



NÚMERO: 023/2013

DATA: 19/12/2013

ASSUNTO: Carcinoma da mama – tratamento adjuvante

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma; mama; tratamento adjuvante

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTO: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a Norma seguinte:

1. A decisão de tratamento sistémico adjuvante do cancro da mama é realizada em contexto de Consulta de Grupo Multidisciplinar, com o conhecimento de dados clínicos do doente, exames auxiliares de diagnóstico necessários ao estadiamento (quando indicados), e informação anátomo-patológica da peça cirúrgica (Nível de evidência 2a).
2. A decisão final de execução do tratamento sistémico adjuvante do cancro da mama é realizada em contexto de Consulta de Grupo Multidisciplinar após discussão com o doente e respeitando as suas preferências, nomeadamente em relação a efeitos secundários e benefício relativo da terapêutica, e após assinatura de consentimento informado (Nível de evidência 5).
3. O tratamento sistémico deve ser iniciado, idealmente, entre 2 a 6 semanas após a cirurgia (Nível de evidência 2a). O benefício do tratamento adjuvante iniciado mais de 12 semanas após o tratamento cirúrgico não está documentado. (Nível de evidência 2a).
4. Para a instituição de terapêutica sistémica deve ser considerado o resultado da avaliação anatomo-patológica de variáveis com impacto prognóstico e preditivas de resposta a fármacos (Nível de evidência 1a), nomeadamente:
 - a) tamanho do tumor;
 - b) presença e extensão do envolvimento ganglionar regional;
 - c) tipo histológico do tumor;
 - d) grau histológico;
 - e) expressão de recetores hormonais;
 - f) sobre-expressão/amplificação HER2
 - g) expressão da proteína Ki67.

5. Os doentes com expressão de receptores hormonais de estrogénio e/ou progesterona ($\geq 1\%$ na avaliação por imunohistoquímica) devem incluir, no tratamento adjuvante, hormonoterapia durante um período de, pelo menos, 5 anos; esta terapêutica não está indicada em doentes com carcinoma da mama sem expressão de receptores de estrogénio ou progesterona (Nível de evidência 1a).
6. É indicada quimioterapia adjuvante nos casos de carcinoma da mama com $T \geq 1\text{cm}$ e qqN (isto é, com ou sem envolvimento ganglionar regional), que apresentem (Nível de evidência 1a), pelo menos, um dos seguintes critérios:
 - a) ausência de expressão de receptores hormonais (de estrogénio e de progesterona);
 - b) grau 3 histológico;
 - c) elevado índice de proliferação;
 - d) sobreexpressão/amplificação do HER2.
7. É indicada quimioterapia adjuvante nos casos de carcinoma da mama $T \geq 0.5\text{ cm}$ e qqN (Nível de evidência 2a), quando:
 - a) apresentarem sobre-expressão/amplificação do HER2; ou
 - b) se incluídos no subtipo “triplo negativo” (sem expressão de receptores hormonais e sem sobre-expressão/amplificação HER2).
8. É indicada quimioterapia adjuvante nos casos de carcinoma da mama com invasão ganglionar axilar igual ou superior a 4 gânglios (Nível de evidência 1a).
9. A decisão de quimioterapia adjuvante em doentes com carcinoma da mama com invasão ganglionar axilar entre 1 a 3 gânglios, qqT (isto é, independente do tamanho do tumor mamário), deve ser considerada em função dos restantes fatores que se possam associar ao risco de recidiva / mortalidade (Nível de evidência 1a).
10. É indicado tratamento adjuvante anti-Her2 (com trastuzumab) nos casos de tumores com sobre-expressão ou amplificação do HER2, se $T \geq 0.5\text{cm}$ e qqN, com 18 administrações de 3/3 semanas ou esquema equivalente (Nível de evidência 1a).
11. Os doentes com indicação para tratamentos adjuvantes de hormonoterapia e de quimioterapia iniciam a hormonoterapia sequencial à quimioterapia (Nível de evidência 2a); se indicação para trastuzumab este deve ter início, de preferência, concomitantemente com taxano ou concomitantemente com a hormonoterapia e sempre sequencialmente à antraciclina (Nível de evidência 1a).
12. Nos doentes a realizar quimioterapia adjuvante por via endovenosa deve ser garantido acesso venoso seguro (Nível de evidência 5).
13. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
14. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
15. O conteúdo da presente Norma, após discussão pública e análise de comentários recebidos, poderá vir a ser alterado quando da avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.

