



ALBERT EINSTEIN
HOSPITAL ISRAELITA

Protocolo de Tratamento do Câncer de Mama Metastático

Versão eletrônica atualizada em
Dezembro - 2009

Protocolo de Tratamento do Câncer de Mama Metastático

O tratamento de pacientes com câncer de mama metastático segue algumas regras e limitações dependentes do paciente (idade, comorbidades, suporte social), de características do tumor (presença ou não de expressão de receptores hormonais, Her-2, localização das metástases) e da disponibilidade de drogas.

Descrevemos abaixo o tratamento em situações ideais, mas recomendamos que esta diretriz seja individualizada, lembrando que o tratamento sendo paliativo, deve mais do que nunca levar em conta a qualidade de vida do paciente durante o tratamento. Assim, pacientes com difícil acesso a um serviço médico não devem receber esquemas quimioterápicos com alta probabilidade de complicações infecciosas, por exemplo.

Segue a descrição do tratamento para as diversas apresentações do câncer de mama. Abordamos aqui as histologias mais comuns (carcinoma ductal invasivo e carcinoma lobular invasivo).

1. Doença com expressão de receptores hormonais (RE+ e/ou RP+) e sem hiperexpressão de Her-2 (Her2-):

Dar sempre preferência para o tratamento com hormonioterapia, exceto em situações críticas onde há necessidade de resposta tumoral rápida (por exemplo em vigência de metástases viscerais com crescimento rápido, descrito como **crise visceral**, abaixo).

As opções de hormonioterapia são:

- a. Inibidores de Aromatase não-esteroidais (somente na pós-menopausa)
- b. Inibidor de Aromatase esteroideal (Exemestano)
- c. Tamoxifeno
- d. Ablação ovariana associada a Inibidor de Aromatase (se paciente na pré-menopausa) ou ao Tamoxifeno.

Esquema Terapêutico	Comentário	Referência
Letrozol 2,5 mg /dia	Preferível a Tamoxifeno na pós-menopausa	<i>J Clin Oncol</i> 2003; 21:2101-2109
Anastrozol 1mg /dia	Preferível a Tamoxifeno na pós-menopausa	<i>J Clin Oncol</i> 2000; 18:3758-3767
Exemestano 25mg /dia	Preferível a Tamoxifeno na pós-menopausa	<i>J Clin Oncol</i> 2008; 26:4883-4890
Tamoxifeno 20mg /dia		<i>J Clin Oncol</i> 1994;12(8):1630-8
Goserelina 3,6mg SC mensal + Tamoxifeno 20mg/dia		<i>J Natl Cancer Inst</i> 2000; 92:903 <i>J Clin Oncol</i> 2001; 19:343-353.
Goserelina 3,6mg SC mensal + Anastrozol 1mg/dia		<i>Breast Cancer Res Treat</i> 2002; 76:abstr 13

Para pacientes com progressão da doença em vigência de hormonioterapia mas sem crise visceral, damos preferência para passar a uma hormonioterapia subsequente, com classe diferente de medicação.

As opções de hormonioterapia subsequente são as seguintes:

Esquema terapêutico	Comentário	Referência
Letrozol 2,5mg /dia		<i>J Clin Oncol</i> 2001;19(14):3357-66
Anastrozol 1mg /dia		<i>Cancer</i> 1997;79(4):730-9
Exemestano 25mg /dia	Eficaz mesmo após falha de IA não-esteroidal	<i>J Clin Oncol</i> 2000; 18(7):1399-411 <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(10):1664-70
Fulvestranto 250mg IM mensal	Igual ou melhor que Anastrozol em segunda linha. Eficaz após falha de IA.	<i>J Clin Oncol</i> 2002;20(16):3386-95 <i>J Clin Oncol</i> 2002;20(16):3396-403 <i>J Clin Oncol.</i> 2006;24(7):1052-6
Tamoxifeno 20mg /dia		<i>Eur J Cancer</i> 2003;39(16):2310-7
Acetato de Megestrol 160mg/dia	Reservamos para 4ª linha hormonal	<i>J Clin Oncol</i> 1990;8(11):1797-805

Em casos de crise visceral, consideramos a opção por tratamento quimioterápico. Neste caso suspendemos a hormonioterapia pela duração da quimioterapia. Em casos selecionados, iniciamos o tratamento com combinação de drogas quimioterápicas objetivando uma resposta mais rápida, mas na maioria dos casos recomendamos a utilização de drogas isoladas, de maneira seqüencial a cada progressão.

