

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



ASSUNTO: Tratamento do Cancro da Mama Metastático
PALAVRAS-CHAVE: Cancro da mama; metástases
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: 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 seguinte

I – NORMA

1. Os doentes com cancro da mama metastático devem ser discutidos em reunião multidisciplinar e tratados num centro ou serviço especializado. *(Nível de evidência 5)*
2. Os doentes com cancro da mama metastático devem dispor, desde o início do seu tratamento, de cuidados de suporte, meios orientados ao controlo dos sintomas, apoio psico-social e acesso a cuidados paliativos. *(Nível de evidência 5)*
3. A biópsia de uma lesão metastática deve ser efectuada, pelo menos uma vez durante a evolução da doença, sempre que a sua localização seja facilmente acessível e sempre que o resultado possa influenciar a decisão terapêutica. Deve incluir a revisão da histologia e da biologia, incluindo receptores hormonais e HER-2. *(Nível de evidência 2c)*
4. O tratamento preferencial do cancro da mama metastático com receptores hormonais positivos é a hormonoterapia (HT), mesmo na presença de doença visceral, excepto se existir doença rapidamente progressiva, doença visceral extensa ou suspeita elevada de resistência à HT. *(Nível de evidência 1a)*. Para doentes pré-menopáusicas o tratamento de escolha é a supressão/ablação ovárica associada a outro agente hormonal, de preferência o tamoxifeno *(Nível de evidência 1a)* ou inibidor de aromatase *(Nível de evidência 1b)*. Para doentes pós-menopáusicas o tratamento de escolha é um inibidor de aromatase, sendo o tamoxifeno uma alternativa *(Nível de evidência 1a)*. Devem estar disponíveis outros medicamentos, para outras linhas de HT, tais como fulvestrante, inibidor de aromatase de outra classe farmacológica, acetato de megestrol *(Nível de evidência 1a)*. Nos doentes que responderam em primeira linha a inibidor da aromatase não esteroide e sejam candidatos a terapêutica de segunda linha com exemestano *(Nível de evidência 1c)*.
5. Quando a quimioterapia está indicada, deve usar-se preferencialmente monoterapia em sequência *(Nível de evidência 1a)*. As associações de citostáticos devem ser utilizadas sobretudo em caso de doença rapidamente progressiva ou muito sintomática. Os agentes/esquemas citostáticos que devem estar disponíveis incluem: capecitabina, vinorelbina (oral e i.v.), paclitaxel, docetaxel, 5-FU (bólus ou contínuo), ciclofosfamida (oral e i.v.), metotrexato (oral e

- i.v.), mitoxantrona, cisplatina, carboplatina, gemcitabina, epirubicina, doxorubicina, doxorubina liposómica (*Nível de evidência 1a*).
6. Quimioterapia e terapêutica endócrina não devem ser administradas concomitantemente (*Nível de evidência 1b*).
 7. Para o cancro da mama metastático HER-2-positivo está indicado, desde o diagnóstico de doença metastática, um agente anti-HER-2, em associação com HT, com quimioterapia ou em monoterapia, excepto se existirem contra-indicações (*Nível de evidência 1a*). O bloqueio da via HER-2 deve ser continuado mesmo após progressão da doença (*Nível de evidência 1b*). Agentes que devem estar disponíveis são trastuzumab e lapatinib (*Nível de evidência 1a*).
 8. A resposta ao tratamento deve ser avaliada periodicamente, para além da avaliação clínica e bioquímica, com avaliação imagiológica. Dependendo da evolução da doença, a avaliação por imagiologia deve ser feita cada 2 a 4 ciclos de quimioterapia ou cada 2 a 4 meses de HT (*Nível de evidência 5*) ou sempre que haja suspeita de progressão da doença. A alteração dos marcadores tumorais não deve ser usada isoladamente como factor determinante para alteração terapêutica (*Nível de evidência 2c*).
 9. Em doentes em estadio IV no momento do diagnóstico está indicada a remoção do tumor primário, desde que se seja possível a ressecção completa com margens negativas, com ou sem radioterapia, de acordo com indicação (*Nível de evidência 2b*).
 10. Em doentes com metástases ósseas deve ser usado um agente específico, como um bisfosfonato (*Nível de evidência 1a*). Para metástases ósseas associadas a dor e/ou risco de fractura e/ou risco de compressão medular é indispensável tratamento loco-regional com radioterapia e/ou cirurgia (*Nível de evidência 1a*).
 11. Para doentes com metástases cerebrais, os tratamentos loco-regionais são indispensáveis e incluem a cirurgia e/ou radioterapia e/ou radio-cirurgia (*Nível de evidência 1b*). O uso destas terapêuticas, isoladas ou em combinação, tem que ser discutido em reunião multidisciplinar e a decisão deve incluir a avaliação do controlo da doença extracraniana.
 12. Não estão considerados na presente Norma medicamentos sem avaliação fármaco-económica e aprovação pelo Infarmed.
 13. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
 14. As excepções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
 15. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. O cancro da mama metastizado é incurável na maioria dos casos. O seu tratamento tem como objectivo o controlo dos sintomas, manter ou melhorar a qualidade de vida e prolongar a sobrevivência (*Nível de evidência 1a*).

