PORTARIA Nº 1.008, DE 30 DE SETEMBRO DE 2015

Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

A Secretária de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre o carcinoma de mama no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que as diretrizes diagnósticas e terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formuladas dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº 20/SAS/MS, de 3 de novembro de 2014;

Considerando a Portaria Nº 821/SAS/MS, de 9 de setembro de 2015, que adequa os critérios de autorização dos procedimentos de radioterapia e de quimioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/ Próteses e Materiais do SUS; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Carcinoma de Mama.

Parágrafo único. As Diretrizes de que trata este artigo, que contêm o conceito geral do câncer mamário, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do carcinoma mamário.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Fica incluído da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS o procedimento 03.04.04.019-3 - Hormonioterapia prévia do carcinoma de mama em estádio III (prévia), conforme a seguir:

Procedimento:	03.04.04.019-3 - HORMONIOTERAPIA DO CARCINOMA DE MAMA EM ESTÁDIO III (PRÉVIA)
Descrição:	Hormonioterapia prévia a cirurgia ou a radioterapia em caso de mulheres na pós-menopausa com tumor localmente avançado (estádio III), receptores hormonais positivos e HER-2 negativo, que
	não receberam quimioterapia prévia e que não preenchem critérios ou não apresentam condições clínicas para receber quimioterapia. A duração da
	hormonioterapia prévia é de no máximo 06 meses. Procedimento excludente com os procedimentos 03.04.04.002-9 Quimioterapia do carcinoma de mama
	(prévia) e 03.04.04.018-5 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (prévia).
Complexidade:	AC - Alta Complexidade
Modalidade:	01 - Ambulatorial
Instrumento de Registro:	06 - APAC (Proc. Principal)
Tipo de Financiamento:	06 - Média e Alta Complexidade (MAC)
Valor Ambulatorial SA:	79,75
Valor Ambulatorial Total:	79,75
Valor Hospitalar SP:	0,00
Valor Hospitalar SH:	0,00
Valor Hospitalar Total:	0,00
Atributo Complementar:	009 - Exige CNS, 014 - Admite APAC de Continuidade, 022 - Exige registro na APAC de dados complementares.
Sexo:	Feminino
Idade Mínima:	50 anos
Idade Máxima:	130 anos
Quantidade Máxima:	1
CBO:	225121
CID:	C500, C501, C502, C503, C504, C505, C506, C508, C509.
Habilitação:	1706 - UNACON, 1707 - UNACON com serviço de radioterapia, 1708 - UNACON com serviço de hematologia, 1709 -
	UNACON com serviço de oncologia
	pediátrica, 1712 - CACON, 1713 - CACON com serviço de oncologia pediátrica, 1716 -
	Serviço de Oncologia Clínica de Complexo hospitalar.
Serviço / Classificação:	132 - Serviço de Oncologia - 003 - Oncologia clínica
Renases:	120

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 6º Fica revogado o Anexo da Portaria nº 73/SAS/MS, de 30 de janeiro de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 22, de 31 de janeiro de 2013, seção 1, páginas 58-60.

LUMENA ALMEIDA CASTRO FURTADO

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS
CARCINOMA DE MAMA

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane para opções terapêuticas do câncer de mama.

Em 25/03/2014 foi realizada busca no Medline/Pubmed com a seguinte estratégia: "Breast Neoplasms/therapy"[Mesh], limitando-se para revisões sistemáticas e meta-análises, publicações dos últimos 10 anos, língua inglesa;foram obtidos 1.437 resultados.

No Embase, foi realizada a busca com a seguinte estratégia: 'breast tumor'/exp AND 'therapy'/exp AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2014]/py; foram obtidos 2.407 resultados.

Na base Cochrane, busca em 25/03/2014 com a expressão "Breast Cancer" identificou 106 revisões sistemáticas da Cochrane, sendo 29 diretamente relacionadas ao tema destas Diretrizes e selecionadas para leitura.

Os artigos foram organizados nos seguintes grupos: epidemiologia, fatores de risco, cirurgia, radioterapia, quimioterapia adjuvante, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia paliativa, hormonioterapia adjuvante, hormonioterapia neoadjuvante e hormonioterapia paliativa.

As referências dos estudos localizados pela estratégia de busca inicial foram analisadas com vistas a localizar outros estudos relevantes. Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios das estratégias de busca, avaliando terapias complementares e métodos ou agentes terapêuticos não aprovados no Brasil; excluíram-se estudos com graves problemas metodológicos, bem como estudos com desfechos não clínicos ou não orientados para o paciente. Foram ainda consultados livros-textos, manuais de tratamento, diretrizes terapêuticas e documentos de consensos de sociedades de especialidades médicas nacionais e internacionais e envolvidas com o tratamento do câncer de mama.

Publicações sugeridas à Consulta Pública nº 20/SAS/MS, de 3 de novembro de 2014, foram incorporadas nestas Diretrizes, porém resumos apresentados em congressos não foram aceitos como forma de publicação adequada para fins de recomendação.

2 INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o tipo de câncer mais incidente entre as mulheres em todo o mundo, seja em países em desenvolvimento ou em países desenvolvidos. Para 2014, estima-se que o Brasil terá 57.120 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores não melanóticos da pele, esse tipo de câncer é o mais frequente entre as mulheres das regiões Sudeste (71,18/100 mil), Sul (70,98/100 mil), Centro-Oeste (51,3/100 mil) e Nordeste (36,74/100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/100 mil) entre elas.(1)

É considerado um câncer de relativo bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado precocemente. No entanto, quando diagnosticado em estágios avançados, com metástases sistêmicas, a cura não é possível. A sobrevida média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, estando hoje em cerca de 85%.(1,2) No Brasil a sobrevida aproximada é de 80%.(1) Os melhores resultados em sobrevida em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método comprovadamente eficaz de rastreamento populacional, e à evolução dos tratamentos adjuvantes.(3)

A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama feminino. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta. Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer da mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico, entre outros.(4-7)

O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em Oncologia, considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes, guidelines, e trabalhos científicos. As recomendações nas presentes Diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em estudos de fase III, prospectivos e randomizados, em revisões sistemáticas e em meta-análises.

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, e ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos.

A conduta quanto aos riscos de as mulheres desenvolverem câncer de mama está contemplada nas diretrizes do Ministério da Saúde para a detecção precoce (rastreamento e diagnóstico precoce) desse câncer no Brasil, sendo o exame clínico anual das mamas e o rastreamento mamográfico as estratégias adotadas: exame clínico anual das mamas a partir dos 40 anos e mamografia bilateral a cada dois anos, para mulheres de 50 a 69 anos.(8,9). Estima-se que para se prevenir uma morte é necessário o rastreamento de 400 mulheres na idade entre 50-70 anos por um período de dez anos.(10,11); por questões metodológicas, os resultados positivos do rastreamento mamográfico vêm sendo questionados(12).

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

3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

3.1 DIAGNÓSTICO

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

Após o diagnóstico ser confirmado por exame histopatológico, a anamnese deve focar principalmente a história familiar, comorbidades e fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Deve-se realizar exame físico completo à procura de outros potenciais sítios de doença, mormente o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares. O objetivo da biópsia inicial é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas.(13)

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o adenocarcinoma do tipo carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos), o adenocarcinoma do tipo carcinoma lobular infiltrante (CLI). Estas Diretrizes referem-se a estes dois tipos, sendo o termo Câncer de Mama utilizado como seus sinônimos.

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

A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica.(14-17) Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A, luminal B, luminal híbrido, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e basal-símile(18-20); contudo, na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama, utiliza-se principalmente , além dos critérios clinico-patológicos, o status dos receptores hormonais de estrógeno (RE) e progesterona (RP) e a avaliação do status do HER-2.

A imuno-histoquímica (IHQ) descreve a positividade de receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) com percentual de acometimento. No laudo anátomo-patológico, os patologistas informam esta concentração por meio de vários índices, como a porcentagem de células positivas, ou a associação entre esta porcentagem e a intensidade de coloração (sistema de Allred), ou, ainda, associando a avaliação de possível heterogeneidade tumoral, incluindo o exame das diferentes áreas do tumor com diferentes padrões de expressão (escore H).

A IHQ também quantifica a positividade de receptores HER-2 (0/3 cruzes, 1/3 cruzes, 2/3 cruzes ou 3/3 cruzes). A superexpressão do HER-2 deve ser demonstrada por exame por técnica molecular (FISH, CISH, SISHI, DISH) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). O exame molecular está indicado para casos em que foi detectada por técnica imuno-histoquímica a expressão tumoral HER-2 em intensidade de duas ou de três cruzes, ou seja, não se indica para o resultado de 0 ou 1/3 cruzes.

3.2 ESTADIAMENTO

O mais aceito sistema de estadiamento do câncer de mama é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificadamente de TNM.(21)

O objetivo do estadiamento é classificar a doença de acordo com sua extensão locorregional e a distância, estabelecendo padrões que orientam o tratamento e o prognóstico dos casos.

3.2.1 Resumo da Classificação Clínica TNM

Tx: o tumor não pode ser avaliado; T0: não há evidência do tumor primário; Tis carcinoma in situ; T1 até 2 cm (T1mi - microinvasão até 0,1 cm; T1a maior que 0,1 cm e até 0,5 cm; T1b maior que 0,5 cm e até 1 cm; T1c maior que 1 cm e até 2 cm); T2 maior que 2 cm e até 5 cm; T3 maior que 5 cm; T4: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b) ou ambos (T4c); (T4d) câncer inflamatório. Nx: os linfonodos regionais não podem ser avaliados; N0: sem metástase para linfonodo regional; N1: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis; N2a: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos entre si ou a outras estruturas; N2b: metástase clinicamente aparente apenas em linfonodos da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar; N3a: metástase para linfonodos da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar; N3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar; N3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar ou mamária interna. M0: sem metástase a distância; M1: com metástase a distância.