CRITÉRIOS DE SUPORTE À APLICAÇÃO DA NORMA

- A. O tratamento sistémico do cancro da mama está recomendado quando se espera uma redução relevante do risco estimado de recorrência e morte com um nível aceitável de efeitos adversos relacionados com o tratamento.
- B. A escolha de tratamento adjuvante deve considerar os potenciais benefícios, os possíveis efeitos colaterais, comorbilidades e preferência do doente.
- C. Doentes com T \leq 3 cm N0 com expressão de receptores de estrogénio \geq 75%, com expressão de recetores de progesterona, G1 e Ki67 $<$ 14% (considerados correspondentes ao subgrupo molecular Luminal A) devem ser propostos apenas para hormonoterapia adjuvante durante um período de, pelo menos, 5 anos (Nível de evidência 1a). Esta decisão deve ser discutida com a doente por não se poder excluir um benefício residual da quimioterapia adjuvante no risco de mortalidade (1 a 2%).
- D. Nas doentes pré-menopáusicas a terapêutica endócrina recomendada é tamoxifeno isolado durante um período de, pelo menos, 5 anos (Nível de evidência 1a) ou associado a supressão da função ovárica (Nível de evidência 2a) com análogo LHRH, pelo menos, nos primeiros 2 anos se bem tolerado clinicamente pela doente. Nas doentes pós-menopausicas está recomendada terapêutica sequencial de tamoxifeno e inibidor de aromatase ou sequência inversa até perfazer, pelo menos, 5 anos (Nível de evidência 1a). Excepto em doentes com tumores de baixo risco de recidiva, há benefício em prolongar a hormonoterapia adjuvante para além de 5 anos, o que pode ser feito com 5 anos adicionais de tamoxifeno ou, para as doentes que se encontrem em estado pós-menopausa, com 5 anos de inibidor de aromatase (Nível de evidência 1a).
- E. Se contra-indicação ou intolerância para tamoxifeno as doentes em pré-menopausa podem efectuar análogo LHRH em monoterapia ou associado a inibidor aromatase; as doentes pós-menopausicas com contra-indicação ou intolerância para inibidor da aromatase devem efectuar tamoxifeno.
- F. Durante a hormonoterapia deve ser assegurada vigilância ginecológica regular preferencialmente com ecografia pélvica, em doentes em tratamento com tamoxifeno e densitometria óssea em doentes em tratamento com inibidor da aromatase. Nas doentes com osteopenia/osteoporose em tratamento com inibidor da aromatase, devem ser considerados suplementos de cálcio/vitamina D associados ou não a bisfosfonato.
- G. Todas as doentes com indicação formal para quimioterapia devem ser propostas para esquema que inclua antraciclina e taxano, administrados de forma sequencial, durante um mínimo de 18 semanas. Ex: FECx3-Dx3, FECx3-paclitaxel semanalx12, AC ou ECx4-Paclitaxelx12, esquema dose dense (cada 2 semanas) com 4xEC ou AC seguidos de 4 x Paclitaxel. (Nível de evidência 1a).
- H. Não se recomenda o recurso a esquemas com antraciclina (sem taxano) durante 6 ciclos – ex: FECx6 ou FACx6, dada a maior toxicidade cardíaca, sendo preferencial a utilização de esquemas com antraciclina/taxano, que apresentam eficácia sobreponível e maior segurança cardíaca. (Nível de evidência 5).

- I. Em casos de dúvida relativamente ao benefício da associação da quimioterapia à hormonoterapia adjuvante e em que, após discussão com a doente, se opta pela realização da quimioterapia, podem ser considerados esquemas de 12 semanas de duração como: ACx4 / ECx4 ou DCx4. (Nível de evidência 1a).
- J. Se contra-indicação para antraciclina pode ser usado esquema com taxano (DC), ou CMFx 6 ciclos. (Nível de evidência 2a).
- K. Em doentes com carcinoma da mama com sobre-expressão / amplificação HER2 em que se opte pela não realização de quimioterapia adjuvante por motivos clínicos ou por opção da doente, poderá ser considerada o tratamento adjuvante com trastuzumab (18 ciclos, 3/3 semanas ou esquema equivalente) em monoterapia ou em associação à hormonoterapia se apresentar expressão de recetores hormonais (Nível de evidência 5).
- L. Os doentes sob tratamentos adjuvantes de quimioterapia ou hormonoterapia devem manter vigilância regular em Consulta de Oncologia durante o período de tratamento com realização dos estudos analíticos e imagiológicos adequados, assim como ter acesso a terapêutica de suporte necessária (nomeadamente: fatores de crescimento hematopoiéticos, transfusões, terapêutica anti-emética, terapêutica analgésica) (Nível de evidência 5).
- M. Doentes em tratamento adjuvante com esquemas que incluem antraciclina ou trastuzumab devem manter vigilância da fracção de ejeção ventricular esquerda por MUGA ou ecocardiograma de 3/3 meses, ou com maior frequência se clinicamente justificável. (Nível de evidência 1a).
- N. Todos os doentes a realizar tratamento adjuvante devem ter um centro de referência ao qual possam ter acesso sempre que clinicamente necessário.

AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. Percentagem de doentes com cancro da mama em estadió precoce que foram discutidas em consulta de grupo multidisciplinar após tratamento cirúrgico.
 - (i). Numerador - Nº total de doentes, em estadió precoce, discutidas em consulta de grupo multidisciplinar após tratamento cirúrgico.

- (ii). Denominador - N° total de doentes, em estadio precoce que foi sujeito a tratamento cirúrgico.
- ii. Percentagem de doentes com cancro da mama que iniciaram tratamento médico adjuvante antes de 12 semanas após o tratamento cirúrgico.
 - (i). Numerador - N° total de doentes que iniciaram tratamento médico adjuvante antes de 12 semanas após o tratamento cirúrgico.
 - (ii). Denominador - N° total de doentes que realizam tratamento médico adjuvante.
- iii. Percentagem de doentes com invasão ganglionar axilar igual ou superior a 4 gânglios, que realizaram quimioterapia adjuvante. (excluídos os doentes com contra-indicação para quimioterapia, situação registada no processo clínico).
 - (i). Numerador - N° de doentes com invasão ganglionar axilar igual ou superior a 4 gânglios que realizaram quimioterapia adjuvante.
 - (ii). Denominador - N° de doentes com invasão ganglionar axilar igual ou superior a 4 gânglios.

FUNDAMENTAÇÃO

- A. O cancro da mama é, na Europa, a neoplasia com maior incidência no sexo feminino.
- B. A incidência de cancro da mama tem vindo a aumentar devido ao rastreio mamográfico e ao envelhecimento da população. No entanto, a mortalidade tem vindo a diminuir, essencialmente devido à deteção precoce e a terapêuticas mais eficazes nomeadamente terapêuticas adjuvantes.
- C. A definição da estratégia terapêutica para o cancro da mama precoce é complexa e deve incluir todas as especialidades envolvidas no seu tratamento, numa equipa multidisciplinar que inclua, pelo menos, Cirurgiões, Radioterapeutas, Oncologistas, Imagiologistas e Anatomopatologistas, de forma a obter os melhores resultados.
- D. O prognóstico do doente com cancro da mama depende das características biológicas do tumor, da extensão da doença oncológica e de fatores do doente, que condicionam a terapêutica local e sistémica.
- E. Além do tratamento primário/local (cirurgia seguida ou não de radioterapia) o tratamento adjuvante sistémico deve ser considerado, em função das características biológicas do tumor, estadiamento, comorbilidades e preferências do doente.
- F. A terapêutica médica consiste, geralmente, na administração de citostáticos e/ou terapêutica hormonal e/ou terapêutica com biológicos.
- G. A terapêutica médica adjuvante deve ser orientada por Oncologistas certificados pela Ordem dos Médicos, em centros especializados no tratamento do cancro da mama.

APOIO CIENTÍFICO

- A. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de Ana Martins Mourão (Coordenação científica), Joaquim Abreu de Sousa (Coordenação executiva), António Moreira, Fátima Cardoso, Gabriela Sousa, Helena Gervásio, Helena Rodrigues, José Luís Passos Coelho, Luís Costa, Noémia Afonso, Paulo Cortes, Sérgio Barroso.
- B. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- C. Após a discussão pública e a análise dos contributos recebidos, a presente Norma será submetida à avaliação científica do Departamento da Qualidade na Saúde e à validação científica final da Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 8 de setembro, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 181, de 20 de setembro de 2011 e alterada pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012.
- D. A avaliação científica feita pelo Departamento da Qualidade na Saúde tem o apoio científico do Professor Doutor Henrique Luz Rodrigues, responsável pela supervisão e revisão científica das Normas Clínicas.

