metástases ósseas

- Deve ser usado um agente específico, como um bisfosfonato;
- Para metástases ósseas associadas a dor e/ou risco de fractura e/ou risco de compressão medular é indispensável tratamento loco-regional com radioterapia e/ou cirurgia.

4.1.6.5. Metástases cerebrais

- Os tratamentos loco-regionais são indispensáveis e incluem a cirurgia e/ou radioterapia e/ou radiocirurgia;
- O uso destas terapêuticas, isoladas ou em combinação, tem que ser discutido em reunião multidisciplinar e a decisão deve incluir a avaliação do controlo da doença extracraniana.

4.1.6.6. Cirurgia

- Em doentes em estadio IV no momento do diagnóstico está indicada a remoção do tumor primário, desde que se seja possível a ressecção completa com margens negativas, com ou sem radioterapia, de acordo com indicação.

5. Discussão

Após explanação das várias recomendações internacionais e da mais recente portuguesa norma n.º 028/2012 da DGS, segue-se a comparação entre as várias opções terapêuticas propostas para o CMM RH+/HER-2+ (Anexo 6).

No que concerne à biopsia de uma lesão metastática para reavaliação do status RH e HER-2, apenas a NICE defende que este não deverá ser reavaliado, sabendo que este já terá sido avaliado no diagnóstico inicial. Com excepção da NBOCC, a qual não referenciava este assunto, todas as restantes, incluindo a DGS, apoiam a reavaliação, por biopsia de uma lesão metastática, dos status RH e HER-2. De facto, vários estudos relataram diferenças significativas entre os status RE e HER-2 do tumor primário e as metástases. Todos esses estudos retrospectivos demonstraram discordância do RE, variando entre os 14,5% e os 40%, incluindo “ganho” e “perda” da expressão do RE. A diferença de expressão do HER-2 não se revelou tão comum como o RE, situando-se entre os 0% e os 37,5% nos vários estudos realizados ⁽³⁹⁾. Várias possíveis explicações poderão existir para essa discrepância, mas a razão definitiva é desconhecida ⁽³⁹⁾. A ASCO elaborou uma recomendação em 2007 sobre o valor da determinação dos marcadores tumorais no CM. Para os RH e HER-2, a ASCO recomenda a avaliação destes dois marcadores, mostrando a sua importância na resposta às terapêuticas e prognóstico dos pacientes ⁽⁴⁰⁾.

A terapêutica dirigida ao CMM RH+ e HER-2+ é controversa, pois as várias opções de tratamento possuem a sua própria lista de características intrínsecas, as quais poderão afectar a acção das outras. Interações complexas existem entre as vias do HER-2 e dos REs. A expressão de HER-2 em células do CM é “down-regulated” pelos estrogénios. Reciprocamente, a expressão do HER-2 promove o crescimento independente de estrogénio, sendo associado com resistência ao tamoxifeno em modelos animais e em *in vitro*. Estas observações comprovam a baixa resposta dos tumores HER-2 positivos à TE ^(40,41).

Ao compararmos as várias recomendações no assunto da TE, rapidamente nos deparamos com várias similaridades nas terapêuticas propostas. Para a implementação da terapêutica correta, a determinação do status menopausa é de extrema importância, sendo este definido pela permanente cessação da menstruação, com uma profunda e permanente diminuição da síntese ovárica de estrogénios ⁽³²⁾. Os critérios para a determinação desse status incluem um dos seguintes ^(31,31):

- Ooforectomia bilateral;
- Idade \geq 60 anos;
- Idade $<$ 60 anos e amenorreia por \geq 12 meses na ausência de QT, tamoxifeno, toremifeno ou supressão ovárica e níveis de FSH e estradiol dentro dos valores menopausicos;
- Durante a toma de tamoxifeno ou toremifeno e idade $<$ 60 anos, os níveis de FSH e estradiol plasmáticos encontram-se dentro dos valores menopausicos.

Após a determinação correcta do status menopausa, a implementação da TE vai depender deste. Deste modo, todas recomendam a ablação/supressão ovárica com um agonista da LH-RH (goserelina, buserelina, leuprolida) ou através de uma ooforectomia, juntamente com terapêutica com tamoxifeno, um modelador selectivo dos REs, como 1ª linha no tratamento de mulheres em pré-menopausa. Vários estudos ^(42,43) testaram a eficácia do tamoxifeno em combinação com os agonistas da LH-RH vs. agonistas da LHRH em monoterapia. Após um seguimento médio de 6,8 anos, a análise demonstrou que as mulheres em tratamento com o agonista da LH-RH e o tamoxifeno revelaram uma resposta mais significativa (39% e 30%, respectivamente) ⁽⁴⁴⁾. No caso das mulheres na pós-menopausa os IAs são a escolha de primeira linha recomendada por todas as instituições. Os IAs de 3ª geração são a escolha preferencial, havendo vários estudos que comprovam a maior eficácia do anastrozole em comparação com o tamoxifeno ^(45,46). O letrozole, outro IA de 3ª geração, é usado como terapêutica de segunda linha após falência do anastrozole, tendo demonstrado superioridade ao tamoxifeno ⁽⁴⁷⁾. O exemestano, um IA esteróide, revela capacidades anti-tumorais após a progressão da doença em tamoxifeno, sendo também mais eficaz que o acetato de megestrol ^(48,49), sendo recomendado pela DGS após terapêutica com IAs. O fulvestrante demonstrou também eficácia semelhante aos outros agentes utilizados como segunda e terceira linhas, representando uma alternativa viável ⁽⁵⁰⁾. As várias recomendações expostas neste texto apresentam os vários fármacos disponíveis para os casos de CMM RH positivos, mas, no entanto, não revelam quais as melhores estratégias de segunda, terceira e seguintes linhas nos casos de progressão da doença.

O uso de QT nos CMM RH+/HER-2+ aplica-se apenas nos casos de doença rapidamente progressiva e ameaçadora à vida, muito sintomática e nos casos refractários à TE. Ora, todas as recomendações apresentadas resumem as indicações para quimioterapias da mesma maneira, diferenciando-se nas propostas de agentes em monoterapia e em poliquimioterapia em primeira e subsequentes linhas. Nos casos de primeiras apresentações e ausência de patologias cardíacas, devido à sua cardiotoxicidade, as antraciclina são o tratamento preferencial quando há indicação para QT. Após progressão da doença, os taxanos assumem o papel de primeira linha de tratamento, como recomendam todas as instituições, referindo uma apenas que, dependendo do paciente, e se o intervalo livre sem doença for superior a 12 meses, se poderá fazer novo ciclo com antraciclina. A partir da falência dos taxanos, as recomendações apresentam uma diferente opinião entre elas, sendo a que mais se destaca a da NICE e a DGS, as quais apenas dão valor terapêutico à capecitabina e à vinorelina. O que importa salientar nas recomendações é a diferença de propostas para a QT em segunda linha e subsequentes. A NICE e a DGS recomendam a capecitabina como segunda linha. Vários estudos recomendam o uso deste agente, após a falência com taxanos e recomendam-no nos casos com larga extensão de tratamento com QT. O resultado desses estudos foi claramente significativo, verificando-se uma taxa de doença sob controlo de 57-63%, uma TTP > 3 meses e uma OS > 12 meses ^(51,52,53). A administração oral conveniente da capecitabina, em combinação com a sua alta eficácia e o seu perfil de segurança, transformam-na num agente preferencial