As opções de monoquimioterapia são as seguintes:

Esquema	Esquema Terapêutico	Periodicidade	Comentários	Referências
Esquema 1	Epirubicina 60-90mg/m ²	A cada 3 semanas	Considerar dose cumulativa	<i>Am J Clin Oncol</i> 1989;12(1):57-62
Esquema 2	Doxorubicina 40-75mg/m ²	A cada 3 semanas	Considerar dose cumulativa	<i>J Clin Oncol</i> 2003;21(4):588-92 <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(12):2385-94 <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(4):724-33
Esquema 3	Paclitaxel 80-100mg/m ²	Semanal	Observar neurotoxicidade	<i>J Clin Oncol</i> 2008;26(10):1642-9
Esquema 4	Docetaxel 60-100mg/m ²	A cada 3 semanas	Observar mielotoxicidade	<i>J Clin Oncol</i> 2006;24(31):4963-70. <i>J Clin Oncol</i> 2005;23(24):5542-51
Esquema 5	Capecitabina 1000mg/m ² 2x/dia de D1 a D14	A cada 3 semanas		<i>Eur J Cancer</i> 2004;40(4):536-42 <i>Clin Breast Cancer</i> 2007;7(11):857-60
Esquema 6	Vinorelbina 25mg/m ² D1 e D8 (D15 se bem tolerado)	A cada 3 semanas	Bem tolerado por pacientes idosos	<i>Ann Oncol</i> 1999;10(4):397-402. <i>Br J Cancer</i> 1994;70(5):990-3.
Esquema 7	Ixabepilona 40mg/m ²	A cada 3 semanas	Necessária importação	<i>J Clin Oncol</i> 2007;25(23):3407-14
Esquema 8	Etoposide 50-100mg VO D1-21	A cada 28 dias	Observar mielotoxicidade	<i>Am J Clin Oncol</i> 1998;21(5):442-6

As opções de poliquimioterapia são as seguintes:

Esquema	Esquema Terapêutico	Periodicidade	Comentários	Referências
Esquema 9	Docetaxel 75mg/m ² D1 seguido de Capecitabina 1000-1250mg/m ² 2x/dia, de D1-D14	A cada 3 semanas		<i>J Clin Oncol</i> 2002;20(12):2812-23
Esquema 10	Gemcitabina 1000-1250mg/m ² D1, D8 seguido de Paclitaxel 175mg/m ² D1	A cada 3 semanas		<i>J Clin Oncol</i> 2008;26(24):3950-7.
Esquema 11	Gemcitabina 1000mg/m ² D1 e D8 seguido de Docetaxel 75mg/m ² D1	A cada 3 semanas	Observar mielotoxicidade	<i>J Clin Oncol</i> 2009;27(11):1753-60
Esquema 12	Ciclofosfamida 100mg/m ² VO D1-14 seguido de Metotrexate 40mg/m ² EV D1 e D8 seguido de 5 FU 600mg/m ² D1 e D8	A cada 28 dias		<i>N Eng J Med</i> 1976;294:405
Esquema 13	Docetaxel 75mg/m ² D1 seguido de Doxorubicina 50mg/m ² D1	A cada 3 semanas	Esquema bastante mielotóxico, mas induz resposta rápida	<i>J Clin Oncol</i> 2003;21(6):968-75 <i>J Clin Oncol</i> 2008;26(12):1980-6
Esquema 14	Gemcitabina 750mg/m ² D1 e D8 seguido de Cisplatina 30mg/m ² D1 e D8	A cada 3 semanas	Mais utilizado em pacientes sem receptores hormonais e Her 2 negativos	<i>J Clin Oncol</i> 2000 18(11):2245-9
Esquema 15	Cisplatina 75mg/m ² D1 seguido de Vinorelbina 25mg/m ² D1 e D8	A cada 3 semanas		<i>Cancer Invest</i> 2003;21(4):497-504
Esquema 16	Paclitaxel 90mg/m ² D1, D8 e D15 seguido de Bevacizumabe 10mg/kg D1 e D15	A cada 28 dias	Uso de Bevacizumabe ainda não foi aprovado para câncer de mama no Brasil	<i>N Engl J Med</i> 2007;357(26):2666-76