A classificação realizada após tratamento cirúrgico, deve ser precedida pela letra "p", sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase a distância (M) é igual a classificação clínica, para a invasão linfática regional (N), esta descrita a seguir:

pNX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo: foram anteriormente removidos, ou não foram removidos para estudo anátomo-patológico).

pN0: Ausência de metástase em linfonodos regionais histologicamente identificados.

pN0 (i-): Linfonodo regional histologicamente sem metástases e com exame imuno-histoquímico negativo.

pN0 (i +): Células malignas em linfonodo regional em grupamentos celulares não maiores que 0,2 mm [detectadas por coloração pela hematoxilina-eosina ou pela imuno-histoquímica, incluindo células tumorais isoladas].

pN0 (mol-): Linfonodo(s) regional(ais) sem metástase, em exame histológico ou molecular (RT-PCR).

pN0 (mol +): Linfonodo(s) regional(ais) positivo(s) em exame molecular (RT-PCR) sem metástase ao exame histológico por hematoxilina-eosina ou por imuno-histoquímica.

pN1: Micrometástase linfonodal, ou metástase em 1-3 linfonodos axilares ipsilaterais ou em nódulo mamário interno com metástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN1mi: Micrometástase linfonodal (maior do que 0,2 mm ou de mais de 200 células, mas nenhuma maior do que 2,0 mm).

pN1a: Metástase em 1-3linfonodos axilares, pelo menos uma metástase maior que 2,0 mm.

pN1b: Linfonodo(s) mamário(s) interno(s) com micro- ou macrometástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN1c: Metástase em 1-3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micrometástase ou macrometástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN2: Metástase em 4-9 linfonodos axilares ipsilaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(ais) detectada clinicamente na ausência de metástase em linfonodos axilares.

pN2a: Metástase em 4-9 linfonodos axilares (pelo menos uma maior que 2,0 mm).

pN2b: Metástase em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) clinicamente detectada, na ausência de metástase em linfonodos axilares.

pN3: Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares ou em linfonodo infraclavicular (nível III axilar), ou metástase em linfonodos mamários internos clinicamente detectados na presença de metástases axilares no nível I e II, ou em mais de três linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micro- ou macrometástase detectada por biópsia do linfonodo sentinela, mas não detectada clinicamente, ou em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais

pN3a: Metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos uma maior que 2,0 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares.

pN3b: Metástase clinicamente detectada em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) ipsilateral(ais), na presença de um ou mais linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de três linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micro- ou macrometástase detectada por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente detectada.

pN3c: Metástase em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais.

ypN - Classificação pós-tratamento

Deve ser avaliada sob os critérios clínicos (pré-tratamento) como descritos anteriormente. O modificador "sn" é usado somente se a avaliação do linfonodo sentinela foi realizada após o tratamento. Se nenhum índice está explicitado, presume-se que foi a avaliação nodal axilar por dissecção axilar.

A classificação X será utilizada (ypNX), se no pós-tratamento yp o linfonodo sentinela ou dissecção axilar não foi realizada.

Os casos com células tumorais isoladas ou micrometástases (lesões entre 0,2 e 2 mm) identificadas por imuno-histoquímica em linfonodos axilares são classificados como pN0(i+); somente deverão ser classificadas como N1 os casos de micrometástases detectadas pela coloração de hematoxilina-eosina. A invasão microscópica sem correlação clínica não possui valor para mudança do estadiamento.

E assim fica o agrupamento TNM em estágios:

- Estágio 0 (TisN0M0);
- Estágio IA (T1N0M0);
- Estágio IB (T0N1miMO, T1N1mi M0);
- Estágio IIA (T0N1MO, T1N1M0, T2N0M0);
- Estágio IIB (T2N1M0, T3N0M0);
- Estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0);
- Estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0);
- Estágio IIIC (Qualquer T N3M0);
- Estágio IV (Qualquer T Qualquer N M1).

3.2.2 Exames Laboratoriais e de Imagem

Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax. Em casos de estágio I ou II FA normal, bastam os exames supracitados. Pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou em estágio III, recomenda-se adicionar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia abdominal. A cintilografia óssea também está indicada em caso de elevação de FA, dor óssea, sintomas abdominais e aumento de aminotransferases/transaminases (estágio IIIb e IV).(22) A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser utilizada, em casos selecionados, como parte do estadiamento, em caso de pacientes com doença locorregionalmente avançada (estágio III); um estudo que analisou 173 pacientes mostrou que cerca de 7,5% (13 pacientes) foram estagiados como estágio IV após estudo tomográfico.(23)

Os marcadores tumorais CA15-3, CA72.4, CEA e outros não possuem papel no diagnóstico, prognóstico, seguimento ou acompanhamento após tratamento de pacientes com câncer de mama.(24) A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada em casos específicos, para complementar o diagnóstico de doença metastática, como na síndrome de compressão medular, não fazendo parte da rotina de estadiamento nem de seguimento pós-tratamento. A PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons) também não é recomendada para o estadiamento ou seguimento de pacientes com câncer de mama.(10)

3.2.3 Classificação de Risco

Para a decisão terapêutica, deve-se considerar os estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de IHQ, quadro clínico e tratamento local porventura já realizado.

Conforme critérios de risco de recorrência, classifica-se o câncer de mama como de baixo, intermediário e alto risco. Esta classificação pode orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recorrência, maior deverá ser o benefício do tratamento. Na Tabela 1 há a classificação de risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007. (23)

TABELA 1 - Classificação de Risco (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007 (23)

Baixo Risco	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: pT até 2 cm,
	Grau 1, RE ou RP positivo, HER-2 negativo,
	Subtipo molecular Luminal A e Idade igual ou acima de 35 anos.
Risco Intermediário	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios pT maior que 2 cm, Grau 2 - 3,
	RE ou RP negativos, Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo) ou
	Idade abaixo de 35 anos; OU 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto Risco	4 ou mais linfonodos positivos ou Linfonodo negativo com RE e RP
	negativos, T maior que 2 cm e HER-2 negativo ou
	Linfonodo negativo, T maior que 1cm e HER-2 positivo.

4 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C50 Neoplasia maligna da Mama

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

5 CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de cirurgia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento cirúrgico e acompanhamento de doentes com achado incidental de tumores mamários. Já os hospitais habilitados como UNACON ou CACON têm as condições para o tratamento cirúrgico e clínico de doentes com câncer de mama em todos os estágios da doença.

6 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

A opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo.

O preconizado nestas Diretrizes leva em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de mama, e que estejam aprovados pela ANVISA e, quando for o caso de incorporação, avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), com foco em estudos de custo-efetividade para otimização da alocação dos recursos públicos(25). Tratamentos baseados em estudos que apresentam eficácia apenas em sobrevida livre de progressão ou sobrevida livre de recidiva não são recomendados, principalmente aqueles com elevada complexidade e custo.

Pacientes com qualquer grau de positividade no resultado do exame de IHQ para receptores hormonais devem, a não ser que haja contraindicação absoluta, receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa. Quando maior o escore de positividade na IHQ maior é o beneficio do hormonioterapia.Quando o status do HER-2 tumoral é categorizado como positivo em duas ou três cruzes ao exame de IHQ, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2(26), desde que esta categorização seja confirmada pelo exame por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). Quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para a confirmação do exame por imuno-histoquímica com resultado de uma cruz, este considerado resultado negativo.

6.1 CIRURGIA

6.1.1 Cirurgia da mama

A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama inicial. E ela inclui a intervenção cirúrgica nas mama e axila. Evolutivamente, os procedimentos cirúrgicos caminham de tratamentos mais agressivos para menos invasivos e com maior ganho cosmético sem afetar a curabilidade das pacientes.(27)

O tipo mais comum de mastectomia é a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar, normalmente nos níveis I, II e III, e que pode ser classificada como mastectomia "a Patey", quando é preservado o músculo peitoral maior, ou "a "Madden", quando há preservação dos músculos peitorais. Este tipo de mastectomia é uma evolução da mastectomia "a Halsted", que compreende a retirada da mama, dos músculos peitorais e o esvaziamento completo da axila. O esvaziamento axilar considerado eficaz deve ter em torno de 10-12 linfonodos na peça operatória. A cirurgia suprarradical (proposta por Urban), que incluía a retirada da cadeia mamária interna, foi há muito tempo abandonada.(27-30)

As cirurgias parciais recebem nomes variáveis, dependendo do volume mamário retirado: quadrantectomia, segmentectomia, centralectomia, tumorectomia, excisão ampla e adenomastectomia, entre outros, e são associadas ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível (amostragem, ou linfonodo sentinela - LS) até radicais incluindo os três níveis. Para decisão sobre cirurgia conservadora de mama, esta é indicada para tumores invasivos com perspectiva de atingir margens negativas e se houver uma proporção favorável entre de tamanho do tumor e volume da mama. A cirurgia conservadora não deve ser considerada em caso de microcalcificação extensa, multicentricidade, multifocalidade, carcinoma inflamatório, probabilidade de um resultado cosmético insatisfatório, contraindicação à radioterapia após a cirurgia conservadora ou discordância da paciente.(31,32)

As cirurgias parciais em casos de tumores invasivos com axilas clinicamente negativas de uma forma geral são acompanhadas pela técnica de LS, pela qual os linfonodos axilares do nivel I são identificados por meio do corante azul patente ou de radiotraçador. Embora o método de LS seja comprovadamente válido em inúmeros estudos, todos os estudos relatam um número definido de procedimentos falso-negativos. Espera-se que os serviços médicos que utilizam esta técnica tenham taxas de falso-negativo abaixo de 10%. (33-36)

Revisão sistemática envolvendo 5.611 doentes de câncer de mama com linfonodos clinicamente negativos comparou a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) seguido por esvaziamento axilar (EA) contra BLS seguido por EA somente se o LS fosse positivo. O mapeamento linfático foi bem sucedido em 97% dos casos, e a taxa de falso negativo foi de 9,8%. Não foram observadas diferenças significativas no controle regional nem na sobrevida global ou sobrevida livre de doença entre os grupos em um acompanhamento médio de quase 8 anos. Resultados semelhantes foram relatados por outros estudos. (37-40) A indicação da pesquisa do LS é restrita a casos com axila clinicamente negativa. Uma punção por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia pode ser utilizada para se decidir a indicação dessa pesquisa, a qual é também indicada em caso de doença não invasiva (CDIS) extensa em que se planeje a mastectomia.

