

uma publicação Medfarma, Edições Médicas, Lda., com permissão de The McGraw-Hill Companies

Periodicidade: mensal (11 números anuais)
Registada D. G. Comunicação Social n.º 220593
ISSN 120594 • Depósito Legal n.º 107266/97
Tiragem: 7.000 exemplares Preço: 850\$00

Empresa Proprietária detentora dos direitos para Portugal: Medfarma, Edições Médicas, Lda.

Sede da Administração, Direcção, Redacção e Serviços Publicidade:

Av. José Gomes Ferreira, 11 - 4.º - Escrit. 41
Edifício Atlas II - Miraflores - 1495 ALGÈS
Telef. 412 11 42 • Fax: 412 11 46

Capa: Michael Flaum, Nancy C. Andreasen
Produção Gráfica: Paulo Velga

Pré-Impressão: Alteração - Rua Alexandre Gusmão, 3A - 2795 Linda-a-Velha
Impressão: Europam - Estr. Lisboa-Sintra, km 14 - 2726 Mem Martins

Assinatura anual (Continente e Ilhas): 6.500\$00 (IVA incluído) Estudantes de medicina e médicos até 3 anos pós-licenciatura: 5.000\$00 (IVA incluído)

Director da Edição Portuguesa: Prof. Carlos Freire de Oliveira

Corpo Editorial da HOSPITAL PRACTICE (USA):

Editor Chefe: Robert W. Schrier, MD

Editor Adjunto: Gene H. Stollerman, MD

Editor Emérito: Samuel C. Bukantz, MD

Editores Associados: Stephen A. Brunton, MD,

Christine K. Cassel, MD, Frank J. Dixon, MD,

Norton J. Greenberger, MD, Victor A. McKusick, MD

Editor Executivo: Lee Powers

Gerente Editorial: Peter de Vries

Assistente do Gerente Editorial: Michael Feitrag

Editores Seniores: Nancy Berezin, John B. Heinnegg

A MEDFARMA fará todos os esforços para que haja uma completa fidelidade relativamente à edição original, pelo que não pode ser responsabilizada por gralhas ou erros gráficos. Igualmente não se responsabiliza pelas opiniões expressas pelos autores dos artigos ou do conteúdo publicitário com os quais pode não estar totalmente de acordo.

Os artigos traduzidos e reproduzidos neste exemplar da HOSPITAL PRACTICE (USA) têm direitos reservados (1998) pela The McGraw-Hill, Companies. Todos os direitos de publicação da HOSPITAL PRACTICE estão reservados em Inglês e Português pela The McGraw-Hill Companies, 1221 Avenue of the Americas, New York 10020 USA. Qualquer tipo de reprodução em qualquer idioma, total ou parcialmente, sem permissão prévia por escrito da The McGraw-Hill Companies é expressamente proibida.

Articles translated and reprinted in this issue from HOSPITAL PRACTICE are Copyrighted 1998 by The McGraw-Hill Companies. All rights reserved in English and Portuguese. Published from HOSPITAL PRACTICE with the permission of The McGraw-Hill Companies, 1221 Avenue of the Americas, New York, New York 10020, U.S.A. Reproduction in any manner, in any language, in whole or in part without the prior written permission of The McGraw-Hill Companies, is expressly prohibited.

Reuniões de Consenso Sobre o Diagnóstico e Tratamento do Cancro da Mama (2.ª parte)

Como foi referido na nossa edição de Março, a Sociedade Portuguesa de Senologia e o Grupo Cooperativo de Cancro da Mama, da Associação Portuguesa de Investigação Oncológica, organizaram duas reuniões de consenso, na Curia e em Coimbra, sobre o diagnóstico e tratamento do cancro da mama.

Na sequência do que foi já publicado na edição anterior, apresentamos também neste número da Hospital Practice algumas das conclusões dessas reuniões.

Tratamentos Adjuvantes do Carcinoma Invasivo Operável (1996)

Papel da Radioterapia Pós-Mastectomia Radical Modificada. Quando se Justifica e como se Articula com o Tratamento Adjuvante Sistémico?

Nos tumores dos quadrantes internos e subaureolares N- não houve consenso quanto às indicações da radioterapia pós-operatória, ficando ao critério das Instituições.

Nos quadrantes externos N- não deverá fazer-se radioterapia, salvo em situações específicas de alto risco de recorrência local.

Nos tumores N+ a radioterapia deverá ser efectuada desde que haja 3 ou mais gânglios invadidos e sempre que haja rotura da cápsula ou situação de alto risco de recorrência local.

Em relação à articulação da radioterapia com a quimioterapia, aceita-se diferir o início da radioterapia desde que não sejam ultrapassados os 3 meses.