- B. O tratamento do cancro da mama metastizado deve ser orientado por equipas multidisciplinares, com o intuito de oferecer cuidados personalizados e suportados pela melhor evidência científica disponível para avaliação dos potenciais benefícios clínicos para cada doente (*Nível de evidência 5*). Os doentes e os familiares devem ser informados dos objectivos do tratamento e envolvidos na decisão (*Nível de evidência 5*). Sempre que disponíveis, os doentes devem ser encorajados a participar em ensaios clínicos (*Nível de evidência 5*). O apoio psicológico e o suporte sintomático, com a orientação de equipas de cuidados paliativos, são essenciais desde o início do diagnóstico da doença metastática.
- C. A avaliação inicial de um doente com cancro da mama metastizado deve incluir a história clínica e o exame objectivo completos; hemograma; função hepática e renal; LDH; cálcio sérico; marcadores tumorais; estudo imagiológico do tórax (Rx ou TAC), do abdómen (ECO ou TAC) e do esqueleto (gamagrafia óssea) (*Nível de evidência 2c*). Deve ser efectuado Rx ou TAC ou RM dirigidos, dependendo da localização em que exista suspeita de complicação (risco de fractura ou risco de compressão medular). A TAC ou RM cerebral só devem ser efectuadas se houver suspeita clínica de envolvimento do SNC. A avaliação de função cardíaca deve ser efectuada por ECO doppler ou MUGA se estiver indicada terapêutica com antraciclinas e/ou com anti-HER2 (*Nível de evidência 1a*).
- D. Na selecção da terapêutica devem ser tidos em consideração, pelo menos os seguintes factores: características biológicas do tumor como expressão de receptores hormonais e HER2, terapêuticas prévias e suas toxicidades, intervalo livre sem doença, extensão da doença (número e localização das metástases), estado menopausico, idade fisiológica, estado geral e co-morbilidades, necessidade de rápido controlo da doença, factores socioeconómicos e psicológicos, preferências do doente e relação custo-efectividade (*Nível de evidência 5*).
- E. Na maioria dos doentes que necessitam quimioterapia os ganhos obtidos na sobrevivência são idênticos com mono-quimioterapia e quimioterapia de associação (*Nível de evidência 1b*). A toxicidade da poliquimioterapia é superior.
- F. Os esquemas de poliquimioterapia recomendados estão devidamente referenciados nas guidelines de 2012 da European Society of Medical Oncology para cancro da mama metastático.

III – 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 direcções 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 direcções clínicas dos hospitais.

- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- i. Sobrevivência aos 5 anos de doentes com cancro da mama em estadio IV
 - (i). Numerador: Proporção de doentes em estadio IV vivos aos 5 anos
 - (ii). Denominador: Número total de doentes diagnosticados em estadio IV
 - ii. Proporção de doentes com cancro da mama em estadio IV discutidos em reunião multidisciplinar
 - (i). Numerador: Número total de doentes em estadio IV discutidos em reunião multidisciplinar
 - (ii). Denominador: Número total de doentes em estadio IV

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. O cancro da mama é a neoplasia mais frequente no sexo feminino em Portugal. Apenas uma pequena proporção de doentes apresentam metastização à distância no momento do diagnóstico, no entanto, existe um número significativo de doentes previamente tratadas com intenção curativa, que vem a desenvolver recidiva local ou metástases à distância.
- B. Nos últimos anos tem havido importantes avanços na investigação e no tratamento de doentes com cancro da mama metastizado, incluindo novos agentes quimioterápicos, biológicos e hormonais.
- C. Existe alguma variação da prática clínica em todo o país, assim como uma disponibilidade irregular de certos procedimentos e tratamentos de doentes com cancro da mama metastizado.
- D. Em contraste com o cancro da mama inicial, para o qual existe evidência científica forte para a maioria das opções terapêuticas, no cancro da mama metastizado existe uma pobre padronização das terapêuticas, particularmente depois dos tratamentos de primeira linha.
- E. O tratamento do cancro da mama metastizado é complexo, e portanto, deve ser planeado e executado por equipas multidisciplinares, que englobem profissionais treinados e experientes, capazes de assegurar o tratamento integral destes doentes e obter os melhores resultados.
- F. O tratamento de doentes com cancro da mama metastizado deve ter em conta as suas necessidades e preferências. Deve ser garantida uma boa comunicação com os doentes, apoiada em informação baseada na evidência, que permita a tomada de decisões informadas sobre os seus tratamentos.

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Ana Martins Mourão (Coordenação científica), Joaquim Abreu de Sousa (Coordenação executiva), António Moreira, Ana Teresa Aguiar, Donzília Brito, Fátima Cardoso, Fernando Castro, Gabriela Sousa, Helena Gervásio, Helena Pereira, Helena Rodrigues, Idílio Gomes, Isabel Azevedo, João Moura Pereira, José Luís Passos Coelho, Luís Costa, Lurdes Batarda, Lurdes Orvalho, Noémia Afonso, Paulo Cortes, Saudade André, Sérgio Barroso, Teresa Santos.
- C. Foi ouvido o Diretor do Programa Nacional para Doenças Oncológicas.
- D. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- E. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- F. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

BIBLIOGRAFIA / REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ F. Cardoso, A. Costa, L. Norton, D. Cameron, T. Cufer, L. Fallowfield, P. Francis, J. Gligorov, S. Kyriakides, N. Lin, O. Pagani, E. Senkus, C. Thomssen, M. Aapro, J. Bergh, A. Di Leo, N. El Saghir, P.A. Ganz, K. Gelmon, A. Goldhirsch, N. Harbeck, N. Houssami, C. Hudis, B. Kaufman, M. Leadbeater, M. Mayer, A. Rodger, H. Rugo, V. Sacchini, G. Sledge, L. van't Veer, G. Viale, I. Krop, E. Winer. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *The Breast* 21 (3): 242–252, 2012.
- ² F. Cardoso, N. Harbeck, L. Fallowfield, S. Kyriakides & E. Senkus, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals Oncol* 23(Suppl 7), vii11–vii19, 2012, doi:10.1093/annonc/mds232.
- ³ Eitan Amir, Naomi Miller, William Geddie, Orit Freedman, Farrah Kassam, Christine Simmons, Maria Oldfield, George Dranitsaris, George Tomlinson, Andreas Laupacis, Ian F. Tannock, and Mark Clemons. Prospective Study Evaluating the Impact of Tissue Confirmation of Metastatic Disease in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* (2011) 30:587-592
- ⁴ Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing Clinical Benefits of Bisphosphonates in Cancer Patients with Bone Metastases. *Oncologist*. 2010;15(11):1147-58.