A dissecção axilar não é necessária para todos os pacientes com axila positiva. O Estudo ACOSOG Z0011 concluiu que pacientes com tumores pequenos, axila clinicamente negativa e com até dois linfonodos sentinelas positivos tratadas com radioterapia adjuvante não necessitariam de esvaziamento axilar. O estudo IBSCSG 23-01 corrobora estes achados e também sugere que pacientes com acometimento linfonodal microscópico (menor que 2mm) também não necessitam de dissecção axilar.(41-43)

A definição de adequadas margens cirúrgicas permanece controversa. As orientações atuais mencionam a necessidade de uma margem negativa com largura de pelo menos 1 mm, como mínimo sobre todos os lados do tumor.(32)

A reconstrução de mama geralmente está indicada em pacientes que foram submetidas à mastectomia total ou radical. A reconstrução pode ser imediata, desde que seja em caso de doença inicial e que não tenha indicação de radioterapia adjuvante, pós-operatória, estando relacionada com maior satisfação da paciente, ou pode ser tardia, geralmente reservada para pacientes com doença inicialmente avançada, que tenham indicação de radioterapia ou pacientes com risco cirúrgico maior. A cirurgia da mama contralateral pode ser necessária para "simetrização". Sempre deve ser levada em consideração a indicação de determinada técnica de reconstrução e a necessidade de radioterapia adjuvante. (44,45)

Pacientes com recorrência local após cirurgia conservadora ou mastectomia, se clinicamente operáveis, podem se beneficiar de cirurgia de resgate ou salvamento. Outro foco de intensa discussão versa sobre o tratamento da doença local em pacientes com diagnóstico de doença metastática ao diagnóstico. Estudos retrospectivos mostraram que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV.(46,47) Atualmente esta prática não está incluída como rotina no tratamento das pacientes com doença metastática até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados.

6.1.2 Cirurgia em outros sítios

Como o tratamento sistêmico não age efetivamente no sistema nervoso central, percebe-se o aumento cada vez maior de pacientes com bom estado geral e doença metastática isolada no cérebro. Estas pacientes devem receber tratamento individualizado, com avaliação de um neurocirurgião experiente para ressecção da metástase ou, alternativamente, a radioterapia.

Algumas pacientes podem ainda apresentar padrão de recorrência sistêmica isolada, como, por exemplo, metástase pulmonar ou óssea. Existem estudos que demonstram que o tratamento radical com ressecção de metástase isolada pode proporcionar longos períodos sem evidência de progressão de doença. (48) Contudo, a me-

tastatectomia não é recomendada de rotina por estas Diretrizes devido à falta de estudos randomizados que a justifiquem.

Casos selecionados como, por exemplo, fratura óssea ou acometimento do canal medular, podem se beneficiar de técnicas cirúrgicas locais com ou sem radioterapia complementar.

6.2 RADIOTERAPIA

A radioterapia é utilizada para tratamento adjuvante, após a cirurgia, e está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações: quatro ou mais linfonodos positivos; segmentectomia (cirurgia conservadora de mama); margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica; e tumores maiores ou iguais a 5 cm. Em casos de pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia.(11,49,50)

O tratamento conservador da mama consiste em uma cirurgia conservadora associada a radioterapia adjuvante. De acordo com o esquema atual de referência (50 Gy em 25 frações), esta consiste em 25 sessões de radioterapia durante 5 semanas mais uma dose adicional sobre o leito tumoral. O desenvolvimento da irradiação hipofracionada (redução do número de frações e da dose total) permite propor às pacientes tratamentos mais curtos. A irradiação da mama com este esquema deve ser estimulada, considerando que o efeito sobre o controle locorregional e a sobrevida seja idêntico ao esquema padrão, sem aumentar efeitos secundários nem acarretar prejuízo estético. Atualmente, o hipofracionamento não é recomendado no caso de quimioterapia adjuvante ou após mastectomia ou irradiação linfática associada, devendo ser considerada nas pacientes com mais de 50 anos em caso de tumores pT1, pT2, pN0 , M0 e RH positivos, não de alto grau histológico e na ausência de êmbolos vasculares peritumorais e após ressecção com margens livres, reduzindo o tratamento para 13 a 16 frações.(11,51,52)

A radioterapia parcial da mama tem por objetivo limitar o volume de irradiação unicamente ao leito tumoral. Pode ser realizada por meio de diversas técnicas; entretanto, atualmente, ainda deve ser empregada somente dentro de estudos controlados.(53,54)

A radioterapia também é utilizada como método de tratamento paliativo (p. ex., em caso de metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica). Outra possibilidade de indicação é no tratamento neoadjuvante, particularmente se houver falha da quimioterapia ou hormonioterapia prévia.(49-51,55)

6.3 TERAPIA MEDICAMENTOSA SISTÊMICA (QUIMIOTERAPIA)

6.3.1 Quimioterapia adjuvante (profilática)

O uso da quimioterapia adjuvante é responsável, pelo menos em parte, pela redução da mortalidade por câncer de mama, vista em quase todos os países ocidentais. (56) As meta-análises mostram que os benefícios relacionados ao tratamento adjuvante são maiores para sobrevida livre de doença (SLD), em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos e esperando-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro com o desenvolvimento de novos fármacos.(57,58)

De forma geral, devem ser consideradas, para seleção de quimioterapia adjuvante, as características clínicas do paciente e as características do tumor. Pacientes com risco intermediário ou alto (Tabela 1) devem inicialmente ser considerados para tratamento, desde que não haja contraindicação clínica. A hormonioterapia adjuvante está indicada em todas as pacientes com receptores hormonais positivos, em virtude de apresentar poucos efeitos colaterais ou contraindicações e eficácia comprovada. A Tabela 2 apresenta a recomendação do tratamento adjuvante destas Diretrizes. Tratamentos alternativos de quimioterapia não apresentados nesta tabela podem ser considerados a critério da equipe multidisciplinar e após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento proposto.

Meta-análise da Cochrane concluiu que as pacientes que recebem radioterapia antes da quimioterapia apresentaram maior incidência de sepse e neutropenia. Idealmente o intervalo entre a radioterapia e a cirurgia não deve ultrapassar 7 meses.(59) O uso concomitante de hormonioterapia e quimioterapia pode ser deletério e não é recomendado nestas Diretrizes.(60)

O câncer de mama RE positivo e RP positivo compreende o tipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a 75% de todos os casos.

Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou um inibidor da aromatase (IA), que é indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Os IA incluem o anastrazol (1 mg/dia), letrozol (2,5 mg/dia) e exemestano (25 mg/dia). A supressão ovariana combinada ao uso de TMX na pré-menopausa não é recomendado por estas Diretrizes(24). Estudos estão em andamento para avaliar a combinação de IA e ablação ovariana na pré-menopausa, sendo essa combinação ainda considerada experimental.

O TMX é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) que inibe o crescimento das células do câncer da mama por antagonismo competitivo de estrogênio. Em meta-análise do EBCTCG, foi evidenciado que, após 5 anos de TMX, a redução do risco de recorrência é mais evidente nos dez primeiros anos (0,53 nos primeiros 5 anos e 0,68 nos 5 anos seguintes). A redução do risco entre os anos 10 a 14 é de 0,97. Em relação à mortalidade, esta foi reduzida em 1/3 nos primeiros 15 anos (ganho absoluto de 9%), e, mesmo na doença pouco positiva para receptores de estrogênio, a redução de recorrência foi substancial (RR 0,67). A redução do risco em relação à mortalidade nos anos 0 a 4 teve RR 0,71 [0,05], RR 0,66 [0,05] durante os anos 5 a 9 e RR 0,68 [0,08] durante anos 10 a 14 (p <0,0001).(61)

O benefício da terapia adjuvante com IA foi avaliado na meta-análise do EBCTCG de 2010. O uso isolado de IA upfront comparativamente ao TMX, avaliando 9.856 mulheres com média de seguimento de seis anos. O tratamento com um IA resultou em redução do risco de recorrência em cinco anos, em comparação ao tamoxifeno ([RR 0,77, p <0,00001), levando a uma redução absoluta de 3% em cinco anos no risco de recorrência (12% versus 15%). A redução do risco de morte estatisticamente não significativa foi de 0,89, p> 0,1. Isso se traduziu em uma redução de 1% em cinco anos na mortalidade por câncer de mama (7% versus 8%). (62)

Em relação à modalidade de switch, quando há a troca de medicamento após 2-3 anos de uso de cada um até completar 5 anos, foi feita uma segunda análise com 9.015 mulheres acompanhadas por uma média de quatro anos, que foram tratadas com tamoxifeno por dois ou três anos e depois foram randomizadas para o tratamento com uma IA versus continuar com tamoxifeno até completar 5 anos. A terapia de switch reduziu o risco de recidiva seis anos após o tratamento de 8% versus 11% (RR 0,71, p <0,00001). A redução na mortalidade em 5 anos foi de 6% versus 8 % (RR de 0,79, p = 0,004).(63)

Uma outra forma de tratamento adjuvante, é iniciar o IA em mulheres que completam cinco anos de tamoxifeno. A evidência que suporta esta sequência de tratamento vem do estudo MA.17, que avaliou o tamoxifeno seguido por letrozol. O estudo incluiu 5.187 mulheres em pós-menopausa (46% com linfonodo positivo, 98% RE-positivo) que completaram 5 anos de tamoxifeno adjuvante e foram aleatoriamente designadas para a hormonioterapia com letrozol (2,5 mg por dia, durante 5 anos) ou placebo. Com um acompanhamento médio de 64 meses, o tratamento com letrozol resultou em melhora na sobrevida livre de doença (HR 0,68, 95% CI 0,45-0,61).(64)

A análise conjunta dos 17.477 pacientes inscritas nos estudos aTTom e ATLAS apresentou uma redução de 9% no risco de morte após as pacientes receberam 10 versus 5 anos de tamoxifeno durante todo o período de acompanhamento (RR 0,91, IC 95% [0,84, 0,97] , p = 0,008), com redução do risco relativo aumentada para 16% a partir de 10 anos (RR 0,84, IC [0,77, 0,93] 95%, p = 0,0007).(65,66)

Estas Diretrizes recomendam o uso de TMX por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa. Para aquelas em pós-menopausa, recomenda-se o uso de IA por 5 anos ou a modalidade de switch até completar 5 anos. Não se recomenda tratamento estendido por 10 anos com IA nas pacientes em pós-menopausa que fizeram uso de IA como primeira linha ou modalidade de switch, contudo o uso estendido de IA após 5 anos de tamoxifeno pode ser considerado individualmente. Adicionalmente, o uso de TMX estendido por 10 anos deve ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva, após a avaliação dos riscos e benefícios pela equipe médica assistente.