para ambulatório. A capecitabina oral evita o risco de complicações associadas a agentes EV, permitindo ao paciente controlar a sua terapêutica e atingir um certo grau de independência. Estes pacientes revelam uma qualidade de vida mais significativa, revelando-se mais activos, necessitando de menos analgesia e experienciando menores efeitos secundários gastrointestinais e psicossociais ⁽⁵⁴⁾. Dos outros fármacos sugeridos após a falência dos taxanos, há que salientar a vinorelbina, gemcitabina e as combinações de QT. Em dois estudos ^(55,56) a vinorelbina revelou uma taxa de resposta de 25%, uma sobrevivência média entre os 6 a 7,6 meses e uma TTP de 3 meses, isto tudo à custa do desenvolvimento de neutropénia grau 3/4, ocorrendo em 23-58% dos pacientes. A gemcitabina, outro agente referido de forma generalizada, alvo de um estudo de fase II, não revelou nenhum caso de respostas completas ou parciais. A TTP foi de 1.9 meses, apresentando-se a sobrevivência média nos 7.8 meses. Em 18% dos pacientes, grau 3 e 4 de neutropénia foi observado ⁽⁵⁷⁾. Todos estes estudos revelam a superioridade terapêutica da capecitabina em relação à vinorelbina e gemcitabina. No entanto, estes agentes revelam bons resultados, sendo aptos para casos de progressão em capecitabina, mas à custa de mais efeitos secundários. A NCCN é a única a referir outros tipos de agentes que podem ser usados em monoterapia, como a ciclofosfamida, a cisplatina e a carboplatina. A norma da DGS também refere agentes com o fluoracilo, o metotrexato e a mitoxantrona. Todos esses agentes são usados hoje em dia em associações de QT, sendo a mais conhecida a CMF, os considerados os agentes “clássicos” desde o advento dos anti-metabolitos, como a capecitabina, que pode ser administrada a pacientes que não toleram terapêuticas mais agressivas, como as antraciclina ou os taxanos, apresentando uma OS mais alta, menos efeitos secundários e maior tolerabilidade ⁽⁵⁸⁾. Estes agentes “clássicos” podem ser considerados em casos refractários a todas as outras linhas de tratamento, sendo a combinação destes mais eficaz do que em monoterapia.

A QT em combinação deverá ser usada em casos refractários à monoterapia em sequência e nos casos muito sintomáticos. O parecer do paciente nestes casos é de extrema importância, tendo em conta a toxicidade inerente à poliquimioterapia, e nesse aspecto todas as recomendações estão de acordo. As melhores combinações para o CMM são difíceis de definir, relatando-se as envolvendo antraciclina e taxanos como as mais efectivas. Algumas das recomendações sugerem esquemas de combinações, como a ESMO e a NCCN, embora nenhuma das restantes refere quais as combinações mais usadas e mais efectivas nestes casos. A norma da DGS apenas refere que poliquimioterapia deverá ser usada nos casos muito sintomáticos e rapidamente progressivos, não sugerindo nenhum tipo de combinação, listando apenas os vários agentes disponíveis para QT. Vários estudos foram realizados ao longo dos anos comparando as combinações “clássicas” com as mais recentes. Estudos também foram realizados no âmbito da monoterapia em comparação com as combinações “clássicas”. A combinação FEC revelou-se superior à combinação de CMF, como revelou um estudo, concluindo uma TTP de 8.9 vs. 6.3 meses e uma OS 57% vs. 46%, respectivamente, revelando que o esquema de FEC promove melhor controlo da doença ⁽⁵⁹⁾. Outro estudo que comparava doxorrubicina e paclitaxel (AT) vs. doxorrubicina, fluoracilo e ciclofosfamida (CAF), conferiu à

AT uma vantagem significativa na resposta, com uma TTP de 8.3 meses vs. 6.2 meses e OS de 68% vs. 55%, sendo o tratamento bem tolerado ⁽⁶⁰⁾. Outro estudo comparando os taxanos e as antraciclina em monoterapia e em combinação com ciclofosfamida revelou que a combinação à base de taxanos é mais eficaz em relação às antraciclina, sendo a resposta similar em monoterapia (38% vs. 33%). A combinação de taxanos revelou taxas de resposta na ordem dos 57%, enquanto as antraciclina revelaram uma taxa de resposta de 46% ⁽⁶¹⁾. A análise desses estudos revela o valor significativo da poliquimioterapia contendo antraciclina e/ou taxanos, mostrando maior eficácia no tratamento do CMM. No entanto, e em casos de progressão da doença, responsiva a anterior QT e um bom estado geral do paciente, novos esquemas terapêuticos deverão ser administrados, representando as combinações “clássicas” uma alternativa devido ao anterior tratamento com taxanos e antraciclina.

A TB é utilizada nos casos de positividade para o HER-2, e todas as recomendações são explícitas quanto ao tratamento desses casos. O trastuzumab é o agente usado em primeira linha em todos os casos, podendo ser usado em combinação com a TE ou QT. No CMM RH+/HER-2+ o tratamento de primeira linha passa pela associação de TE e TB, sendo usada a combinação QT e TB nos casos de rápida progressão da doença, doença muito sintomática e ameaçadora à vida, como também nos casos refractários à TE. Um estudo comparou pacientes com HER-2 positivo em trastuzumab e sem tratamento com trastuzumab e pacientes com HER-2 negativo. Esse estudo revelou a eficácia do trastuzumab na OS, mostrando efeitos significativos no seu aumento ao fim de cinco anos de tratamento (OS após 1 ano: 86.60% vs 70.20%; OS após 5 anos: 23.40% vs. 13.20%) ⁽⁶²⁾. A associação TE e TB é referida em algumas das recomendações, sendo essa recomendada em larga escala devido aos seus efeitos positivos na PFS e TTP, como relataram vários estudos ^(26,30,63). A associação de trastuzumab com anastrozole e letrozole foram as estudadas, as quais revelaram uma PFS de 4.8 meses para a combinação com anastrozole ⁽²⁶⁾ e um TTP de 14.1 meses para o letrozole ⁽⁶³⁾. Ambos esses estudos relevaram a eficácia e a segurança da combinação do trastuzumab e um IA no CMM RH+/HER-2+. O lapatinib é outra opção viável para tratamento de casos refractários e contra-indicados para o trastuzumab. A combinação deste agente com letrozole revelou uma PFS de 8.2 meses comparado com 3.0 meses com letrozole em monoterapia ⁽³⁰⁾. A associação do lapatinib com trastuzumab representa uma alternativa para pacientes em progressão com trastuzumab ou casos refractários. Um estudo realizado comparando a eficácia do lapatinib em monoterapia vs lapatinib em combinação com trastuzumab, após progressão da doença em trastuzumab, revelou uma PFS média de 8.1 semanas vs. 12.0 semanas, respectivamente ⁽⁶⁴⁾. Este estudo representa uma nova possibilidade de esquema terapêutica, livre de QT, nos pacientes em progressão com trastuzumab. As combinações com QT estão referenciadas em algumas das recomendações, sendo a NCCN a que se destaca mais, devido à apresentação de novos agentes em TB, como o pertuzumab, e o novo agente TDM1. Aquando da associação do trastuzumab com agentes citotóxicos, é necessário ter em conta a cardiotoxicidade inerente a este agente. Deste modo, a sua associação com antraciclina, as quais também se revelam cardiotoxicas, não é recomendada, e vários estudos já comprovaram esse efeito. A