APOIO EXECUTIVO

Na elaboração da presente Norma o apoio executivo foi assegurado pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo Designação

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Aug;24 Suppl6:vi17-23.
- ² Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013; 24:2206-2223.
- ³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)® - Breast Cancer Version 3.2013.
- ⁴ 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 randomized trial. Lancet 2013;381:805 – 816.
- ⁵ 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. 2013; 31 (suppl; abstr 5).
- ⁶ Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet. 2005 Jan 1-7;365(9453):60-2.

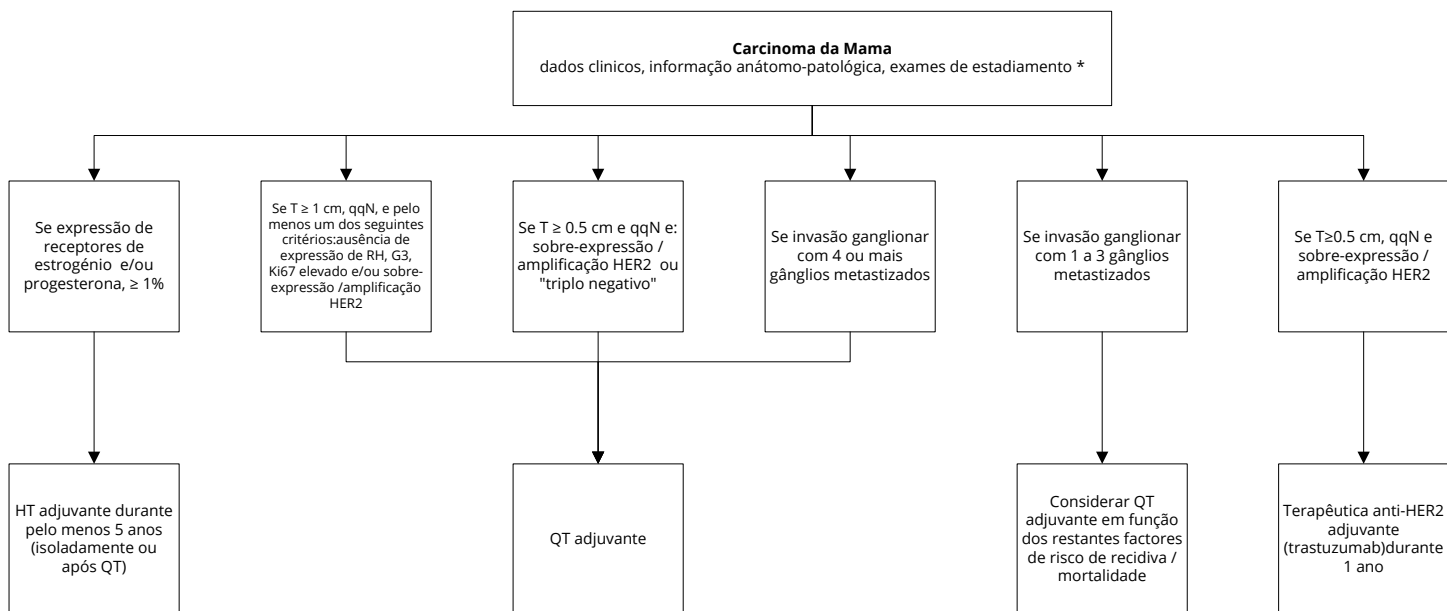
-
- ⁷ Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 1;30(7):709-17. Epub 2011 Oct 31.
 - ⁸ Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5664-71. Epub 2006 Nov 20.
 - ⁹ Six cycles of Doxorubicin and cyclophosphamide or Paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: cancer and leukemia group B 40101. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 20;30(33):4071-6. doi: 10.1200/JCO.2011.40.6405. Epub 2012 Jul 23.
 - ¹⁰ Dose-dense chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 2012 May-Jun;18(3):261-6. doi: 10.1111/j.1524-4741.2012.01236.x.
 - ¹¹ Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):236-44. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X. Epub 2011 Feb 25.
 - ¹² Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6;365(14):1273-83.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



* Decisão em C. de Grupo Multidisciplinar;
Respeitar preferências do doente.

Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE - LEVELS OF EVIDENCE (MARCH 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR" validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval"i)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR" validated in a single population	Validating** cohort study with good" " " reference standards; or CDR" tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts" "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses " " " "
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR" or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good" " " reference standards; CDR" after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological Studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

- **EITHER** a single result with a wide Confidence Interval
- **OR** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
"	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
" _i "	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
" "	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
" _i " _i	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
" " "	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
" " " "	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

Fonte: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>