2. Doença com expressão de receptores hormonais (RE+ e/ou RP+) e com hiperexpressão de Her2 (Her2+)

Dar sempre preferência para a utilização de hormonioterapia em primeira linha, que pode ou não ser associada com terapia anti-Her2. Dados recentes de dois estudos mostram que a associação de hormonioterapia com terapia-alvo anti Her2 (Trastuzumabe ou Lapatinibe) em pacientes na pós-menopausa é eficaz.

As opções de hormonioterapia são as já descritas nas tabelas do ítem 1.

As opções de hormonioterapia com terapia anti-Her2 são:

ESQUEMA TERAPÊUTICO	Comentário	Referência
Lapatinibe 1500mg /dia seguido de Letrozol 2,5mg /dia	Somente na pós-menopausa	<i>Johnston S et al. J Clin Oncol 2009</i>
Trastuzumabe 2mg/kg semanal + Anastrozol 1mg/dia	Somente na pós-menopausa. Primeira dose Trastuzumabe 4mg/kg	<i>Kaufman B et al. J Clin Oncol 2009</i>

Via de regra, a doença Her2+ tem um maior grau de agressividade, de modo que à progressão da doença em tratamento com hormonioterapia (seja com ou sem terapia anti-Her2), recomendamos a associação de terapia anti-Her2 à quimioterapia.

Não dispomos de dados quanto à utilização de Tamoxifeno + terapia anti-Her2 para pacientes na pré-menopausa. Nestas pacientes podemos iniciar tratamento com Tamoxifeno apenas (com seguimento bastante cuidadoso e frequente), e à progressão iniciar terapia anti-Her2 associada à quimioterapia. Alternativamente, iniciar quimioterapia + terapia anti-Her2 imediatamente, na dependência do grau de agressividade da doença e na localização das metástases.

As opções de quimioterapia associada a terapia anti-Her2 são:

Esquema terapêutico	Comentário	Referência
Trastuzumabe 2mg/kg/semana + Paclitaxel 80mg/m ² /semana	Primeira dose Trastuzumabe 4mg/kg	<i>N Engl J Med 2001; 344:783</i>
Trastuzumabe 6mg/kg a cada 3 sem + Docetaxel 100mg/m ² 3/3sem	Primeira dose de Trastuzumabe 8mg/kg	<i>J Clin Oncol 2005; 23:4264</i>
Trastuzumabe 6mg/kg 3/3 sem + Paclitaxel 175mg/m ² 3/3 sem + Carboplatina AUC 6 3/3 semanas	Em caso de necessidade de resposta mais rápida	<i>J Clin Oncol 2006; 24:2785</i>
Trastuzumabe 2mg/kg semanal + Vinorelbine 25mg/m ² semanal		<i>Cancer 2007;110:965-70</i>
Trastuzumabe 6mg/kg 3/3sem + Capecitabina 1000mg/m ² 2x/d D1-D14 a cada 3 sem		<i>J Clin Oncol 2007;25:3853-56</i>
Lapatinibe 1250mg/d + Capecitabina 1000mg/m ² 2x/d D1-D14 a cada 3 sem		<i>N Eng J Med 2006;355:2733-41</i>

Quando se utiliza combinações de quimioterapia + terapia anti Her-2, após um período inicial de tratamento que obtenha resposta, pode-se tentar fazer manutenção desta resposta com terapia anti-Her2 isolada, tentando evitar a toxicidade cumulativa do quimioterápico.

Quando ocorre progressão de doença em vigência de quimioterapia + Trastuzumabe, pode-se trocar o quimioterápico apenas ou trocar tanto o quimioterápico e o Trastuzumabe por Lapatinibe, de acordo com as opções descritas na tabela acima.