A quimioterapia adjuvante está indicada em pacientes com tumores de risco intermediário e alto. (Tabela 1).(56)

A meta-análise do EBCTCG concluiu que 6 ciclos de ciclofosfamida mais metotrexato mais 5-fluorouracila (CMF clássico) e 4 ciclos de doxorrubicina (adriamicina) mais ciclofosfamida (AC) são equivalentes, levando a redução da recorrência em 8 anos em cerca de um terço e redução de 20%-25% na mortalidade, mostrando também que esquemas com menores doses de antraciclinas são menos efetivos. Uma outra questão abordada foi a que quimioterapia além de 4 ciclos de AC como ciclofosfamida mais doxorrubicina mais 5-fluorouracila (FAC) por 6 ciclos ou ciclofosfamida mais epirrubicina mais 5-fluorouracila (FEC) por 6 ciclos ou 4 ciclos de AC mais taxano resultam em maior benefício com redução adicional de 15%-20% na mortalidade.(66)

A associação de taxano sequencialmente a antracíclico não aumentou o risco de mortalidade por leucemia ou insuficiência cardíaca congestiva, como os esquemas com maiores doses de antracíclicos. Os esquemas de taxano com maior evidência de benefício a partir de estudos individuais até o momento não corroborados por meta-análise são paclitaxel semanal por 12 semanas e docetaxel a cada 3 semanas por 4 ciclos. Estes esquemas se mostraram superiores em sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparados ao docetaxel semanal e paclitaxel a cada 3 semanas. O estudo que mostrou este dado testou quatro braços com taxano sequencial a 4 ciclos de AC, realizado com mais de 4.000 mulheres com axila positiva e axila negativa de alto risco. Outra consideração a ser feita é que o uso de paclitaxel semanal mostrou melhor tolerância, com menor incidência de neutropenia febril, mialgia, astenia e intolerância digestiva; sendo a neuropatia periférica mais incidente no esquema semanal.(67)

Em caso de contraindicação a antracíclicos, pode-se indicar a quimioterapia com docetaxel mais ciclofosfamida (TC) por 4 ciclos ou 6 ciclos de CMF. O esquema TC foi comparado com AC em pacientes operáveis em estágio de I-III, e ao final de 7 anos houve maior benefício em relação a sobrevida livre de doença e sobrevida global (81% versus 75% e 87% versus 82%, respectivamente), com significância estatística. O perfil de toxicidade foi diferente, com maior incidência de neutropenia no grupo do TC e maior toxicidade em relação a náusea e vômitos para o grupo do AC.(68-70)

Inexiste esquema de quimioterapia adjuvante considerado como padrão, e outros esquemas também avaliados por meta-análise são descritos como quimioterapia de terceira geração, como o FEC (5-fluorouracil mais epirrubicina mais ciclofosfamida) por três ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/m^2 por 3 ciclos ou paclitaxel 80 mg/m^2 semanal por 8 ciclos; ou doxorrubicina mais ciclofosfamida (AC) mais taxano dose densa e o esquema TAC (docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida) por 6 ciclos. Os dois últimos esquemas são considerados mais complexos, envolvendo antibioticoterapia profilática e profilaxia primária com fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos.(71-74) O tempo para início da quimioterapia deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia, embora diversos estudos mostrem dados divergentes.(75-77)

Os casos de câncer de mama com laudo histopatológico de carcinoma mucinoso, cribiforme, adenoide cístico, papilífero ou tubular são subtipos considerados de bom prognóstico, não sendo indicada quimioterapia em caso de tumores de até 3 cm e linfonodo negativo.(78,79).

Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2.(79,80) O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular, sendo o receptor HER-2 fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celular e possivelmente de mecanismos de controle da angiogênese.(80,81) O trastuzumabe é um medicamento antineoplásico biológico (anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2) utilizado na quimioterapia do carcinoma de mama que superexpressa o HER-2.(82-88)

Inexistem ensaios clínicos com a combinação de trastuzumabe e hormonioterapia adjuvantes, sem quimioterapia adjuvante. Todos os grandes estudos de quimioterapia adjuvante com trastuzumabe envolveram a combinação de quimioterapia, baseada ou não em antraciclinas, com trastuzumabe, com a hormonioterapia adjuvante sendo utilizada nos pacientes com receptor hormonal positivo durante a fase de trastuzumabe em monoterapia.

Os esquemas de quimioterapia mais comumente utilizados para o tratamento adjuvante associados ao trastuzumabe estão centrados em torno da utilização de antraciclina combinada ou não a taxano. Os principais resultados com a associação de trastuzumabe à quimioterapia baseada em antraciclina vem da análise conjunta dos estudos NSABP B31 e NCCTG N9831.(83)

A incorporação do trastuzumabe foi aprovada pela CONITEC(87) para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado), conforme critérios abaixo:

- Ausência de doença cardíaca sintomática;
- Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;
- Comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.

Em se aplicando a quimioterapia prévia (com ou sem trastuzumabe), não se faz necessária ou indicada a quimioterapia adjuvante, estando a modalidade de tratamento "adjuvante" recomendada quando não houve exposição prévia à quimioterapia.

A incidência de toxicidade cardíaca com o uso do trastuzumabe foi baixa nos estudos clínicos prospectivos, variando entre 1% e 4%, sendo comumente reversível se detectada precocemente, e com boa resposta ao tratamento clínico.(89,90) O uso de trastuzumabe deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca e evidência de diminuição da FE até que retorne a função cardíaca normal. Pacientes que não apresentarem melhora não deverão recomeçar o uso de trastuzumabe. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

Desta forma, a quimioterapia adjuvante do câncer de mama é indicada conforme o risco apresentado pela paciente e está resumido na Tabela 2.

TABELA 2 - Esquemas quimioterápicos sugeridos de tratamento de acordo com risco

RISCO/STATUS HORMONAL	PRÉ-MENOPAUSA	PÓS-MENOPAUSA
Baixo Risco	Tamoxifeno - se RH positivo - por 5 anos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront*, ou switch** - se RH positivo.
	Casos individuais podem ser selecionados para	Casos individuais podem ser selecionados para
	quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF	quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
	por 6 ciclos.	
Risco Intermediário	Tamoxifeno se RH positivo - por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC ou	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront* ou switch** - se RH positivo.
		AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel
	AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dia	
	s ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel	
		100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou
	100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel	FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel
		100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 8 ciclos.
	80mg/m2 semanal por 8 ciclos.	
Alto Risco	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dia	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel
		100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido

	s ou paclitaxel 80mg/m2 semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido	
	por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2	por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m2 a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m2
	semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe.	semanal por 8 ciclos;
		Se HER-2 positivo
	*** Se RH positivo - tamoxifeno por 5 anos,	adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo -
	caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste	tamoxifeno ou inibidor de aromatase upfront, ou
	período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como	switch.
	adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia	
	estendida por 10 anos com TMX.	

Esquemas quimioterápicos: AC-doxorrubicina 60mg/m^2 mais ciclofosfamida 600mg/m^2; FAC- 5-fluorouracila 500mg/m^2 mais doxorrubicina 50mg/m^2 mais ciclofosfamida 500mg/m^2; FEC - 5-fluorouracila 500mg/m^2 mais epirrubicina 100 mg/m^2 mais ciclofosfamida 500mg/m^2; TC - docetaxel (taxotere) 75 mg/m^2 mais ciclofosfamida 600 mg/m^2;

* Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase por cinco anos.

** Iniciar hormonioterapia com um inibidor de aromatase ou com o tamoxifeno por dois ou três anos e depois trocar pelo tamoxifeno ou por um inibidor de aromatase, respectivamente, até completar cinco anos.

*** ADJUVANTE (profilática, pós-operatória): Esquema abreviado (concomitante à quimioterapia com docetaxel ou vinorelbina): dose inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 2 mg//Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente durante 8 semanas, total de 9 semanas de tratamento. Esquema estendido de 26 semanas (início concomitante à quimioterapia com taxano): dose inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 8 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. Esquema estendido de 52 semanas (12 meses): dose Inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e 16 doses subsequentes de 6 mg//Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas. PRÉ-VIA (neoadjuvante ou citorredutora, pré-operatória - início concomitante à quimioterapia com antraciclina ou taxano): dose Inicial de 4 mg/Kg, IV, em 1 hora e 23 doses subsequentes de 2 mg/Kg, IV, em 30 minutos, semanalmente. Note-se que a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe do carcinoma de mama HER-2 positivo pode ser classificada como poliquimioterapia (quimioterapia com trastuzumabe) e monoquimioterapia (uso exclusivo de trastuzumabe após a poliquimioterapia com trastuzumabe).

Casos especiais

Com relação às pacientes idosas, caso tenham indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se realizá-la com esquemas e doses ideais. Recente estudo verificou que tratamento adjuvante com capecitabina foi inferior ao tratamento com AC por 4 ciclos.(91) No caso de pacientes obesas, deve-se seguir as doses preconizadas com área de superfície corporal real. Estudos com antracíclicos mostram que não há maior incidência de neutropenia febril ou maior mortalidade.(92)

Outra situação a ser considerada em câncer de mama é seu desenvolvimento durante a gestação, em que a incidência, assim como no homem, representa 1% dos casos. A cirurgia na gestante também é considerada como tratamento principal (há controvérsias em relação ao LS e a cirurgia conservadora devido ao uso de radiotraçadores, uso do azul patente e necessidade de radioterapia complementar, respectivamente). A quimioterapia deve ser evitada no primeiro trimestre, devido ao maior risco de anomalias congênitas, anomalias cromossômicas, natimorto e aborto, com risco estimado de malformação fetal durante a exposiçãono primeiro trimestrede 15% a 20% (contra 2% a 3% entre todos os nascidos vivos). A dose de quimioterapia deve seguir a superfície corporal ao longo do tratamento. Os esquemas quimioterápicos com maiores fontes de dados de segurança são os que contêm antraciclina, que devem ser reservados durante o segundo e terceiro trimestres, devendo-se ter o cuidado adicional de evitar o período do nadir próximo ao fim da gestação para minimizar complicação puerperal.