combinação de docetaxel e trastuzumab superou a terapêutica com docetaxel em monoterapia, revelando uma OS média de 31.2 meses vs. 22.7 meses e uma PFS de 11.7 meses vs. 6.1 meses, respectivamente ⁽⁶⁵⁾. A associação com paclitaxel é também uma alternativa, revelando um estudo que a taxa de resposta foi de 67% nos pacientes que expressam o HER-2, mostrando a eficácia da combinação ⁽⁶⁶⁾. A associação entre vários agentes de TB e um agente QT é referido pela NCCN, como a combinação pertuzumab, trastuzumab e docetaxel. Dois estudos comparando essa associação com trastuzumab, docetaxel e placebo revelaram a eficácia da associação contendo pertuzumab, com uma PFS de 18.5 ⁽⁶⁷⁾ e 18.7 ⁽⁶⁸⁾ vs. 12.4 meses ^(67,68). O lapatinib em associação com o paclitaxel revelou resultados proeminentes num estudo comparativo entre a combinação lapatinib e paclitaxel vs. paclitaxel em monoterapia. A OS mostrou um resultado de 27.8 vs. 20.5 meses e uma PFS média de 9.7 vs. 6.5 meses, respectivamente ⁽⁶⁹⁾. Esses estudos concluem que a associação entre agentes anti-HER-2 e com taxanos confere uma alta resposta nestes pacientes, representando o lapatinib uma alternativa viável ao trastuzumab. Outra combinação referida em várias recomendações utiliza a capecitabina para associação com o lapatinib, Outro agente referido é o T-DM1. É referido apenas pela NCCN como o agente preferencial nos casos de progressão com o trastuzumab. Define-se como um anticorpo conjugado, incorporando as propriedades anti-tumorais do trastuzumab com a actividade citotóxica do DM-1. Num estudo realizado para comparação deste agente com a combinação lapatinib e capecitabina, em pacientes previamente tratados com trastuzumab e um taxano, a PFS revelou-se mais significativa para o T-DM1, com resultados de 9.6 vs. 6.4 meses. A taxa de efeitos adversos de grau ≥ 3 foi maior na combinação de lapatinib e capecitabina (57% vs. 41%) ⁽⁷⁰⁾. Este estudo revela a eficácia deste agente em comparação à combinação lapatinib e capecitabina. No entanto, essa associação representa também uma opção viável após falência das anteriores linhas de tratamento, nos casos pós-tratamento e/ou falência do tratamento com antraciclinas, taxanos e trastuzumab. Um estudo realizado no âmbito da comparação entre a combinação lapatinib e capecitabina e capecitabina em monoterapia mostrou resultados significativos, com uma TTP de 8.4 vs. 4.4 meses, respectivamente, mostrando a eficácia da combinação em relação à monoterapia ⁽⁷¹⁾. No caso de MO, a terapêutica com bifosfonatos é recomendada por todas as instituições. A escolha do melhor agente e a sua forma de administração dependem das características do paciente. Vários estudos foram realizados de modo a testar a eficácia dos diferentes bifosfonatos entre si. Esses estudos compararam o ácido zoledrónico com o pamidronato e o ibandronato, chegando à conclusão que o primeiro agente apresenta resultados mais satisfatórios para as MO do CMM, revelando maior superioridade e eficácia. O estudo com o pamidronato revelou que a percentagem que sofreu eventos esqueléticos com este agente foi de 45%, comparado com a do ácido zoledrónico, a qual foi de 43%. O tempo decorrido até ao primeiro evento esquelético foi de 310 dias para o ácido zoledrónico vs. 174 dias para o pamidronato, demonstrando a maior eficácia do ácido zoledrónico em relação ao pamidronato ⁽⁷²⁾. O estudo comparativo entre o ácido zoledrónico EV e o ibandronato oral demonstrou uma taxa anual de eventos esqueléticos para o o

ibandronato de 0,499 (95% IC 0,454 - 0,549) e de 0,435 (0,393-0,480) para o ácido zoledrónico, sugerindo que este último agente é preferível ao ibandronato para a prevenção de eventos esqueléticos. No entanto, os efeitos secundários provocados por ambos os fármacos são aceitáveis, sendo a formulação oral do ibandronato mais conveniente e deverá ser considerada em pacientes com preferência para esta via de administração ou por dificuldades em infusões endovenosas ⁽⁷³⁾. Ambos estes estudos demonstram a eficácia superior do ácido zoledrónico entre os bifosfonatos. No entanto, há a considerar o denosumab, um anticorpo monoclonal, como alternativa aos bifosfonatos. Um estudo comparativo entre esse agente e o ácido zoledrónico revelou a maior eficácia do denosumab em adiar o primeiro evento esquelético (26.4 meses para o ácido zoledrónico; não atingido para o denosumab). Ocorreram, inclusivamente, maiores efeitos adversos renais agudos com o ácido zoledrónico, mas maior grau de hipocalcémia com o denosumab. Deste modo, o denosumab apresenta o conveniente de ser administrado por via subcutânea, não havendo necessidade para monitorização renal, representando um potencial tratamento para as MO ⁽⁷⁴⁾.

Para as MC as recomendações assentam na RTHC, havendo possibilidade de radiocirurgia estereotáxica para os casos com um número pequeno de metástases. De facto, um estudo retrospectivo de avaliação de pacientes com MC de CM sob apenas RTHC concluiu que a OS desses doentes não é significativa. A taxa média de sobrevivência foi de 4.2 meses, com uma taxa anual de sobrevivência de 17% e a dois anos, de 2% ⁽⁷⁵⁾. Um estudo avaliou a sobrevivência média entre pacientes com duas a quatro metástases que receberam RTHC em monoterapia com pacientes, com o mesmo número que metástases, que receberam RTHC e radiocirurgia estereotáxica. Os resultados mostraram a maior eficácia da combinação das duas terapêuticas, revelando uma taxa de sobrevivência de 7.5 meses para a monoterapia e 11 meses para a combinação ⁽⁷⁶⁾.

A remoção do tumor primário na primeira apresentação do CMM é sugerida apenas se a cirurgia não representar um perigo à vida do paciente, e se houver garantia de total remoção do tumor, com margens negativas. Um estudo retrospectivo revelou que as mulheres que foram submetidas a remoção do tumor primário revelaram uma taxa de sobrevivência de 36 meses, enquanto as não submetidas à cirurgia apresentaram uma taxa de sobrevivência de 21 meses, associando-se esse procedimento a um menor risco de morte neste tipo de pacientes ⁽⁷⁷⁾.

6. Conclusão

A norma da DGS n.º 028/2012, publicada em Dezembro de 2012, dirige-nos para o tratamento, sempre controverso, do CMM. A análise sistemática das várias recomendações internacionais para esta patologia, mais especificamente para o CMM RH+/HER-2+, revela que cada instituição apresenta uma proposta diferente para este problema. Ora, estão todas de acordo no que concerne à TE, propondo os mesmos agentes terapêuticos em linhas semelhantes, diferenciando-se claramente nas recomendações acerca da QT e TB. Cada instituição apresenta vários esquemas de QT e TB, com associação entre agentes destes grupos terapêuticos, e vários estudos corroboram a efectividade desses esquemas.

De forma geral, conclui-se que a melhor abordagem inicial para o CMM RH+/HER-2+ é a biopsia de uma lesão metastática para avaliação do status RH e HER-2. De seguida, o tratamento deve ser direccionado, sendo a TE a primeira opção nos casos poucos sintomáticos, pouco agressivos e não refractários a este tipo de tratamento, associada à TB. A escolha do melhor agente depende das características do paciente, mas para as mulheres na pré-menopausa, o tamoxifeno associado à ablação ovárica e ao trastuzumab representa o esquema mais adequado. No caso das mulheres na pós-menopausa, a associação de IAs e trastuzumab revela os efeitos mais satisfatórios, havendo vários agentes disponíveis nos casos refractários ou em progressão, como o exemestano, o fulvestrante e o próprio tamoxifeno. A substituição do trastuzumab por outro agente de TB, como o lapatinib, é uma alternativa, nos casos de contra-indicação para o primeiro agente, como patologia cardíaca, como também nos casos de progressão da doença com esse agente.