Tratamento Sistémico Adjuvante nos Tumores N-

A orientação da terapêutica adjuvante depende da avaliação dos factores de prognóstico, considerando-se indispensáveis o conhecimento:

- do tamanho do tumor;
- dos receptores de estrogénios;
- do grau de diferenciação celular (Scharff e Bloom);
- da situação hormonal da doente (pré e pós-menopausa).

Considera-se ter eventual interesse o tipo histológico.

Define-se como pós-menopáusica a mulher que teve a última menstruação há, pelo menos, 2 anos.

Chama-se à atenção para a necessidade de cada instituição ter permanentemente actualizados os valores a partir dos quais se consideram os receptores hormonais positivos.

Consideram-se também fiáveis as determinações dos receptores hormonais por métodos imunohistoquímicos.

No quadro 1 definem-se as doentes de alto risco de acordo com o consenso de St. Gallen/95.

O tratamento médico adjuvante proposto está expresso no Quadro 2.

Tratamento Sistémico Adjuvante nos Tumores N+

Em relação aos factores de prognóstico orientadores do tipo de terapêutica adjuvante, apesar da proliferação de novos factores de prognóstico, conclui-se que só o número de gânglios axilares metastizados, o tamanho do tumor, a idade ou o "status menopáusico", o grau de diferenciação histológico, a permeação vascular e o "status" dos receptores de estrogénios devem ser usados de rotina.

Para os tumores N+ aceita-se a proposta do consenso de St. Gallen (Quadro 3).

Esquemas e Número de Ciclos de Quimioterapia Adjuvante Recomendados

Indica-se como tempo ideal de início de tratamento um máximo de 3-4 semanas, após cirurgia.

Em relação aos esquemas de tratamento, recomenda-se: CMF(1-8), FEC, AC. Quatro a seis ciclos de acordo com o esquema a utilizar.

Hormonoterapia na Pós-Menopausa: Modalidades e Sua Duração

Nas doentes que tenham indicação para quimioterapia e hormonoterapia, o Tamoxifeno deverá ser administrado logo após a quimioterapia.

A posologia da terapêutica hormonal isolada ou sequencial deverá ser de 20 mg/dia, com duração de 2 a 5 anos.

Hormonoterapia na Pré-Menopausa: Ovariectomia? Inibidores? Tamoxifeno?

Nas doentes com tumores N-recomenda-se o Tamoxifeno ou abstenção terapêutica.

Nas doentes com tumores N+, sem prejuízo das indicações expostas anteriormente para a quimioterapia adjuvante, deverá fazer-se castração cirúrgica (eventualmente inibidores de LHRH) ± Tamoxifeno.

Indicações da Quimioterapia Neo-Adjuvante até T3N0M0 Inclusive

Só a título de investigação em ensaios terapêuticos.

Papel das Antraciclinas e dos Taxanos na Quimioterapia Adjuvante e Neo-Adjuvante

Taxanos - só em ensaios clínicos.

Antraciclinas - sempre que possível.

Controlo Pós-Tratamento das Doentes Assintomáticas

Já anteriormente definido, não havendo consenso em relação aos marcadores tumorais.

Quadro 1. Definição das Doentes de Alto Risco com Gânglios Negativos (St. Gallen 1995)

Factores	Baixo Risco	Risco Moderado	Alto Risco†
Tamanho	< 1 cm	1-2 cm	> 2 cm
ER	+	+	-
Grau	1*	1-2	2-3
Idade	> 35		

* sem relevância nos tumores < 1 cm

† é suficiente um factor

Quadro 2. Tratamento Adjuvante em Doentes com Gânglios Negativos (St. Gallen 1995)

Grupo	Baixo Risco	Risco Moderado	Alto Risco
Pré-Men/ER+	0 vs TMX	TMX*	QT±TMX†
Pré-Men/ER-			QT
Pós-Men/ER+	0 vs TMX	TMX	TMX±QT
Pós-Men/ER-			QT±TMX
Idosas/ER+	0 vs TMX	TMX	TMX
Idosas/ER-			QT±TMX

* em estudo: castração/QT/análogos de GnRH

† em estudo: castração/análogos de GnRH

Quadro 3. Tratamento Adjuvante em Doentes com Gânglios Positivos (St. Gallen 1995)

Grupo	Tratamentos
Pré-Men/ER+	QT±TMX; Castração ± TMX; Em estudo: GnRH análogos QT±castração ± TMX
Pré-Men/ER-	QT
Pós-Men/ER+	TMX±QT
Pós-Men/ER-	QT±TMX
Idosas/ER+	TMX
Idosas/ER-	QT±TMX

Tratamento dos Carcinomas Localmente Avançados Incluindo o Inflamatório (1996)

Definição de Carcinoma Localmente Avançado (CMLA) e de Carcinoma Inflamatório (CIM)

CMLA: Tumor primário e/ou doença gânglionar regional extensa sem evidência de metastização à distância. Esta definição inclui os tumores nos estádios IIb (apenas T3 N0 M0), IIIa e IIIb (excepto T4d).