- ⁵ Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
- ⁶ Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520-9.
- ⁷ Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
- ⁸ 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: 7794-7803.
- ⁹ Lyndsay Harris, Herbert Fritsche, Robert Mennel, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25:5287-5312

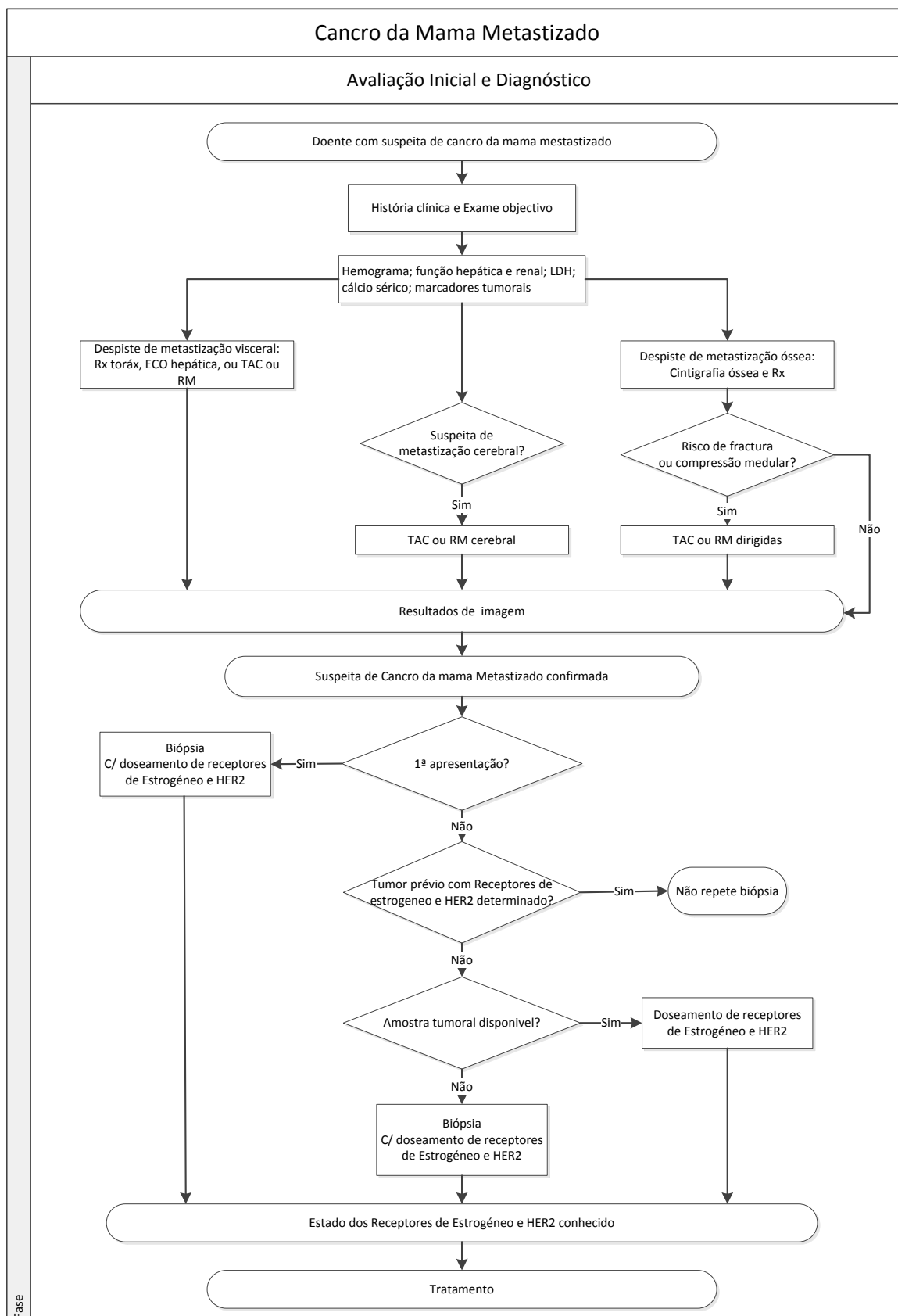


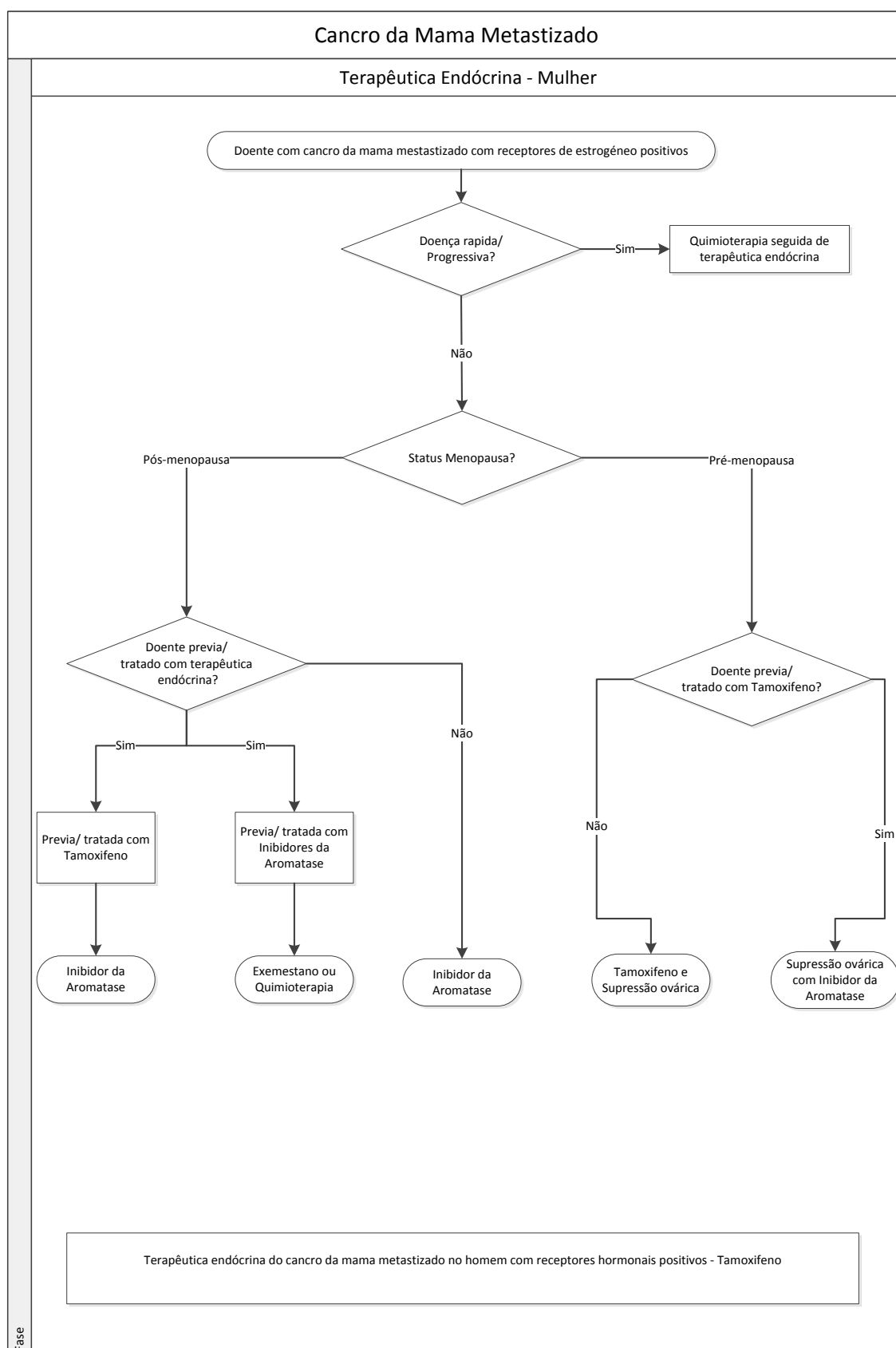
Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