Nos casos refractários à TE, doença muito sintomática e rapidamente progressiva, a QT associada à TB representa o esquema mais viável de tratamento. A monoterapia de QT em sequência é a opção preferencial, excluindo-se o uso de antraciclinas conjuntamente com o trastuzumab, devido à cardiotoxicidade inerente a estes dois agentes. Deste modo, segue-se a hipótese da introdução dos taxanos, seguidos da capecitabina, vinorelbina e gemcitabina. A poliquimioterapia ficará reservada para casos de progressão em monoterapia e em casos de doença iminente ameaçadora à vida, dando-se preferência às associações entre taxanos em detrimento das associações “clássicas”, pois os primeiros revelam resultados mais significativos. As antraciclinas também representam uma opção em associação com vários agentes, mas apenas nos casos da sua não utilização há mais de 12 meses. O trastuzumab deverá ser usado em associação, havendo a possibilidade de o combinar com o lapatinib ou o pertuzumab, nos casos refractários ao trastuzumab e em progressão com este agente. Estes outros agentes também podem ser usados sem a combinação com o trastuzumab.

No caso de MO, a introdução de bifosfonatos à terapêutica é recomendada de forma similar por todas as instituições. Vários agentes se encontram disponíveis, devendo-se escolher o agente mais adequado a cada paciente, tendo em conta a via de administração. O denosumab representa uma alternativa aos bifosfonatos, com menos efeitos adversos renais e maior eficácia.

Para as MC, a RTHC é a opção preferida e a mais recomendada, conjuntamente com a possibilidade de radiocirurgia esterotáxica, não havendo disparidades entre as várias recomendações propostas.

A cirurgia nestes casos é controversa, pois as recomendações não se complementam neste assunto. Sugere-se a cirurgia para palição de sintomas em casos de complicações e a remoção do tumor primário nas primeiras apresentações da doença, desde que a ressecção total, com margens negativas, seja possível.

A norma da DGS encontra-se bastante completa, com algoritmos adequados, estando, no entanto, em falta os melhores esquemas de poliquimioterapia nos casos de progressão. Para o CMM HER-2 positivo a norma descuida o facto de que este subtipo de CM deve ser levado em maior consideração, devido ao seu mau prognóstico, não propondo um esquema terapêutica adequado e direccionado para as diferentes características de cada paciente. Estando esta norma ainda em discussão pública, a sua revisão torna-se fulcral, de modo a auxiliar os profissionais de saúde na escolha do melhor esquema terapêutico para os pacientes com CMM. Assim, um direccionamento mais específico e detalhado, tendo em conta os vários subtipos de CM, como também as terapêuticas anteriores realizadas pelos pacientes revela importância significativa.

Conclui-se, deste modo, através da comparação das várias recomendações internacionais com a norma da DGS, que esta norma apresenta algumas fragilidades por falta de regimes terapêuticos mais direccionados e específicos. Propõe-se uma revisão dos algoritmos, principalmente no que concerne à QT e TB, de modo a assegurar uma maior probabilidade de sobrevivência dos pacientes com CMM RH+/HER-2+.

7. Referências Bibliográficas

1. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. 4th ed. Jr. JWP, editor. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
2. DeCherney AH, Nathan L. Current Obstetrícia e Ginecologia - Diagnóstico e Tratamento. 9th ed. Brasil: Mc Graw-Hill; 2005.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer. 2010 Dezembro: p. 2893-2917.
4. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. The Journal of Clinical Investigation. 2007 Novembro: p. 3155-3163.
5. Al-Mansouri LJ, Alokail MS. Molecular basis of breast cancer. Saudi Medical Journal. 2006 Janeiro: p. 9-16.
6. Hirata B, Oda J, Guembarovski R, Ariza C, Coral de Oliveira C, Watanabe M. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. Diseases Markers. 2014 Janeiro: p. 12 pages.
7. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes. Cancer Biology & Therapy. 2010 Novembro: p. 955-960.
8. Vieira D, Dufloth R, Schmitt F, Zeferino L. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2008 Janeiro: p. 42-47.
9. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature: International Weekly Journal of Science. 2000 Agosto: p. 747-752
10. Cianfrocca M, Gradishar W. New Molecular Classifications of Breast Cancer. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2009 Setembro/Outubro: p. 303-313.
11. Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets. Breast Cancer Research. 2011 Novembro: p. 221.
12. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D. Basal Breast Cancer: A Complex and Deadly Molecular Subtype. Current Molecular Medicine. 2012 Janeiro: p. 96-110.
13. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. Journal of Clinical Oncology. 2004 Agosto: p. 3302-3308.
14. Chuang HY, Lee E, Liu YT, Lee D, Ideker T. Network-based classification of breast cancer metastasis. Molecular Systems Biology. 2007 Outubro: p. 1-10.
15. Bertos NR, Park M. Breast cancer – one term, many entities? The Journal of Clinical Investigations. 2011 Outubro: p. 3789-3796.
16. Polyak K, Hu M. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia. 2005 Julho: p. 231-247.
17. Martin GR, Timpl R. Laminin and other basement membrane components. Annual Review of Cell Biology. 1987 Novembro: p. 57-85.

18. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science (New York, N.Y.)*. 2002 Maio: p. 1046-1049.
19. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006 Janeiro: p. 263-266.
20. Bockhorn M, Jain RK, Munn LL. Active versus passive mechanisms in metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed?. *The Lancet Oncology*. 2007 Maio: p. 444-448.
21. Ring AE, Zabaglo L, Ormerod MG, Smith IE, M , Dowsett. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *British Journal of Cancer*. 2005 Fevereiro: p. 906-912.
22. Gaforio JJ, Serrano MJ, Sanchez-Rovira P, Sirvent A, Delgado-Rodriguez M, Campos M, et al. Detection of breast cancer cells in the peripheral blood is positively correlated with estrogen-receptor status and predicts for poor prognosis. *International Journal of Cancer*. 2003 Setembro: p. 984-990.
23. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, M.B. , Stopeck A, Matera J, et al. Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004 Agosto: p. 781-791.
24. Cadoo KA, Fornier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013 Dezembro: p. 312-321.
25. Pandey PR, Saidou J, Watabe K. Role of myoepithelial cells in breast tumor progression. *Frontiers in Bioscience*. 2010 Janeiro: p. 226-236.
26. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Novembro: p. 5529-5537.
27. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pagani O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Setembro: p. 1174-1181.
28. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast*. 2012 Junho: p. 225-226.
29. Coleman RE, Bertelli G, Beaumont T, Kunkler I, Miles D, Simmonds PD, et al. UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Clinical Oncology*. 2012 Abril: p. 169-176.
30. Johnston S, Jr JP, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for

- postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Novembro: p. 5538-5546.
31. NCCC. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical Guideline. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2009. Report No.: 978-0-9558265-3-5.
 32. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Clinical Guideline. Estados Unidos da América; 2014. Report No.: 3.2014.
 33. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012 Outubro: p. vii11-vii19.
 34. Shannon C, Bassanelli D, Boer RD, McCarthy N, Rice J, Yates P. Recommendations for use of Endocrine therapy or the treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer. Clinical Guideline. Austrália: National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2008. Report No.: 978-1-74127-089-1.
 35. Stockler M, Chan A, AM SC, Mulle J, Watty K, Wilcken N. Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. Clinical Guideline. Austrália: National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2010. Report No.: 978-1-74127-136-2.
 36. Olver I, Chirgwin J, Nowak A, Pendlebury S, Spillane A, Willsher P, et al. Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER2-positive breast cancer. Clinical Guideline. Austrália: National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2007. Report No.: 978-1-74127-016-7.
 37. Pavlakakis N, Bassanelli D, Boyle S, Drummond R, Kiely B, Parsons M, et al. Recommendations for use of Bisphosphonates for advanced breast cancer. Clinical Guideline. Austrália: National Breast and Ovarian Cancer Centre; 2011. Report No.: 978-1-74127-165-2.
 38. DGS. Tratamento do Cancro da Mama Metastático. 2012.
 39. Foukakis T, Åström G, Lindström L, Hatschek T, Bergh J. When to order a biopsy to characterise a metastatic relapse in breast cancer. *Annals of Oncology*. 2012 Outubro: p. 349-353.
 40. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Novembro: p. 5287-5312.
 41. Arpino G, Green SJ, Allred DC, Lew D, Martino S, Osborne CK, et al. HER-2 Amplification, HER-1 Expression, and Tamoxifen Response in Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2004 Setembro: p. 5670-5676.
 42. Klijn JGM, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Janeiro: p. 343-353.
43. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L, Zijl JAV, Veyret C, Wildiers J, et al. Combined Treatment With Buserelin and Tamoxifen in Premenopausal Metastatic Breast Cancer: a Randomized Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000 Junho: p. 903-911.
 44. Carlson R. Sequencing of endocrine therapies in breast cancer - Integration of recent data. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002 Outubro: p. 27-35.
 45. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Novembro: p. 3748-3757.
 46. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Novembro: p. 3758-3767.
 47. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Junho: p. 2101-2109.
 48. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane Is Superior to Megestrol Acetate After Tamoxifen Failure in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Abril: p. 1399-1411.
 49. Walker G, Xenophontos M, Chen L, Cheung K. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. *Patient Preference and Adherence*. 2013 Março: p. 245-258.
 50. Estévez L, Alvarez I, Tusquets I, Seguí MA, Muñoz M, Fernández Y, et al. Finding the right dose of fulvestrant in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2013 Abril: p. 136-141.
 51. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 Fevereiro: p. 485-493.
 52. Blum JL, Dieras V, Russo PML, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*. 2001 Outubro: p. 1759-1768.
 53. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus

- Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Fevereiro: p. 792-799.
54. Reichardt P, Minckwitz Gv, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kölbl H, Jänicke F, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Annals of Oncology*. 2003 Abril: p. 1227-1233.
 55. Livingston R, Ellis G, Gralow J, Williams M, White R, McGuirt C, et al. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1997 Abril: p. 1395-1400.
 56. Fumoleau P, Blum JL, Reichardt P. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003 Setembro: p. 1326-1327.
 57. Smorenburg C, Bontenbal M, Seynaeve C, Zuylen Cv, Heus Gd, Verweij J, et al. Phase II study of weekly gemcitabine in patients with metastatic breast cancer relapsing or failing both an anthracycline and a taxane. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000 Março: p. 83-87.
 58. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabine Versus Classical Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil As First-Line Chemotherapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Dezembro 2011: p. 4498-4504.
 59. Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, et al. Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an Intensive Intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Multinational Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Fevereiro: p. 943-953.
 60. Jassem J, Pieńkowski T, Płuzańska A, Jelic S, Gorbunova V, Mrsic-Krmpotic Z, et al. Doxorubicin and Paclitaxel Versus Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as First-Line Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: Final Results of a Randomized Phase III Multicenter Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Março: p. 1707-1715.
 61. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Abril: p. 1980-1986.
 62. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of Women With Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Janeiro: p. 92-98.
 63. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzella L, Wallwiener D, Thomssen C, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole

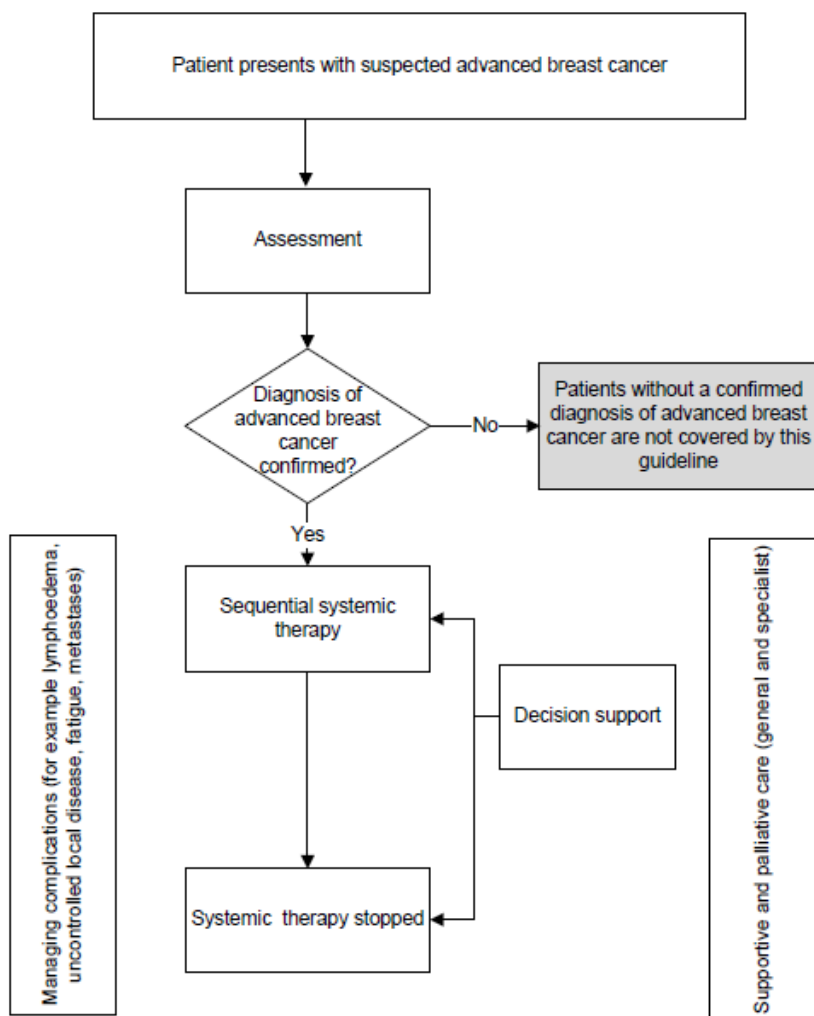
- monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - Results of the eLEcTRA trial. *The Breast*. 2012 Fevereiro: p. 27-33.
64. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Março: p. 1124-1130.
 65. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Julho: p. 4265-4274.
 66. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 Maio: p. 2587-2595.
 67. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012 Janeiro: p. 109-119.
 68. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013 Novembro: p. 89-99.
 69. Guan Z, Xu B, DeSilvio M, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Junho: p. 1947-1953.
 70. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012 Novembro: p. 1783-1791.
 71. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Dezembro: p. 2733-2743.
 72. Rosen LS, Gordon DH, Jr. WD, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*. 2004 Janeiro: p. 36-43.
 73. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases

from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Janeiro: p. 114-122.

74. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, Boer RHd, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Dezembro: p. 5132-5139.
75. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, Crownover RL, Barnett GH. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002 Novembro: p. 810-817.
76. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *International Journal of Radiation, Biology, Physics*. 1999 Setembro: p. 427-434.
77. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical Removal of the Primary Tumor Increases Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Agosto: p. 2187-2194.
78. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, McDermott E, O'Higgins N. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Research*. 2000 Junho: p. 252-257.
79. Vincent T. DeVita J, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Vincent T. DeVita J, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Philadelphia, EUA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2011.