3. Doença sem expressão de receptores hormonais (RE- e RP-) e com hiperexpressão de Her2 (Her2+)

Dar sempre preferência para a utilização de terapia anti-Her2 associada à quimioterapia.

As opções de quimioterapia associada à terapia anti-Her2 são:

Esquema terapêutico	Comentário	Referência
Trastuzumabe 2mg/kg + Paclitaxel 80mg/m2 semanal	Primeira dose Trastuzumabe 4mg/kg	<i>N Engl J Med</i> 2001; 344:783
Trastuzumabe 6mg/kg + Docetaxel 100mg/m2 a cada 3 semanas	Primeira dose de Trastuzumabe 8mg/kg	<i>J Clin Oncol</i> 2005; 23:4264
Trastuzumabe 6mg/kg + Paclitaxel 175mg/m2 + Carboplatina AUC 6 a cada 3 semanas	Em caso de necessidade de resposta mais rápida	<i>J Clin Oncol</i> 2006; 24:2785
Trastuzumabe 2mg/kg + Vinorelbine 25mg/m2 semanal	Tolerância excelente em pacientes de idade mais avançada	<i>Cancer</i> 2007;110:965-72
Trastuzumabe 6mg/kg+ Capecitabina 1000mg/m2 2x/d D1-D14 a cada 3 sem		<i>J Clin Oncol</i> 2007;25:3853-58
Lapatinibe 1250mg/d + Capecitabina 1000mg/m2 2x/d D1-D14 a cada 3 sem	Geralmente reservado para segunda ou terceira linhas	<i>N Eng J Med</i> 2006;355:2733-43

Quando se utiliza combinações de quimioterapia + terapia anti Her-2, após um período inicial de tratamento que obtenha resposta, pode-se tentar fazer

manutenção desta resposta com terapia anti-Her2 isolada, limitando a toxicidade cumulativa do quimioterápico.

Quando ocorre progressão de doença em vigência de quimioterapia + Trastuzumabe, pode-se trocar o quimioterápico apenas ou trocar tanto o quimioterápico por outra droga quanto o Trastuzumabe por Lapatinibe (geralmente após uma segunda combinação de Trastuzumabe com quimioterapia).

4. Doença sem expressão de receptores hormonais (RE- e RP-) e sem hiperexpressão de Her2 (Her2-)

Estes pacientes têm a doença de mais difícil tratamento, especialmente por depender unicamente de quimioterapia, sem o benefício de terapia-alvo (nem hormonal nem anti-Her2), além de a doença ter características mais agressivas. Mais do que em qualquer outro grupo de pacientes, recomendamos pesquisar a disponibilidade de estudos clínicos com novas drogas associadas a quimioterápicos convencionais.

Fora do âmbito de estudos clínicos, as opções disponíveis de quimioterapia são:



Esquema terapêutico	Comentário	Referência
Epirubicina 60-90mg/m ² a cada 3 semanas	Considerar dose cumulativa	<i>Am J Clin Oncol</i> 1989;12(1):57-62
Doxorubicina 40-75mg/m ² a cada 3 semanas	Considerar dose cumulativa	<i>J Clin Oncol</i> 2003;21(4):588-92 <i>J Clin Oncol</i> 200;18(12):2385-94 <i>J Clin Oncol</i> 2000;18(4):724-33
Paclitaxel 80-100mg/m ² semanal	Observar neurotoxicidade	<i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(10):1642-9
Docetaxel 60-100mg/m ² a cada 3 semanas	Observar mielotoxicidade	<i>J Clin Oncol.</i> 2006 ;24(31):4963-70. <i>Epub</i> 2006 ; <i>J Clin Oncol</i> 2005;23(24):5542-51
Capecitabina 1000mg/m ² 2x/d D1-14 a cada 3 semanas		<i>Eur J Cancer</i> 2004;40(4):536-42. <i>Clin Breast Cancer.</i> 2007;7(11):857-60
Vinorelbina 25mg/m ² D1 e D8 (D15 se bem tolerado) a cada 3 semanas	Bem tolerado por pacientes idosas	<i>Ann Oncol</i> 1999 ;10(4):397-402. <i>Br J Cancer</i> 1994;70(5):990-3.
Ixabepilona 40mg/m ² a cada 3 semanas	Necessária importação	<i>J Clin Oncol.</i> 2007 ;25(23):3407-14
Etoposide 50-100mg VO D1-21 a cada 28dias	Observar mielotoxicidade	<i>Am J Clin Oncol</i> 1998 ;21(5):442-6
Esquema terapêutico	Comentário	Referência
Docetaxel 75mg/m ² D1 a cada 3s + Capecitabina 1000-1250mg/m ² 2x/d D1-14 a cada 3s		<i>J Clin Oncol</i> 2002 ;20(12):2812-23
Gemcitabina 1000-1250mg/m ² D1, D8 + Paclitaxel 175mg/m ² D1 a cada 3 s		<i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(24):3950-7.