No entanto, a quimioterapia no segundo ou terceiro trimestre foi associada a restrição do crescimento intrauterino, menor idade gestacional ao nascimento (prematuridade) e baixo peso ao nascer cerca de metade das crianças expostas. Dados de segurança sobre o uso de taxano durante a gravidez são limitados. O uso de trastuzumabe durante a gravidez é contraindicado, pois a exposição a trastuzumabe durante a gravidez pode provocar oligoidrâmnio, que em alguns casos pode levar a hipoplasia pulmonar, anormalidades do esqueleto e morte neonatal. O metotrexato deve ser evitado em todas as fases da gestação devido ao seu efeito abortivo e potencial teratogênico. Como regra geral, a amamentação deve ser evitada em mulheres, enquanto estiver recebendo quimioterapia, como ou sem trastuzumabe e hormonioterapia, assim como a contracepção em mulheres férteis deve ser orientada em pacientes em tratamento com esses medicamentos. (93-96)

6.3.2 Quimioterapia prévia (neoadjuvante/citorredutora)

Os estudos clínicos e meta-análises confirmam que não há diferença na ordem de administração da quimioterapia em relação ao tratamento cirúrgico, podendo ser administrado antes ou após, no caso de doença inicialmente operável.(97-99)

O tratamento prévio sistêmico geralmente é realizado nos casos em que a intervenção cirúrgica não é possível (estágios avançados) ou não está indicada (carcinoma inflamatório) ou em casos em que se deseja cirurgia conservadora da mama.

Os estágios avançados referem-se aos estágios IIIA, IIIB e IIIC, e a sua apresentação clínica inclui tumores acima de 5 cm, linfonodos axilares numerosos ou aderidos, infiltração de pele ou parede torácica, ou acometimento de linfonodo supraclavicular. Os estudos sobre terapia neoadjuvante incluíram pacientes operáveis (estágio I a II), o que pode ter superestimado os benefícios dessa modalidade terapêutica.(100-107)

A pesquisa de LS realizada no momento da cirurgia definitiva, após a terapia sistêmica neoadjuvante, resultou em taxas mais baixas de identificação do LS (possivelmente devido a alterações estruturais nos vasos linfáticos após a quimioterapia prévia) e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes dessa terapia.(97,98,104)

Os esquemas de quimioterapia descritos na Tabela 2 no campo alto risco podem ser utilizados para a quimioterapia neoadjuvante.

O benefício do trastuzumabe neoadjuvante foi demonstrado por uma análise combinada de dois estudos clínicos aleatorizados, em que os pacientes foram submetidos a tratamento com quimioterapia isolada ou quimioterapia associada ao trastuzumabe. Foi demonstrado um ganho estatisticamente significativo na taxa de resposta patológica completa (RPc) - 43% versus 20% -, redução na taxa de recorrência de doença (26% versus 39%) e uma tendência para redução de mortalidade (13% versus 20%), para a combinação de quimioterapia com trastuzumabe.(108)

O estudo TECHNO avaliou a eficácia e segurança da combinação epirrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel e trastuzumabe como tratamento neoadjuvante em pacientes com o HER-2 superexpresso. Os pacientes tinham tumores maiores ou iguais a 2,0 cm ou carcinoma inflamatório e tinham a superexpressão de HER-2 confirmada. A sobrevida global em 3 anos foi de 96% em pacientes com RPc em comparação com 86% em pacientes sem RPc (P = 0,025).(109)

Diversos estudos avaliaram a comparação direta entre quimioterapia isolada e a quimioterapia com trastuzumabe em neoadjuvância. O estudo NOAH foi um estudo de superioridade, que comparou quimioterapia neoadjuvante isolada em pacientes HER-2 positivo. As pacientes que receberam trastuzumabe associado à quimioterapia, apresentaram RPc superior (39% versus 19%; p = 0,001), ganho de sobrevida livre de eventos (HR 0,58; p = 0,0126) e ganho de sobrevida global (HR 0,62; p = 0,114).(110)

É aceitável a adaptação de esquemas de quimioterapia para este subgrupo de pacientes, tomando com base os seguintes preceitos: evitar concomitância de trastuzumabe e antraciclinas, uso sequencial de antraciclinas e taxanos e concomitância de trastuzumabe e taxanos. (108,111)

A hormonioterapia também pode ser usada com intuito neoadjuvante para tratamento inicial (1ª linha) de pacientes na pós-menopausa com tumor localmente avançado (estádio III), receptores hormonais positivos e HER-2 negativo, que não receberam quimioterapia prévia e que não preenchem critérios para receber quimioterapia ou quando não seja possível o seu uso. De acordo com estudos, os IA parecem ser superiores em relação à resposta clínica comparativamente ao tamoxifeno. O tempo de tratamento pode variar de 3 a 6 meses, não havendo dados de segurança suficientes para se indicar a hormonioterapia prévia em caso de pacientes em pré-menopausa.(112-114).

Em estudo com o uso de bevacizumabe neoadjuvante associado a quimioterapia, não se observou aumento de RPc, objetivo primário do estudo, nas pacientes com receptores hormonais positivos; contudo nas pacientes com receptores negativos a taxa de resposta completa foi maior (39% versus 28%). O acompanhamento em longo prazo e novos estudos são necessários, pois não se sabe se o aumento de RPc para um fármaco que promove anti-angiogênese tem o mesmo impacto na sobrevida como a quimioterapia.(115)

6.3.3 Quimioterapia paliativa

O câncer de mama metastático é definido como a presença de doença que acomete outros sítios além da mama, da parede torácica e das cadeias regionais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, sanguínea ou por extensão direta. (116) Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte destas pacientes consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos.(117)

Inexiste um consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica para pacientes com câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), e também não há diretrizes que definam um tratamento específico. Contudo existem conceitos importantes para a seleção da melhor conduta terapêutica de acordo com cada situação. Essa seleção depende de vários fatores que incluem as características do paciente e do tumor, a agressividade da doença, a resposta às terapias anteriores, o tempo desde a última exposição quimioterápica (inclusive hormonioterápica), os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas.

A disponibilidade e a aprovação de vários agentes, juntamente com a heterogeneidade regional, diversificam ainda mais os padrões de tratamento em várias partes do mundo. O ideal é que a terapia seja individualizada e que oncologistas possam utilizar revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e consensos regionais e globais para orientar a decisão terapêutica de acordo com os medicamentos disponíveis. Ao selecionar a terapia, o médico também deve considerar os aspectos práticos, tais como a necessidade de hospitalização ou logística do atendimento ambulatorial, disponibilidade de medicamentos orais, efeitos adversos dos antineoplásicos e a vontade do paciente para cumprir o esquema quimioterápico selecionado.

O aumento do uso de antraciclinas, taxanos e terapias hormonais adjuvantes nos estágios iniciais da doença faz com que a seleção do tratamento inicial da doença avançada ou de linhas subsequentes de tratamento seja desafiadora, e principalmente a resistência aos medicamentos limita as opções terapêuticas e a eficácia da quimioterapia de resgate.

Principalmente pela heterogeneidade do câncer de mama, não existem na literatura estudos randomizados que comprovem aumento da sobrevida global no tratamento paliativo da doença avançada após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas, excluindo-se as quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes. Contudo, é aceito o tratamento subsequente da doença metastática (3ª ou 4ª linha) em consensos internacionais, dependendo das características do paciente e da doença (10,118), com a intenção de melhorar a qualidade de vida e paliar sintomas.

Atualmente, dispõe-se de uma ampla variedade de agentes para tratamento hormonal no câncer de mama avançado. As principais manipulações hormonais utilizadas são o uso de medicamentos e a ooforectomia cirúrgica ou actínica (por radioterapia).

Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno (119), os inibidores da aromatase (exemestano, anastrozol ou letrozol), os análogos do LHRH e o fulvestranto(120-122).

Na hormonioterapia paliativa deve ser considerado o status menopausal da paciente, pois algumas opções como os inibidores da aromatase em monoterapia não devem ser prescritos enquanto houver função ovariana.

As pacientes em pré-menopausa que nunca foram submetidas a tratamento com tamoxifeno têm benefício com o uso deste medicamento em monoterapia. Adicionalmente, a ablação ovariana com o uso de análogo do LHRH (ex. gosserelina) associada ao tamoxifeno está relacionada a aumento de sobrevida global, quando comparado ao uso de tamoxifeno isolado(123). Nas pacientes em pré-menopausa que já foram tratadas com tamoxifeno na adjuvância ou naquelas que já falharam com o uso de tamoxifeno em primeira linha é preconizado o uso de um inibidor da aromatase associado à gosserelina em segunda linha(124).

Os inibidores da aromatase, quando comparados ao tamoxifeno no tratamento em primeira linha das pacientes em pós-menopausa, possuem melhor eficácia em sobrevida global(125). Em segunda linha pode-se utilizar tamoxifeno nas pacientes submetidas a IA anteriormente e que não falharam ao tamoxifeno no tratamento adjuvante ou IA nas pacientes submetidas a tamoxifeno em primeira linha. Outra opção para tratamento em segunda ou terceira linha é o fulvestranto em dose de 250mg mensal intramuscular(126-129). A dose de 500 mg demonstrou melhor eficácia no estudo CONFIRM com sobrevida global de 26,4 meses para fulvestranto 500mg e 22,3 meses para 250mg (HR = 0,81; 95% IC = 0,69-0,96; nominal p = 0,02) e pode ser uma opção.(130-132)

Na falha a inibidor não esteroidal (anastrozol ou letrozol) pode-se utilizar um inibidor esteroidal como opção (exemestano).(133)

Inexiste comprovação do benefício em sobrevida global do uso de terceira linha hormonal. Contudo, no grupo de pacientes com doença responsiva anteriormente e lentamente progressiva, com receptores hormonais fortemente positivos em que se deseja postergar o início da quimioterapia, ou naquelas pacientes com contraindicação aos agentes citotóxicos, pode-se utilizar uma terceira linha hormonal a fim de preservar os pacientes dos efeitos colaterais da quimioterapia.