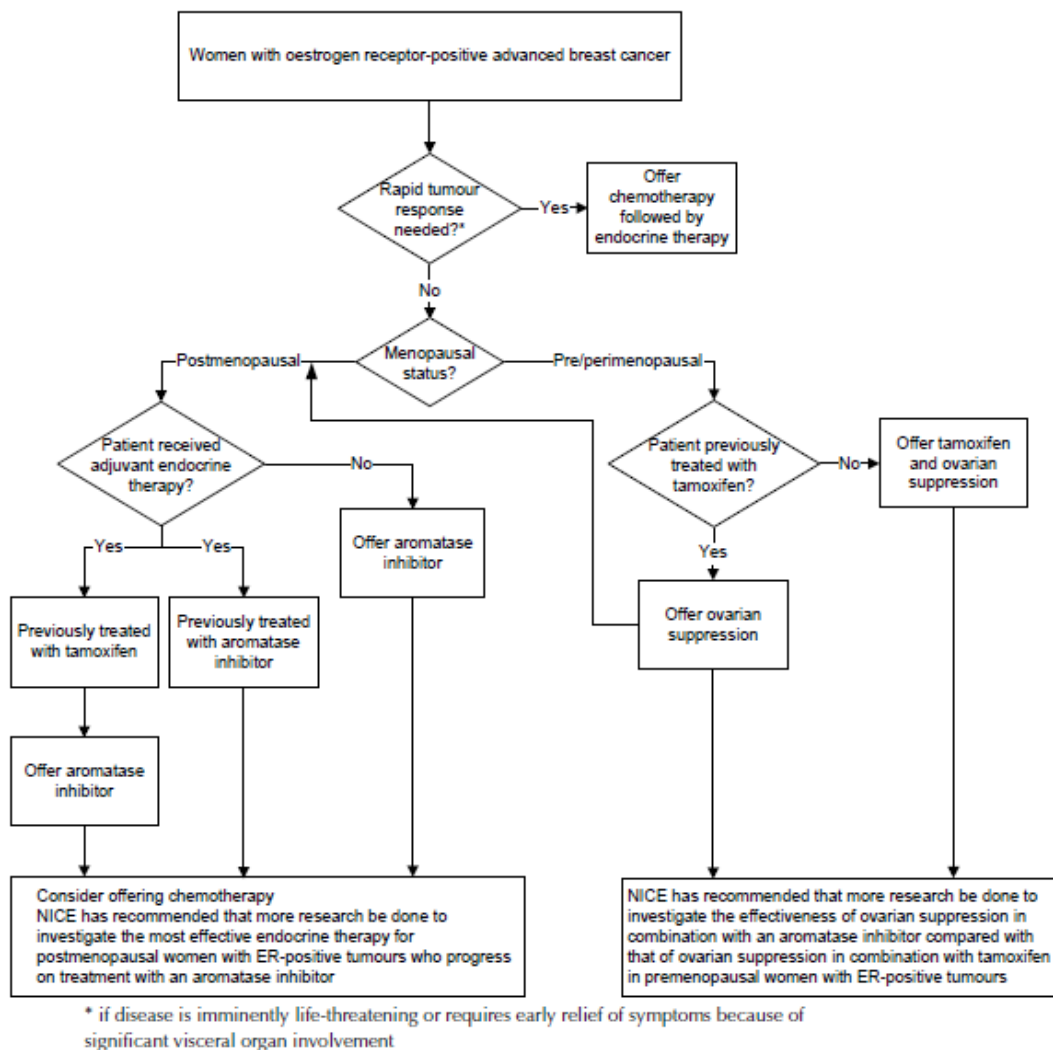
8. Anexos

Anexo 1 - Algoritmos clínicos da NICE



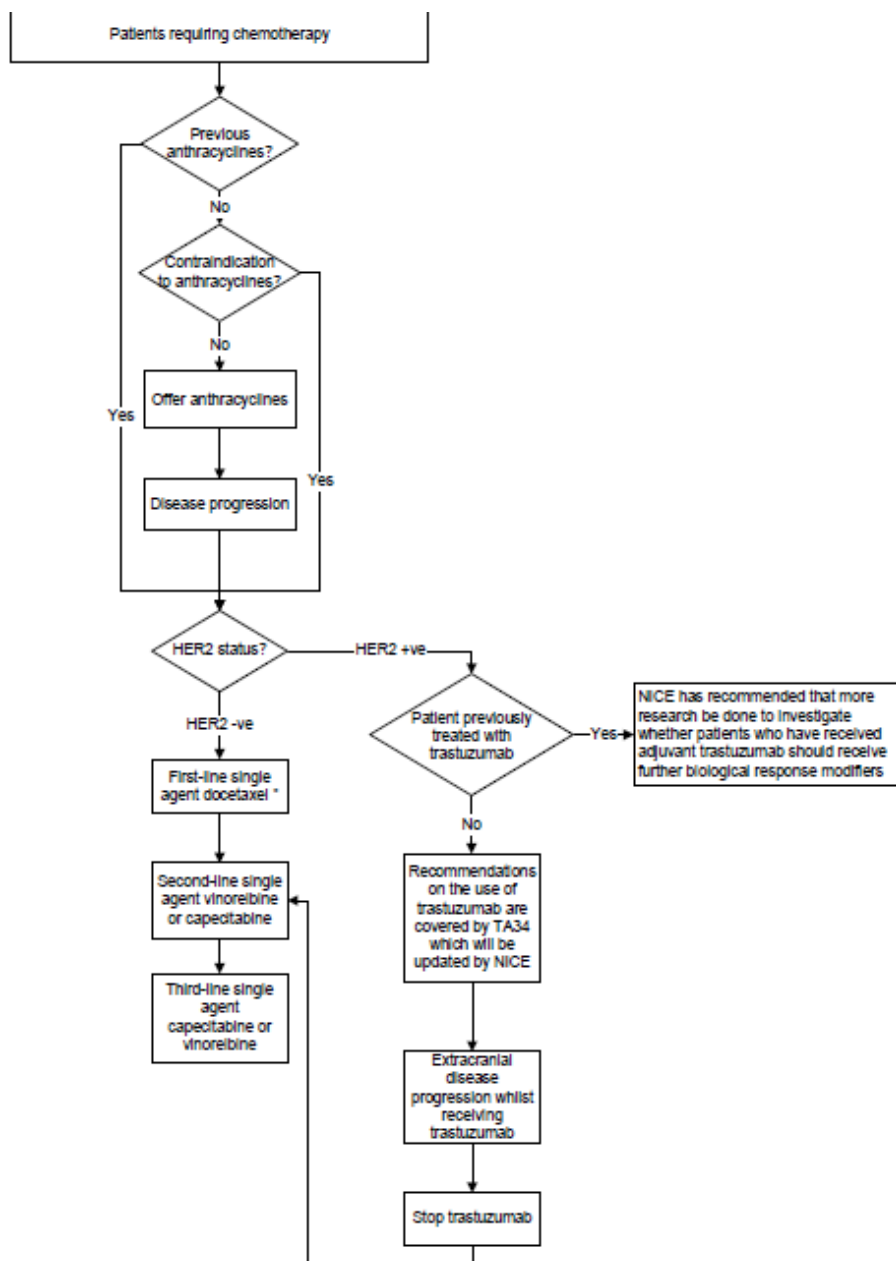
Anexo 1.1. Algoritmo clínico resumo da NICE do modo de acção no cancro da mama avançado

Tratamento do Cancro da Mama Metastático com Receptores Hormonais positivos e HER-2 positivo: Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º 028/2012



Anexo 1.2. Algoritmo clínico do modo de acção para o cancro da mama avançado com receptores hormonais positivos

Tratamento do Cancro da Mama Metastático com Receptores Hormonais positivos e HER-2 positivo: Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º 028/2012