Esquema terapêutico	Comentário	Referência
Docetaxel 75mg/m ² D1+ Capecitabina 1000-1250mg/m ² 2x/d D1-14 a cada 3 semanas		<i>J Clin Oncol</i> 2002 ;20(12):2812-23
Gemcitabina 1000-1250mg/m ² D1, D8		<i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(24):3950-7.
Gemcitabina 1000mg/m ² D1 e D8 + Docetaxel 75mg/m ² D1 a cada 3 semanas	Observar mielotoxicidade	<i>J Clin Oncol.</i> 2009 ;27(11):1753-60
Ciclofosfamida 100mg/m ² VO D1-14 + Metotrexate 40mg/m ² EV D1 e D8 + 5 FU 600mg/m ² D1 e D8 a cada 28 dias		<i>N Eng J Med</i> 1976; 294:405
Docetaxel 75mg/m ² D1 + Doxorubicina 50mg/m ² D1 a cada 3 semanas	Esquema bastante mielotóxico mas induz respostas rápidas	<i>J Clin Oncol</i> 2003;21(6):968-75 <i>J Clin Oncol.</i> 2008 ;26(12):1980-6
Gemcitabina 750mg/m ² D1 e D8 +	Mais utilizado em	<i>J Clin Oncol</i> 2000 18(11):2245-9
Cisplatina 75mg/m ² D1 + Vinorelbina 25mg/m ² D1 e D8 a cada 3 semanas		<i>Cancer Invest.</i> 2003;21(4):497-504.
Paclitaxel 90mg/m ² D1, D8 e D15 +Bevacizumabe 10mg/kg D1 e D15 a cada 28d	Uso de Bevacizumabe ainda não foi aprovado para câncer de mama no	<i>N Engl J Med.</i> 2007 ;357(26):2666-76

Para os pacientes que forem diagnosticados com doença metastática extensa, sem nunca ter recebido quimioterapia prévia, e com necessidade de resposta extremamente rápida (esta é uma pequena minoria das pacientes), pode-se lançar mão de esquemas combinados como TAC (Docetaxel, Doxorubicina e Ciclofosfamida) ou FAC (5 FU + Doxorubicina + Ciclofosfamida) ou combinações de duas drogas, como descrito acima, para obter resposta inicial mais rápida. Uma vez obtido controle da doença, damos preferência por monoquimioterapia.

5. Presença de metástases ósseas:

Recomendamos que além do tratamento sistêmico anti-tumoral seja utilizado um bisfosfonado. Em nossa prática utilizamos o ácido zolendrônico na dose de 4mg EV mensalmente. Todas as pacientes devem passar por avaliação odontológica (e tratamento dentário, se necessário) antes do início do bisfosfonado mensal, para minimizar o risco de osteonecrose de mandíbula.

Lesões ósseas que causam dor significativa podem ser irradiadas paliativamente.

6. Metástase Cerebral Única

Recomendamos a discussão multidisciplinar considerando ressecção cirúrgica seguida de radioterapia do SNC. Levar em consideração que a atividade de quimioterápicos sobre a doença no SNC é bastante limitada.