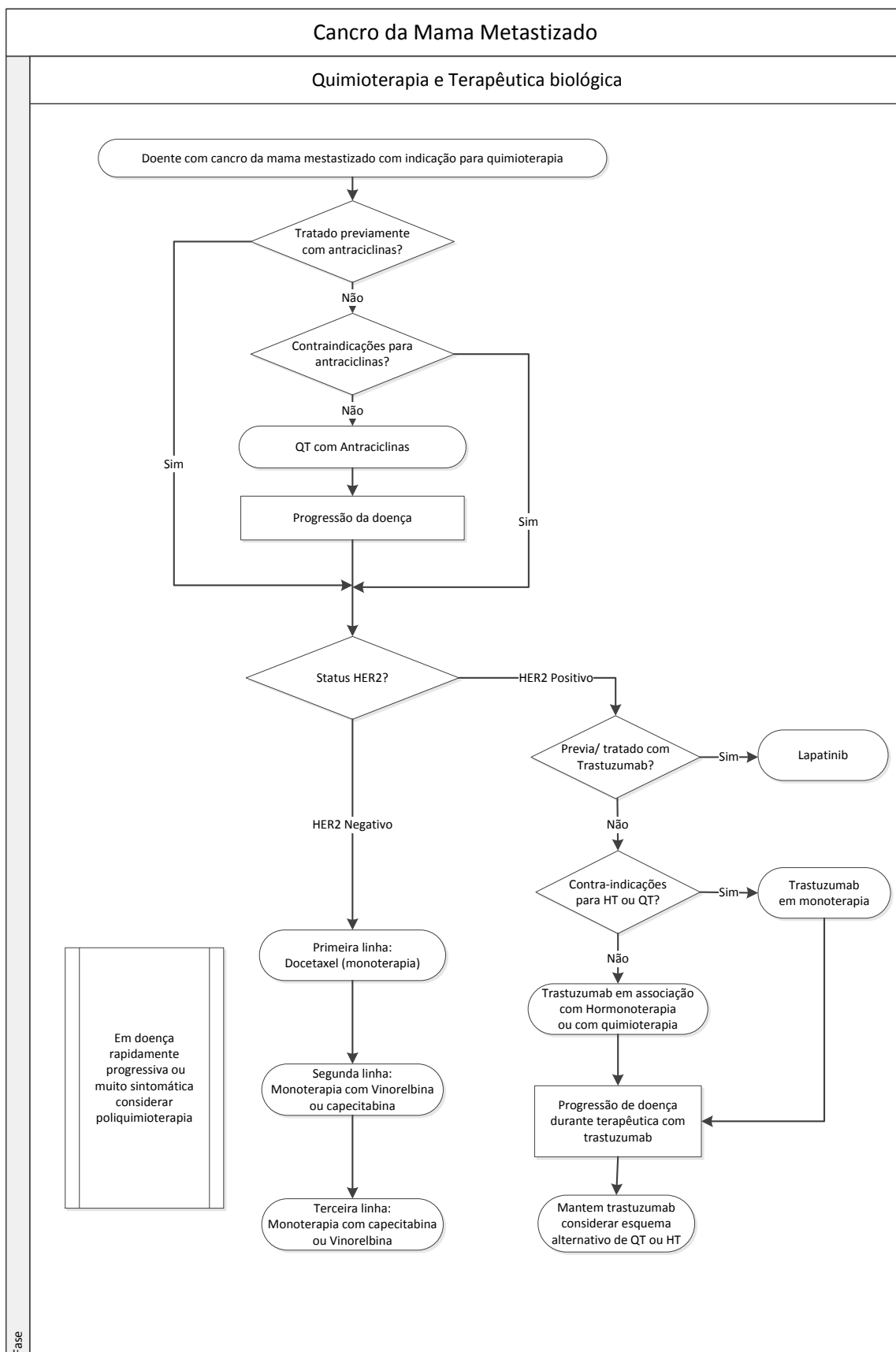


ANEXOS

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão







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
1 ^a	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 " " " "
2 ^a	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
3 ^a	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	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 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>