Esta definição enquadra-se na classificação AJCC/TNM sem ter em conta qualquer eventual estratégia terapêutica (M1-regional).

CIM: Tumor localmente avançado (T4d com qualquer N e M0), altamente agressivo e com características próprias — eritema localizado ou generalizado, edema e calor com ou sem tumor palpável.

Colheita para Diagnóstico Histopatológico

CMLA: Caracterização por biópsia aspirativa ou biópsia incisional.

CIM: Caracterização obrigatória com colheita de tecido dérmico — biópsia com trocarer nos tumores palpáveis ou biópsia da pele nas lesões difusas.

Factores de Prognóstico

Biológicos: grau de diferenciação, receptores hormonais, ploidia, fase S, cathepsina D, p53 e C-erb 2.

Ligados ao tratamento: resposta à terapêutica inicial.

Considera-se obrigatória a determinação dos receptores hormonais e do grau de diferenciação. Aconselha-se a realização dos restantes factores biológicos, recorrendo, se necessário, a protocolos ou acordos com outras Instituições.

Tratamento do Carcinoma da Mama Localmente Avançado e do Carcinoma Inflamatório

Tratamento do CMLA: O tratamento do CMLA deve incluir as três modalidades terapêuticas.

O tratamento inicial consiste numa quimioterapia primária (4 ciclos, incluindo preferencialmente uma antraciclina ou o mitoxantrone).

Havendo resposta clínica (exame clínico e mamografia opcional) à quimioterapia primária (R.C., R.P.), a doente deve ser submetida a cirurgia radical (não houve consenso em relação à cirurgia conservadora).

Após a cirurgia, quer os gânglios sejam positivos ou negativos, a doente deve fazer quimioterapia adjuvante (4 - 6 ciclos) + radioterapia ± hormonoterapia (se RH+).

No caso de não haver resposta à quimioterapia primária a doente fará radioterapia (+hormonoterapia se RE+) ± cirurgia.

De acordo com os dados da literatura actual, não houve consenso relativamente à sequência ideal da quimioterapia e radioterapia adjuvantes.

O tratamento por radiações consiste na radioterapia externa convencional.

Tratamento do CIM: O tratamento inicial deve ser uma quimioterapia primária (4 ciclos, incluindo uma antraciclina ou o mitoxantrone).

Após esta terapêutica, se se verificar o desaparecimento dos sinais inflamatórios, a doente fará cirurgia (radical e/ou de redução tumoral) + quimioterapia e radioterapia (não houve consenso em relação à sequência quimioterapia/radioterapia). Se houver persistência dos sinais inflamatórios a doente fará radioterapia ± cirurgia + quimioterapia.

A hormonoterapia (2 a 5 anos - 20 mg/dia de Tamoxifeno) será sequencial à quimioterapia nos tumores com RH+.

O tratamento por radiações consiste na radioterapia externa convencional.

Papel dos Taxanos na Terapêutica Sistémica

Não existem actualmente dados científicos conclusivos que justifiquem os taxanos como terapêutica de primeira linha. A sua utilização deverá ser reservada a protocolos de

investigação.

Indicações da Quimioterapia de Altas Doses (1996)

Definição de Intensificação de Dose/Altas Doses

Define-se **Intensificação de dose de quimioterapia** — a administração de esquema de quimioterapia que, devido ao aumento de dose por ciclo ou encurtamento de duração dos ciclos em relação às doses convencionais, resulta num aumento de dose administrada expressa em mg/m²/semana. A quimioterapia de alta dose é um caso particular de intensificação de dose.

Define-se **quimioterapia de altas doses** como aquela que, por apresentar toxicidade medular extrema (mielosupressão/mieloablação), necessita de concomitante suporte hematopoiético autólogo (transplante de medula óssea/transplante de células progenitoras hematopoiéticas periféricas — PBPC). Associa-se ainda a toxicidade extra medular e implica a necessidade de internamento.

Indicações da Quimioterapia de Altas Doses no Cancro da Mama

(a) **Carcinoma Operável da Mama N+ :**

- Enquanto se aguardam os resultados dos protocolos randomizados em curso e com base nos resultados dos estudos Fase III já efectuados, aconselha-se, em doentes com N+ ≥ 10 ganglios, quimioterapia de altas doses com suporte de ATMO/PBPC após quimioterapia adjuvante.

- Para controlo loco-regional aconselha-se Radioterapia após a quimioterapia de altas doses.

- Nas doentes com N+ < 10 ganglios ou pN₂ a quimioterapia de altas doses é considerada investigacional.