O uso de everolimo, um inibidor tirosinoquinase da via intracelular de sinalização MTOR, em combinação com exemestano após falha da hormonioterapia, foi avaliado em estudo multicêntrico, duplo-cego randomizado, envolveu 724 mulheres em pós-menopausa com receptores de estrogênio positivos, HER-2-negativo, com câncer de mama avançado com recorrência ou progressão após terapêutica prévia com letrozol ou anastrozol. Uma análise interina da sobrevida global (SG), realizado em 46% dos eventos esperados não foi estatisticamente significativa (HR = 0,77 (IC95%: 0,57 - 1,04)). A segunda análise interina para sobrevida global mostrou um benefício de 4,4 meses (HR=0.89 (IC95%: 0,73 -1.10); p=0.1426), porém novamente sem significância estatística (133). A CONITEC deliberou sobre o uso de everolimo, não recomendando a sua incorporação no SUS, considerando que há apenas um estudo clínico, pequena magnitude do efeito primário - 4 meses de sobrevida livre de progressão, sem efeitos em sobrevida livre global -, alto impacto orçamentário e alta relação de custo-efetividade incremental.(134)

Em pacientes com condições clínicas suficientes, a quimioterapia paliativa pode ser indicada no caso de progressão tumoral na vigência da terapia hormonal. A terapia citotóxica é um tratamento bastante utilizado no tratamento das pacientes com doença avançada, metastática ou recidivada, principalmente naquelas com receptores hormonais negativos ou com receptores hormonais positivos que se tornaram refratárias à hormonioterapia e ainda naquelas com doença visceral ou com doença agressiva. Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metrotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e outros quimioterápicos como ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.(135-147).

A quimioterapia pode ser administrada como agente único ou em combinação. Quando comparados, em revisão sistemática publicada em 2005, a combinação de agentes quimioterápicos foi associada a um aumento da taxa de resposta, aumento do tempo para progressão de doença e um pequeno benefício de sobrevida global (HR para morte de 0,88 IC 0,83-0,93), no entanto com um aumento expressivo da toxicidade.(148) Diversos estudos clínicos com fármacos mais modernos também falharam em demonstrar benefício de sobrevida e, quando mostraram, este benefício foi apenas de 2 a 3 meses.(138,149-151)

O tratamento combinado deve ser utilizado em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida, a despeito da maior toxicidade proporcionada por esse tratamento. Fora deste contexto, pacientes devem ser submetidos a monoterapia.

A duração da quimioterapia é foco de intenso debate; diversos estudos já demonstraram que a "quimioterapia de manutenção" pode prolongar a sobrevida livre progressão, porém não altera a sobrevida global.(152-155) Inexiste comprovação científica do benefício de quimioterapia paliativa após 2ª linha em termos de sobrevida global, mas seu uso pode ser considerado particularmente nas pacientes com boa resposta anterior e que mantenham performance status adequado com objetivos de retardar a progressão da doença e paliar sintomas.

O uso de trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático foi analisado pela CONITEC, que considerou os dados disponíveis insuficientes para justificar a incorporação do trastuzumabe para a poliquimioterapia ou monoterapia do carcinoma de mama avançado(87).

Posteriormente, foi avaliado em duas meta-análises. Meta-análise da Cochrane foi publicada, avaliando o papel do uso de trastuzumabe mais quimioterapia versus quimioterapia isolada em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2.(156) Esta publicação revisou 7 ensaios clínicos, envolvendo 1.497 pacientes, com câncer de mama metastático HER2 positivo. A combinação do risco relativo para sobrevida global e sobrevida livre de progressão favoreceram trastuzumabe (RR = 0,82, IC 95% = 0,71 - 0,94, p = 0,004; RR = 0,61, IC 95% = 0,54 - 0,70, p<0,00001, respectivamente), havendo uma diminuição de quase 20% no risco de mortalidade pela doença. Houve também aumento de complicações cardíacas, especialmente insuficiência cardíaca congestiva com o uso de trastuzumabe. Os ensaios clínicos que utilizaram um esquema de trastuzumabe com taxanos em primeira linha tiveram impacto significativo em sobrevida global. Não foi demonstrada evidência científica que embase o uso de trastuzumabe além da progressão e não há dados que embasem o beneficio do uso de trastuzumabe em pacientes que tenham recidivado após o uso de trastuzumabe na quimioterapia prévia ou adjuvante.

Outro estudo avaliou também o papel de uso de trastuzumabe + quimioterapia ou hormonioterapia versus quimioterapia ou hormonioterapia isolada em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2.(157) Os autores identificaram 7 trabalhos, relativos a 5 estudos clínicos, nos quais o trastuzumabe foi associado a antraciclinas, paclitaxel, docetaxel, anastrozol ou letrozol. A conclusão do autores é que a adição de trastuzumabe à quimioterapia determinou um aumento da sobrevida global (RR = 0,79, IC 95% = 0,65-0,96), o que não foi observado com a associação à hormonioterapia.

Por mais duas vezes, a CONITEC analisou demandas apresentadas para a incorporação do trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado, apontando fragilidades metodológicas dos relatórios apresentados e continuando a questionar sobre os locais das metástases dos casos incluídos nos estudos e os resultados obtidos por localização das metástases.

O lapatinibe é um inibidor reversível dos receptores da família das tirosinoquinases ErbB1 e ErbB2, administrado pela via oral. Em combinação com capecitabina, à progressão tumoral após o uso de trastuzumabe, não resultou em melhora da SG (HR 0,92; 95% CI, 0,58-1,46; p = 0,72).(155) Outro estudo de fase III, de uso em primeira linha e comparando lapatinibe e paclitaxel com paclitaxel, também não demostrou benefício em SG.(158). Embora outro estudo com paclitaxel tenha demonstrado melhora em SG com a mesma combinação em primeira linha (159) e uma meta-análise,que incluiu na análise final 4 ensaios clínicos, sendo 3 em primeira linha de tratamento, sobre o uso de lapatinibe em combinação com tratamento hormonal ou quimioterapia, tenha mostrado melhora da SG em favor do uso de lapatinibe(160), estes estudos têm sua importância reduzida.

O bloqueio duplo vertical com trastuzumabe e lapatinibe em pacientes com tumores HER-2 positivos e RH negativo após progressão em trastuzumabe resultou em aumento de SG. Não houve benefício do uso de lapatinibe em paciente com doença sensível à hormonioterapia.(161)

Assim, em virtude dos múltiplos medicamentos em estudo de segunda linha em investigação em tumores HER2 positivos em subgrupos distintos, deve-se aguardar a publicação de revisões sistemáticas com meta-análises a fim de se decidir sobre a melhor sequência de tratamento. Recente estudo de revisão sistemática e de análise econômica sobre o uso de trastuzumabe e de lapatinibe com IA concluiu que nenhuma das combinações é custo-efetiva em comparação com IA em monoterapia.(162)

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga em um domínio extracelular distinto do trastuzumabe e previne sua dimerização com HER3. O estudo CLEOPATRA avaliou a adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel. A avaliação de SG demonstrou um benefício de sobrevida de 37,6 meses (95% CI 34,3-NE [não podendo ser estimado]) no grupo placebo e não alcançado (95% CI 42,4-NE) no grupo pertuzumabe (HR=0,66, 95% CI 0,52-0,84; p=0,0008) em sua análise interina.(163) Na apresentação, em encontro de especialistas, da análise final da sobrevida global, relatou-se um ganho em caso de câncer de mama HER2-positivo metastático. As pacientes que receberam pertuzumabe tiveram um ganho de 15,7 meses de vida quando comparadas as que receberam apenas trastuzumabe associado ao docetaxel. Os dados finais reportados, após 385 mortes e um tempo mediano de seguimento de 50 meses, demonstraram um significativo aumento na sobrevida global no braço do pertuzumabe comparativamente ao braço placebo (56,5 meses versus 40.8 meses, HR=0,68, p=0,0002).(164)

O trastuzumabe-entansina (T-DM1) é o trastuzumabe ligado de forma covalente com a substância inibitória de microtúbulos DM1 (um derivado de maitansina) por meio do ligante tioéter estável MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). A entansina refere-se ao complexo DM1-MCC. A conjugação trastuzumabe-entansina confere seletividade às células tumorais com receptores HER-2 positivos, aumentando a veiculação da entansina nas células tumorais. O estudo EMILIA, de fase III, sobre a quimioterapia de segunda linha do câncer de mama avançado e em progressão após o uso de trastuzumabe em primeira linha, avaliou 991 pacientes para receber TDM-1 ou a combinação lapatinibe mais capecitabina. Com seguimento mediano de 19 meses, o estudo mostrou-se positivo em seu desfecho primário com diferença estatisticamente significativa em sobrevida global (SG: 30,9 versus 25,1 meses; HR=0,68; IC de 95%: 0,55-0,85; p< 0,001).(165)

O T-DM1 foi novamente pesquisado em outro estudo multicêntrico de fase III chamado TH3RESA2, que avaliou o papel do T-DM1 em pacientes com progressão de doença após duas ou mais linhas de terapias anti-HER2, incluindo trastuzumabe e lapatinibe. Nele, 602 pacientes foram randomizadas (2:1) para receberem T-DM1 ou terapia de escolha do investigador. O estudo se mostrou positivo para o seu desfecho primário, com aumento da sobrevida global no grupo T-DM1(mediana 6·2 meses [IC 95% 5,59-6,87] versus 3·3 meses [2,89-4,14];HR=0,55; IC de 95%: 0,37-0,83; p= 0,003).(166)

Uma revisão sistemática que avaliou o papel do bloqueio duplo de HER2 com trastuzumabe e outros agentes como lapatinibe, pertuzumabe e T-DM1 no tratamento de doença metastática concluiu que, embora exista evidência que o duplo bloqueio possa ter efeito aditivo ou sinérgico, ainda são necessárias evidências mais robustas para definir quais as subpopulações que mais se beneficiam e qual o melhor sequenciamento destes medicamentos. Estudos de análise econômica são necessários para definir em quais cenários o bloqueio duplo é custo-efetivo.(167)

A associação de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal anti VEGF (fator de crescimento endotelial), quando administrado em combinação ao paclitaxel para pacientes com câncer de mama triplo negativo (RE, RP e HER-2 negativos) proporciona um aumento na taxa de resposta e na sobrevida livre de progressão de doença sem alterar de fato a sobrevida mediana global dessas pacientes.(168).