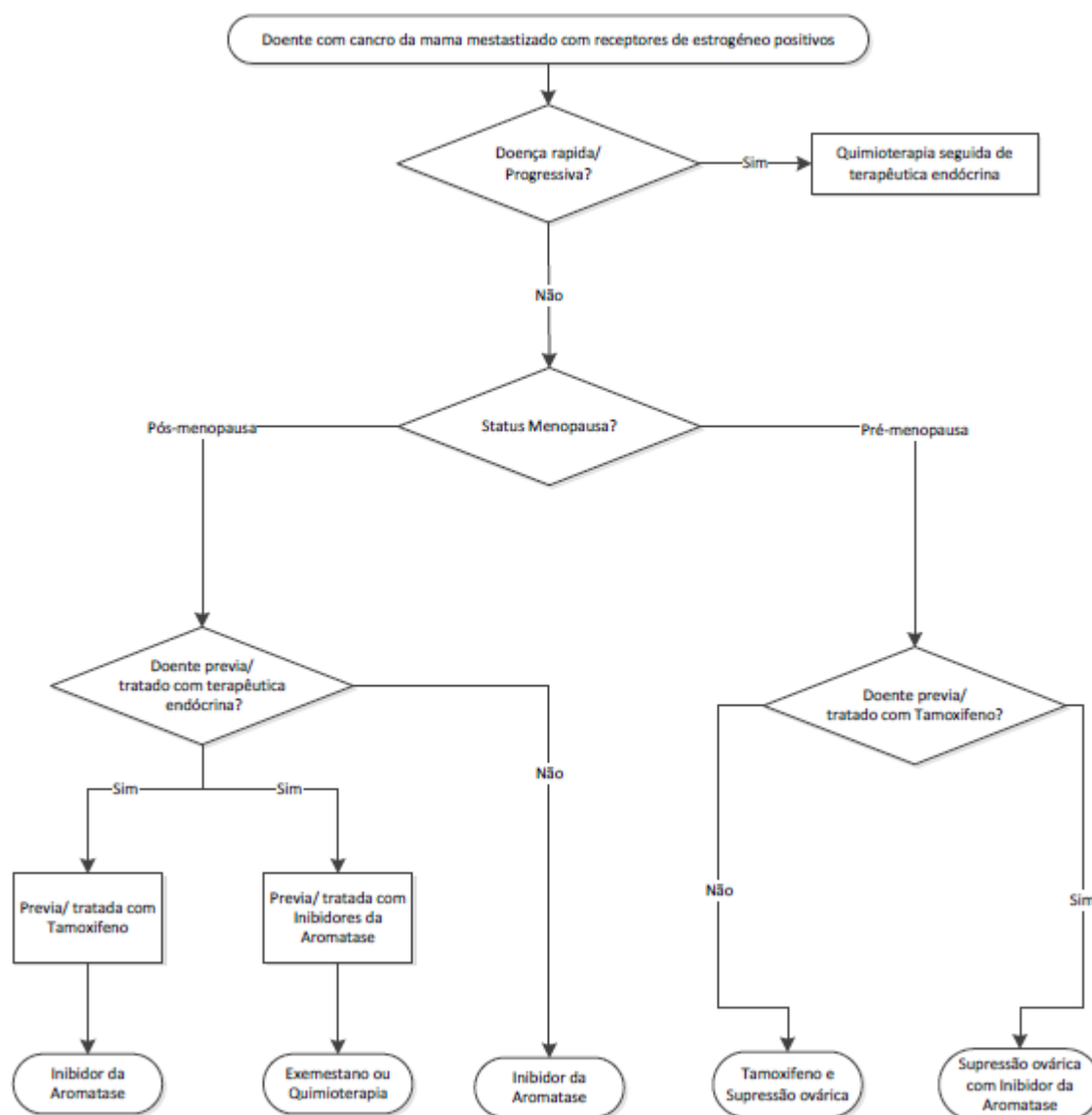


* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

Anexo 1.3. Algoritmo clínico do modo de acção para quimioterapia e terapêutica biológica no cancro da mama metastático

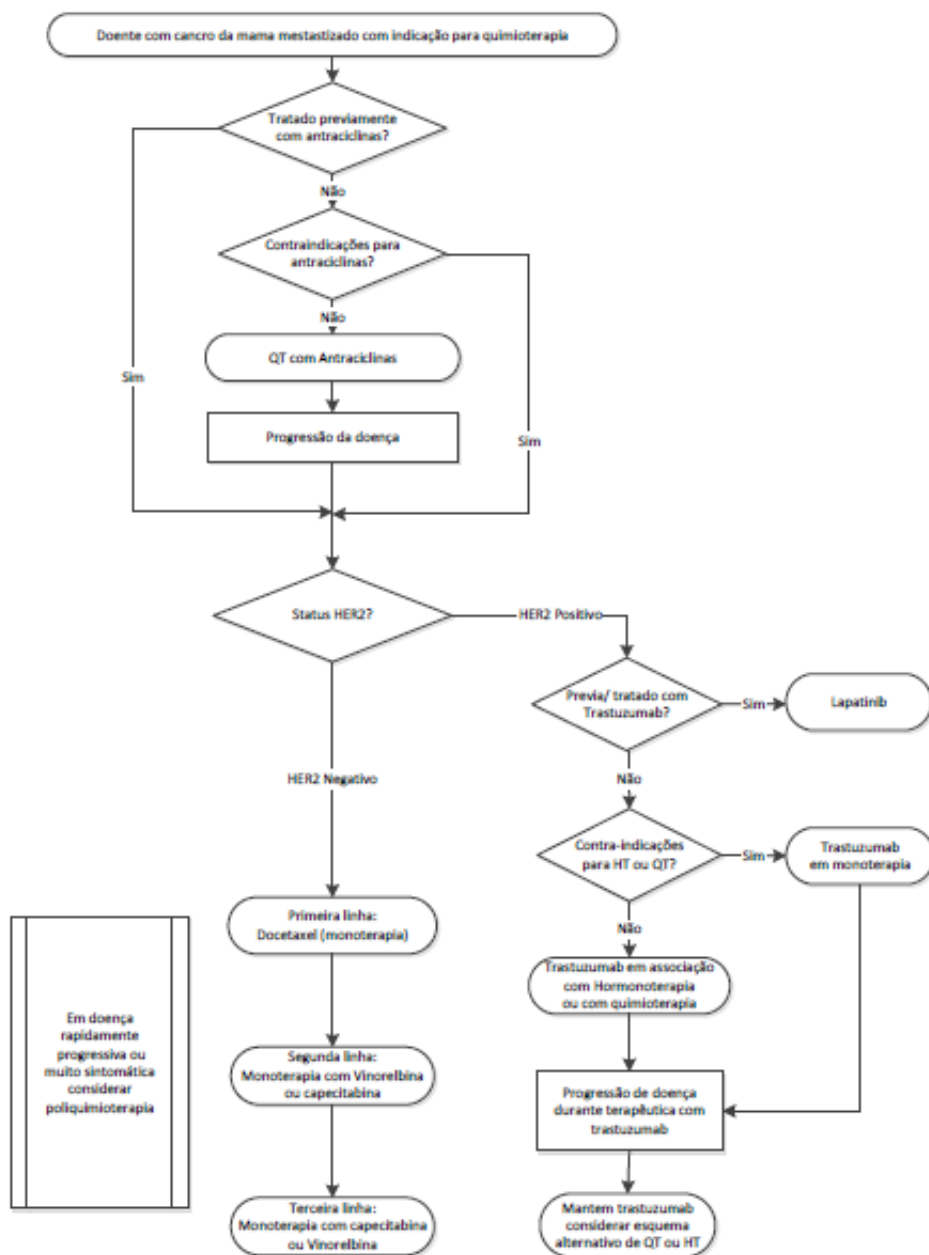
Anexo 2 - Algoritmos clínicos da DGS

Terapêutica Endócrina - Mulher



Anexo 2.1. Algoritmo clínico do modo de acção para terapêutica endócrina, nos casos de cancro de mama metastático com receptores hormonais positivos

Quimioterapia e Terapêutica biológica



Anexo 2.2. Algoritmo clínico do modo de acção para quimioterapia e terapêutica biológica no cancro da mama metastático