(b) **Carcinoma da Mama no Estádio IIIB :**

(Continua na pág. 57)

• As doentes com estes tumores são elegíveis para protocolos de quimioterapia de altas doses (com suporte hematopoiético autólogo). No entanto, por estarem habitualmente incluídas em estudos em que a maioria das doentes têm doença metastática, é difícil de determinar a sua eficácia terapêutica.

(c) *Carcinoma da Mama Metastático:*

• A experiência acumulada de quimioterapia de altas doses em doença metastática demonstrou que:

- não há benefício terapêutico em doentes que não obtenham, pelo menos, RP com quimioterapia convencional;

- em doentes com doença quimiossensível é possível, com quimioterapia de altas doses, obter $\pm$ 60% RC com uma duração média da remissão equivalente à obtida com quimioterapia convencional;

- 10 a 20% das doentes, com estadio IV em RP ou RC à data da transplantação, mantêm-se vivas e sem recorrência 3 a 8 anos após quimioterapia de altas doses, identificando-se provavelmente um subgrupo de doentes que poderá beneficiar de tratamento com altas doses de quimioterapia;

- dado que, com a quimioterapia convencional, só 3% das doentes com Estadio IV se mantêm em remissão 5 anos após o tratamento, é de considerar a quimioterapia de altas doses em doentes que obtenham RP ou RC com a quimioterapia convencional.

Suporte Hematopoiético

O suporte hematopoiético implica:

- a administração de componentes de sangue irradiados e desleucocitados em doentes candidatas a transplantação;

- a capacidade de realização de transplante autólogo de medula pelos métodos convencionais ou PBPC.

Protocolos de Quimioterapia de

Altas Doses:

Os resultados publicados com múltiplas associações de citotóxicos não mostraram significativas diferenças de eficácia, mas padrões diferentes de toxicidades extra-médulas. Assim, não se destaca nenhum protocolo pela sua clara vantagem. Recomenda-se que cada Instituição adopte o esquema terapêutico que lhe pareça mais adequado à sua experiência e vocação.

Protocolo de Mobilização para a Colheita de Progenitores Hematopoiéticos no Sangue Periférico

Os actuais resultados dos estudos de mobilização de células estaminais não permitem concluir por um protocolo de mobilização preferencial. No entanto, destacam-se duas alternativas: a utilização exclusiva de factores de crescimento, como agentes mobilizadores, ou em associação com agentes citotóxicos.

Requisitos Mínimos para Estabelecimento de um Programa de Altas Doses:

a) Número mínimo de 20 doentes neoplásicos tratados por ano na instituição com quimioterapia de altas doses.

b) Experiência no tratamento e suporte de doentes com mielosupressão prolongada.

c) Capacidade de suporte de doentes em estado crítico (nomeadamente acesso a ventilação mecânica e hemodiálise).

d) Capacidade de mobilização/colheita de progenitores hematopoiéticos (medula óssea ou PBPC), sua quantificação e crioconservação.

e) Capacidade de assegurar adequado suporte transfusional.

Estimativa de Quantificação Nacional de Candidatos Potenciais à Quimioterapia de Altas Doses no Cancro da Mama:

Dada a incidência de carcinoma da mama em Portugal de 54/100.000 mulheres, calculam-se

2.700 novos casos por ano. Assumindo que, 40% das doentes, têm < 60 anos à data do diagnóstico, que 50-60% são operáveis e destas 1/3 têm gânglios axilares positivos (10% com $\geq$ 10 gânglios), estima-se $\pm$ 70 casos/ano para quimioterapia de consolidação em doentes com $\geq$ 10 gânglios positivos.

Assumindo que 50% das doentes com carcinoma da mama acabam por ter doença metastática, e destas, 60% obtêm remissões objectivas com quimioterapia convencional, calcula-se que cerca de 300 casos/ano são elegíveis para autotransplantes (doença metastática quimiossensível).

Experiência Nacional no Cancro da Mama

IPO - Lisboa Programa iniciado há dois anos.

18 doentes transplantadas; 6 como protocolo de terapêutica adjuvante.

HUC: Programa iniciado em Junho/96.

4 doentes transplantadas — 3 como protocolo adjuvante e 1 com doença metastática.

1 doente em fase de mobilização.

IPO - Porto: Programa iniciado há 14 meses.

3 doentes transplantadas (todas terapêutica adjuvante)

5 doentes em fase de mobilização (todas terapêutica adjuvante)

IPO - Coimbra: 4 doentes em protocolo de terapêutica adjuvante - enviadas para transplante para o IPO Lisboa.

Hospital Sta. Maria: Dados desconhecidos.

N.º total de doentes submetidas a quimioterapia de altas doses já transplantadas :

26 doentes: 12 com terapêutica adjuvante + 14 com doença metastática.

PROF. CARLOS FREIRE DE OLIVEIRA