Assim, o trastuzumabe no tratamento do câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), bem como outros medicamentos, inclusive os anti-HER-2 com indicação nos casos de progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática, como lapatinibe, pertuzumabe e trastuzumabe-entansina, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade, custo-efetividade e, se possível, de custo-oportunidade.

Pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber o inibidor de osteólise, associadamente a efetivo tratamento sistêmico. Medicamentos dessa classe ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia (169), entretanto deve-se atentar paraa possibilidade de osteonecrose de mandíbula com uso prolongado de medicamento dessa classe farmacológica.

7 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

7.1 AVALIAÇÃO Da RESPOSTA TERAPÊUTICA

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

7.2 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versão 4)(170) ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida ou o tratamento suspenso. Este será retomado apenas quando a toxicidade regredir ou retornar para os graus 1 ou 2. Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente. Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativos.

Trastuzumabe

Em relação à infusão do trastuzumabe, recomenda-se a observação clínica por 30 minutos após a administração das três primeiras doses do medicamento, pelo risco de reações adversas imediatas por hipersensibilidade. Sintomas como febre e calafrio podem ocorrer em 30% a 40% dos pacientes após a primeira administração de trastuzumabe, sendo menos comum nas administrações subsequentes. Podem ocorrer ainda náusea, vômitos, astenia, dor local, cefaleia, tontura, dispneia, hipotensão e erupção cutânea. Recomenda-se para estes pacientes o uso de medicamentos sintomáticos (anti-histamínicos e analgésicos) e reduzir a velocidade de infusão do trastuzumabe. Reações infusionais graves são infrequentes (3 por 1.000 pacientes), podendo resultar em óbito (4 por 10.000 pacientes), e incluem dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia e hipoxemia. Recomenda-se para estes pacientes a interrupção imediata do uso do trastuzumabe e medidas de suporte clínico apropriadas.

Deve ser realizado ecocardiograma antes do início do uso desse medicamento e a cada 3 meses de tratamento, e as condutas abaixos devem ser tomadas de acordo com os ecocardiogramas de monitoramento.

Para as pacientes assintomáticas(171):

- FE normal, porém redução absoluta menor que 16% em comparação ao exame pré-tratamento: continuar o tratamento;

- FE normal, com redução absoluta maior ou igual a 16% em comparação ao exame pré-tratamento: suspender e reavaliar a FE em 3-4 semanas;

- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta menor que 10%: manter o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas;

- FE abaixo do limite inferior normal, com redução absoluta maior ou igual a 10%: suspender o tratamento e reavaliar FE em 3-4 semanas.

O tratamento suspenso pode ser reiniciado, se na reavaliação da FE houver critério para sua continuidade. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a 6 semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial.

Em caso de duas interrupções sucessivas, ou três em qualquer momento, o uso do medicamento deve ser permanentemente interrompido.

Em caso de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com o uso do medicamento, o mesmo deverá ser permanentemente interrompido, independente dos valores de FE.

Tem sido observado nos pacientes com câncer de mama HER-2 positivo um risco maior do que o habitual de desenvolver metástase(s) no sistema nervoso central (SNC). O SNC é uma região santuário, não alcançado pela maioria dos medicamentos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante. Se o paciente desenvolver metástase isolada no SNC durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o tratamento precisa ser interrompido para o tratamento médico apropriado - cirurgia ou radioterapia. Se toda a lesão metastática tiver sido ressecada, proporcionando a chance de remissão em longo prazo, cabe ao médico oncologista definir se a quimioterapia adjuvante deve ser retomada de modo a completar período de uso do trastuzumabe originalmente programado. Se o paciente desenvolver metástase no SNC e em outro órgão durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não reiniciado.

7.3 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Pacientes devem ser acompanhados ao término da adjuvância por 5 anos. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses para os primeiros três anos, a cada 6 a 12 meses para os seguintes 4 e 5 anos, e depois, anualmente. Para as mulheres que se submeteram à cirurgia conservadora da mama, a mamografia pós-tratamento deve ser obtida um ano após a mamografia inicial e pelo menos 6 meses após a conclusão da radioterapia. O uso de hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais não é recomendado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico. Pacientes com doença metastática devem ser acompahados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A adoção dos esquemas de quimioterapia comprovadamente estabelecidos para câncer de mama irá depender de experiência em cada instituição e seu corpo clínico, bem como a disponibilidade de determinados insumos. O uso de esquemas de alta complexidade devido ao potencial alto de complicações e efeitos colaterais de difícil controle não é recomendado nestas Diretrizes.

Doentes com diagnóstico de câncer mamário devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp), com versão mensalmente disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de mama:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO

03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 1ª Linha

03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 2ª Linha

03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 1ª linha

03.04.02.033-8 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA) - ADULTO

03.04.04.002-9 - Quimioterapia do carcinoma de mama (prévia)

03.04.04.018-5 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (prévia)

03.04.04.019-3 - Hormonioterapia prévia do carcinoma de mama em estádio III (prévia)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) - ADULTO

03.04.05.013-0 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estádio I clínico ou patológico

03.04.05.026-1 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio I (adjuvante)

03.04.05.029-6 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio I (adjuvante)

03.04.05.004-0 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estádio I clínico ou patológico

03.04.05.007- 5 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estádio II clínico ou patológico

03.04.05.027-0 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio II (adjuvante)

03.04.05.030-0 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio II (adjuvante)

03.04.05.012-1 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estádio II clínico ou patológico

03.04.05.006-7 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estádio III clínico ou patológico

03.04.05.028-8 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (adjuvante)

03.04.05.031-8 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estádio III (adjuvante)

03.04.05.011-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estádio III clínico ou patológico

Observação: A quimioterapia ou hormonioterapia paliativa do carcinoma de mama avançado - metastático ou recidivado - após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas, excluindo-se as quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes, pode ser autorizada, na conformidade com estas Diretrizes, e, na falta de procedimento de quimioterapia ou hormonioterapia com a linha correspondente, usar o procedimento de 2ª linha existente, em caso de solicitação de 3ª linha.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação.

Ações de controle e avaliação incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos).

Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e observância da regulação do acesso assistencial; a qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração de medicamento(s) (tipos e doses); a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico de câncer mamário e perfil clínico do doente (capacidade funcional, estadiamento, indicação clínica para tratamento), o esquema terapêutico e as doses diárias prescritas e fornecidas; a compatibilidade do registro dos procedimentos com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.Exceto pela Talidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo, pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e locorregionalmente avançado, pelo Rituximabe para a quimioterapia do Linfoma Difuso de Grandes Células-B e do Linfoma Folicular e dos Dasatinibe e Nilotinibe para a quimioterapia da Leucemia Mieloide Crônica de adultos, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos(172).

9 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

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

10 REFERÊNCIAS

1.Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p.:il. Col., mapas.

2.Ferlay J, Bray F, Pisani, Parkin DM. Globocan 2002: câncer incidence , mortality and pralence worldwide. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IARC Press: Lyon, 2004

3.Donald A. Berry, Ph.D., Kathleen A. Cronin, Ph.D., Sylvia K. Plevritis, Ph.D., Dennis G. Fryback, Ph.D., Lauren Clarke, M.S., Marvin Zelen, Ph.D., et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer; N Engl J Med 2005; 353:1784-92

4.Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev. 1993;15(1):36-47. Review;

5.Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1981; 67(2): 327.

6.Brasil. Ministério da Saúde. Instituto nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4/Instituto nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2010;

7.Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. ; CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/ (Acesso em 26/03/2012).

8.Controle do Câncer de Mama - Documento de consenso/Ministério da Saúde - 2004. Disponível em http://www1.inca.gov.br/publicacoes/Consensointegra.pdf. Acesso em 03/08/2013

9.Instituto Nacional do Câncer/Ministériod a Saúde. Detecção Precoce do Câncer de Mama. Disponível em http: //www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/deteccao_mama_2012.pdf. Acesso em 09/08/2013.

10.National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer; Disponível em www.nccn.org. Acesso em 08/2012.

11.Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T; Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ May 15, 2001 vol. 164 no. 10.

12.Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.:CD001877.DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al.. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002;94(15):1151.

13.Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367-5374.

14.Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med 2010; 7: e1000279.

15.Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 736-750.

16.Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1275-1281

17.Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes based on ER/OR and HER-2 expression : Comparison of Clinicopathologic Features and Survival . Clin Med Res. 2009 June; 7(1-2): 4-13

18.Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; 127: 133-142

19. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. J Clin Oncol 2009; 27: 1168-1176.

20.Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7a ed. West Sussex: Willey-Blackwell 2009. [Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM - Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Inca, 2012.xxv,325p.]

21.Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5287-312

22.W. Han, H. Kim, J. Lee, K. Lee, H. Moon, E. Ko, et al. Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea; Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Republic of Korea. Value of preoperative staging of breast cancer patients using computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1105).

23.A. Goldhirsch, W. C. Wood, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thurlimann, H.-J. Senn & Panel Members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Annals of Oncology 18: 1133-1144, 2007.

24.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. The Lancet, Volume 378, Issue 9793, Pages 771 - 784, 27 August 2011.

25.Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica - Fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre, Artmed, 2006.

26.Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 366 (9503):2087.

27.Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. Ann Surg 1907; 46:1.

28.Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. Cancer 1981; 47:170.

29.Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. Ann R Coll Surg Engl 1981; 63:239.

30.Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347:1233.

31.Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 1995; 2:303.

32.Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. N Engl J Med 1998; 339: 941-946

33.Cox CE, Pendas S, Cox JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Ann Surg 1998; 227: 645-651.

34.Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. CMAJ 2001; 165: 166-173.

35. Lucci A Jr, Kelemen PR, Miller C III et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. J Am Coll Surg 2001; 192: 453-458.

36.Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol 2007; 8:881.

37.Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinal lymph node dissection: a description of the trial. Ann Surg Oncol 2004; 11:208S.

38.Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. ASCO 2010; Abstract LBA505. J Clin Oncol 2010; 28:18s (suppl; abstr LBA505).

39.Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11:927.

40.Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 927-933

41.Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA 2011; 305: 569-575.

42.Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al;International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 14: 2013,297-305.

43.Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. Plast Reconstr Surg 2005; 115:1289.

44.Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. Eur J Surg Oncol 2000; 26:17.

45.Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000; 88:1082

46.Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of metastatic breast câncer at diagnosis. J Clin Oncol 2006;24(18):2743.