Anexo 3 - Tabela de comparações entre as recomendações internacionais e nacional

| | DGS | NICE | UK Guidande Document | NCCN | ESMO | NBOCC |
|----------------|--|--|--|---|--|---|
| Biopsia | Recomenda | Sem recomendação no caso de conhecimento anterior | Recomenda | - | Recomenda | - |
| TE | <p>- Pré-menopausa: Supressão/ablação ovárica+tamoxifeno ou AI</p> <p>- Pós-menopausa: IA. Tamoxifeno: alternativa</p> <p>- Outros agentes: Fulvestrante; IA de outra classe farmacológica; Acetato de megestrol.</p> <p>- Exemestano: sem resposta em 1ª linha a um IA não-esteróide</p> | <p>- Pós-menopausa: IA</p> <p>- Pré-menopausa: Tamoxifeno e Ablação ovárica</p> <p>- Tamoxifeno anterior: ablação ovárica</p> | <p>- Pós-menopausa: IA</p> <p>- Pré-menopausa: Tamoxifeno e Ablação ovárica com análogos da LHRH ou ooforectomia;</p> <p>- Tamoxifeno após falência com IAs</p> <p>- Fulvestrante após tamoxifeno e IAs</p> <p>- Combinação com TB:</p> <p>- Anastrozole ou letrozole com TB</p> | <p>TE há menos de um ano:</p> <p>- Pré-menopausa: ablação ou supressão ovárica e TE;</p> <p>- Pós-menopausa: TE;</p> <p>- Crise visceral: considerar QT.</p> <p>Sem TE há menos de um ano:</p> <p>- Pré-menopausa: Ablação ou supressão ovárica e TE ou SERMs</p> <p>- Pós-menopausa: IA ou SERMs ou down-reguladores dos REs;</p> <p>- Crise visceral: Considerar QT</p> | <p>- Pós-menopausa: IA+cálcio e vitamina D</p> <p>- Pré-menopausa: Tamoxifeno e Ablação ovárica</p> | <p>Pré-menopausa:</p> <p>- Tamoxifeno+agonista da LHRH</p> <p>- Monoterapia com tamoxifeno: considerar agonista da LHRH (goserelina) se a resposta não for óptima</p> <p>Pós-menopausa:</p> <p>- IAs de 3ª geração</p> <p>- Após progressão da doença com tamoxifeno: IAs de 3ª geração são recomendados em preferência às progestinas;</p> |
| QT | <p>- Associações de citostáticos: doença rapidamente progressiva ou muito sintomática</p> <p>- Agentes: Capecitabina; Vinorelbina (oral e EV); Paclitaxel; Docetaxel; 5-Fluoracilo (bólus ou contínuo); Ciclofosfamida (oral e EV); Metotrexato (oral e EV); Mitoxantrona; Cisplatina; Carboplatina;</p> | <p>- 1ª linha: antraciclina</p> <p>- Progressão ou contra-indicação:</p> <p>- 1ª linha: docetaxel em monoterapia</p> <p>- 2ª linha: vinorelbina ou capecitabina em monoterapia</p> <p>- 3ª linha: capecitabina ou vinorelbina (escolher o fármaco que não terá sido usado em segunda</p> | <p>- Falência da TE;</p> <p>- QT em monoterapia sequencial: antraciclina, taxanos, gemcitabina, capecitabina ou vinorelbina</p> <p>- Combinação: casos de progressão e muito sintomáticos; combinações de taxanos, antraciclina, gemcitabina ou capecitabina;</p> <p>- Considerar antraciclina se >12 meses após primeiro</p> | <p>- Casos refractários à TE</p> <p>- Monoterapia em sequência com antraciclina, taxanos, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina ou eribulina</p> <p>- QT em combinação: CAF/FAC, FEC, AC, EC, CMF, DC, GT, GCB, TBV</p> | <p>- Casos refractários à TE;</p> <p>- Taxanos em 1ª linha após progressão com antraciclina;</p> <p>- Recomendação de vários esquemas de combinação incluindo antraciclina e/ou taxanos: ciclofosfamida, fluoracilo, vinorelbina, gemcitabina, capecitabina,</p> | <p>- RH+ e doença visceral rapidamente progressiva: QT inicial considerada em preferência à TE inicial;</p> <p>- QT em monoterapia: taxanos em detrimento das antraciclina; capecitabina para mulheres intoleráveis a esquemas intensos;</p> <p>- QT em combinação: Capecitabina ou gemcitabina+taxanos</p> |

Tratamento do Cancro da Mama Metastático com Receptores Hormonais positivos e HER-2 positivo: Contributo para a compreensão da norma da DGS n.º 028/2012

| | | | | | | |
|-----------------|---|--|--|--|---|--|
| | Gemcitabina; Epirubicina; Doxorubicina; Doxorubina liposómica - QT+TE não é recomendado | linha) | tratamento | | carboplatina | |
| TB | - Agente anti-HER-2, em associação com TE, com QT ou em monoterapia, excepto se existirem contra-indicações; - Continuar mesmo após progressão da doença; Agentes disponíveis: trastuzumab e lapatinib. | - Trastuzumab: descontinuar após progressão fora do SNC. - Não descontinuar após progressão para o SNC | - Continuar trastuzumab - Progressão da doença: trastuzumab+QT alterada ou lapatinib+capecitabina | - Combinação com QT: - 1ª linha: Pertuzumab+trastuzumab+docetaxel/paclitaxel - Trastuzumab em monoterapia ou em associação com paclitaxel, docetaxel, vinorelbina ou capecitabina; - Após exposição ao trastuzumab: T-DM1; - Considerar lapatinib nos casos de exposição ao trastuzumab ou refractários | - Combinação com TE ou QT: trastuzumab ou lapatinib - Continuar pelo maior tempo possível | - TB+TE: Trastuzumab+IAs de 3ª geração - TB+QT: Trastuzumab+taxanos como 1ª linha; não usar antraciclina (cardiotoxicidade); - Trastuzumab em monoterapia quando terapêutica sistémica não é apropriada; - Monitorização cardíaca |
| MO | - Bisfosfonatos; - Dor e/ou risco de fractura e/ou risco de compressão medular: tratamento loco-regional com radioterapia e/ou cirurgia. | - Bisfosfonatos; - Radioterapia; - Avaliação pela cirurgia ortopédica | - Radioterapia para alívio da dor; - Bisfosfonatos; - Avaliação pela cirurgia ortopédica; - Avaliar medula espinhal : risco de compressão; corticoesteroides são o tratamento de 1ª linha | - Pamidronato ou ácido zoledrónico EV+citrato de cálcio oral e vitamina D - Denosumab nos casos de insuficiência renal | - | - Bisfosfonatos orais ou EV: avaliar risco de continuação após 2-3 anos |
| MC | - Tratamentos loco-regionais: cirurgia e/ou radioterapia e/ou rádio-cirurgia; | - Cirurgia+RTHC: poucas metástases e ressecáveis - RTHC: ressecção não exequível - Cuidados paliativos | - Cirurgia após RTHC: casos passíveis de ressecção, - Radioterapia ou radiocirurgia esterotáxica: uma a três lesões; - RTHC: múltiplas metástases | - | - | - |
| Cirurgia | - Estadio IV: remoção do tumor primário, com ressecção completa e margens negativas, com ou sem radioterapia, de acordo com indicação. | - | - | - Palição de sintomas; complicações; remoção total do tumor com margens negativas, sem ameaça à vida do doente; terapêutica local de metástases | - | - |

Anexo 4 - Graus de classificação de efeitos adversos medicamentosos

| Graus de classificação de efeitos adversos medicamentosos | |
|---|--------------------------------|
| Grau | Efeito adverso |
| 1 | Ligeiro |
| 2 | Moderado |
| 3 | Severo |
| 4 | Risco de vida ou incapacitante |
| 5 | Morte |