47.Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al (2000) Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer.International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol18(22):3768-3774

48.Lichter AS, Fraass BA, Yanke B. Treatment Techniques in the Conservative Management of Breast Cancer. Semin Radiat Oncol 1992; 2:94.

49.Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:1220.

50.Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010; 362: 513-520.

51.The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008; 371: 1098-1107.

52.Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 15;74(4):987-1001

53.Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). Radiother Oncol. 2010 Mar;94(3):264-73

54.Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ, Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(17):1784

55.R. Wolters, A.C. Regierer, L. Schwentner , V. Geyer , K. Possinger , R. Kreienberg , M.B. Wischnewsky , A. Wockel . A comparison of international breast cancer guidelines - Do the national guidelines differ in treatment recommendations? EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 48 (2012) 1-11

56.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials; Lancet 2012 Feb; 379 (9814) 423-44;

57.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, 365, Issue 9472, 1687-1717, 2005;

58.Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD005212. DOI: 10.1002/14651858.CD005212.pub2

59.Pico C, Martin M, Jará C. et al. On behalf of the GEICAM Group. Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. Annals of Oncology 15: 79-87, 2004

60.Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369:1711, 2007

61.Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen.. J Clin Oncol. 2010;28(3):509.

62.Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003;349(19):1793.

63.Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst. 2005;97(17):1262.

64.aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5);

65.Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet, Volume 381, Issue 9869, Pages 805 - 816, 9 March 2013 doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1]

66.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012 Feb; 379(9814) 423-44.

67.Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD004421.

68.Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5381.

69.Stephen Jones, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, Joanne L. Blum, Svetislava J. Vukelja, Kristi J. McIntyre, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. JCO March 10, 2009 vol. 27 no. 8 1177-1183.

70.Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006; 24:5664.

71.Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:805.

72.Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst 2010; 102:1845.

73.Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 352:2302.

74.The Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet, Volume 374, Issue 9707, Pages 2055 - 2063, 19 December 2009.

75.Caroline Lohrisch, Charles Paltiel, Karen Gelmon, Caroline Speers, Suzanne Taylor, Jeff Barnett and Ivo A. Olivotto. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early-StageBreast Cancer. J Clin oncolb VOLUME 24 NUMBER 30 OCTOBER 20 2006

76.Carlos Jara Sánchez, Amparo Ruiz, Miguel Martín, Antonio Antón, Blanca Munárriz, Arrate Plazaola, José Schneider, Purificación Martínez del Prado, Emilio Alba and Antonio Fernández-Aramburo. Influence of Timing of Initiation of Adjuvant Chemotherapy Over Survival in Breast Cancer: A Negative Outcome Study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). Breast cancer research and treatment.Volume 101, Number 2 (2007), 215-223, DOI: 10.1007/s10549-006-9282-0

77.Thurman SA, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman R, Silver B, Harris JR, Recht A. Outcome after breast-conserving therapy for patients with stage I or II mucinous, medullary, or tubular breast carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(1):152.

78.Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. JAMA. 2004;291(16):1972.

79.Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER-2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(9):4995.

80.Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. Am J Pathol. 1997;151(6):1523.

81.Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1659.

82.Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1673.

83.Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, JyrkkiöS, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J, FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006;354(8):809.

84.Marc Spielmann, Henri Roché, Thierry Delozier, Jean-Luc Canon, Gilles Romieu, Hugues Bourgeois, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. J Clin Oncol 2009; 27:6129-6134.

85.Luca Gianni, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377-84.

86.Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273.

87.Brasil. Ministério da Saúde. Relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Abril 2012. Consultado em julho 2013. Disponível em: www.conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf

88.Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD006243.

89.Marion Procter, Thomas M. Suter, Evandro de Azambuja, Urania Dafni, Veerle van Dooren, Susanne Muehlbauer, et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. J Clin Oncol. 2010; 28:3422-3428.

90.H. B. Muss, D. L. Berry, C. Cirrincione, M. Theodoulou, A. Mauer, H. Cohen, A. H. Partridge, L. Norton, C. A. Hudis, E. P. Winer, North American Breast Cancer Intergroup. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907.J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 507)

91.Jennifer J. Griggs, Pamela B. Mangu, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam,William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Pini, Carolyn D. Runowicz, Gary L. Rosner, Michelle Shayne,Alex Sparreboom, Lara E. Sucheston, and Gary H. Lyman. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese AdultPatients With Cancer: American Society of ClinicalOncology Clinical Practice Guideline. ASCO GUIDELINES

92.BYRD BF Jr, BAYER DS, ROBERTSON JC, STEPHENSON SE Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg 1962; 155:940.

93.Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5:283.

94.Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J 2008; 14:250.

95.Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. JAMA 1994; 271:1905.

96.Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008; 26:814.

97.Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24:1940.

98.Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2004; 100:2512.

99.Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; :96.

100.Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97:188.

101.Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26:778.

102.Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24:2019.

103.Gary H. Lyman, Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, Al B. Benson III, Diane C. Bodurka, Harold J. Burstein, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7703.

104.Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. Cancer 2010; 116:1431.

105.Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003; 79 Suppl 1:S19.

106.Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anticancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. BMC Cancer 2011; 11:179.

107.Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs. 2011;22(2):128.

108.Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011;29(25):3351.

109.Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377.

110.Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? Lancet Oncol. 2011;12(3):209.

111.Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007;110(2):244.

112.Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M, Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2001;12(11):1527.

113.Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al . Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. BMC Cancer. 2008;8:62.

114.Harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D., et al. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Câncer. N Engl J Med 2012;366:310-20.

115.Burstein Harold J, Harris Jay R., Morrow Monica . Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita Vincet T. Principles & Practice of Oncology. EUA: Lippincocott Williams & Wilkins, 2008 Pag 1645.

116.Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14:2197.

117.ESMO guidelines; 1.Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. Oncologist 2003; 8: 514-520.

118.Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasin hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001;19(2): 343.

119.Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. Oncology. 2005;69(6):471-7. Epub 2006 Jan 12;

120.A review ofthe treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women Cancer Treatment Reviews 39(2013)457-465;

121.Lonning PE,Bajetta E,Murray R,Tubiana-Hulin M,Eisenberg PD,Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors:aphase IItrial. J Clin Oncol 2000;18: 2234-44.

122.Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1285.

123.Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. . British Journal of Cancer (2004) 90, 590-594.

124.Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22:1605.

125.Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR,et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002; 20:3396.

126.Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002; 20:3386.

127.Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008; 26:1664.

128.Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F, et al. Sequential treatment with exemestane and nonsteroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. Oncology 2005; 69:471.

129.Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano ÁG, Lück HJ, Tjan-Heijnen VC, Tanner M, Aapro M. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treatment Reviews 39(2013)457-465;

130.Chia S,Gradishar W,Mauriac L,Bines J,Amant F,Federico M,etal. Double- blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008;26:1664-70;

131.Howell A,Robertson JF,Abram P,Lichinitser MR,Elledge R,Bajetta E,etal. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment ofadvanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: amultinational,double-blind,randomized trial. J Clin Oncol 2004;22: 1605-13.]

132.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. J Clin Oncol 2009; 27:5529.

133.Piccart M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER-2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral Presentation Abstract #LBA1. Adv Ther. 2013 Oct;30(10):870-84. European Breast Cancer Conference (EBCC-9), 2014, Glasgow, Scotland.

134.Brasil. Ministério da Saúde Relatório Nº 91 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC. Dezembro 2013. Portaria No. 4 SCTIE/MS, de 29 de janeiro de 2014. Consultado em setembro 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Everolimo-CMama-final.pdf.

135.Vassilomanolakis M, Koumakis G, Demiri M, et al. Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment. Cancer Invest 2003; 21(4): 497-504;

136.Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. Cancer 2001; 92(9): 2267-2272;

137.Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007; 8(3): 219-225;

138.Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(31): 7794-7803;

139.Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. Eur J Cancer 1999; 35(8): 1194-1201;

140.Nabholtz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. J Clin Oncol 1999; 17(5): 1413-1424;

141.Ixabepilone in Combination with Capecitabine and as Monotherapy for Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to Previous Chemotherapies. Clin Cancer Res 2008;14:4378-4384.

142.Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study.The Lancet, Volume 377, 9769, 914 - 923.

143.O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al ;CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer.Ann Oncol (2004) 15 (3): 440-449.

144.Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. JCO August 1, 2009 vol. 27 no. 22 3611-3619

145.Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21:588.

146.Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004; 15:440.

147.Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;

148.Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. J Clin Oncol 2000; 18:2385.

149.O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002; 20:2812.

150.Muss HB, Case LD, Richards F 2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. N Engl J Med 1991; 325:1342.

151.Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Buzzi F, Canaletti R, Carpi A, et al. A comparison of continuation versus late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). Ann Oncol 1990; 1:36.

152.Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011; 29:2144.

153.Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. Eur J Cancer 1997; 33:2194.

154.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. J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):943-53.

155.Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355 (26): 2733-43, 2006].

156.Balduzzi S, et al. Transtuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Collaboration. Published in The Cochrane Library 2014. Disponibilizada Online em junho 2014).

157.Zhu ZL et al. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14(12):7111-7116.

158.Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al.: Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 26 (34): 5544-52, 2008.

159.Guan Z1, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, Lorvidhaya V, Jiang Z, Yang J, Makhson A, Leung WL, Russo MW, Newstat B, Wang L, Chen G, Oliva C, Gomez H.Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):1947-53.

160.Engel T, Botrel A, Paladini L, Clark OAC. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis.

161.Blackwell KL1, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol. 2012 Jul 20;30(21):2585-92.

162.Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan M, Oyee J, Blundell M, Davis H, Armstron A, Thorp N. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2011;15(42):1-93, iii-iv.

163.Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):461-71)

164.Swain S, Kim S, Cortes J, et al: Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. ESMO 2014 Congress. Abstract 3500. Presented September 28, 2014

165.Verma S, Miles D, Gianni L, et al.: Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367 (19): 1783-91, 2012.

166.Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 15:689-99, 2014

167.Kümler I1, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. Cancer Treat Rev. 2014 Mar;40(2):259-70.

168. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007; 357:2666.

169.Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000; 88:1082

170.Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [cited: 10/10/2012]; Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE

171.Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. Oncologist. 2009 Jan;14(1):1-11. Epub 2009 Jan 21.

172.Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI. Setembro de 2015. 21ª ed. 135p. Disponível em http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php