



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 5, DE 18 DE ABRIL DE 2019.

Approva as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS -Substituta, no uso de suas atribuições,

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

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Portaria nº 346/SAS/MS, de 23 de junho de 2008, que exclui, altera, mantém e inclui procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS e suas subsequentes;

Considerando o Registro de Deliberação nº 428/2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que dispensa a obrigatoriedade da realização de exame molecular para confirmação de HER-2 quando o resultado do exame de imuno-histoquímica for de 3 cruzeiros; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Mama.

Parágrafo único. As Diretrizes objeto deste artigo, que contêm o conceito geral do carcinoma de mama, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos 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 de mama.

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 essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Ficam mantidos, na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS, os procedimentos 03.04.04.019-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama em estágio III (Prévia), 03.04.02.041-9 Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha; 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha; 03.04.02.043-5 - Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha e 03.04.02.044-3 - Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha.

§ 1º A utilização dos procedimentos de quimioterapia do carcinoma de mama dar-se-á conforme os esquemas terapêuticos estabelecidos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde vigentes.

§ 2º A autorização da APAC para os procedimentos terá validade de até 3 (três) competências mensais, sendo uma Inicial e duas de Continuidade. Terá valor zerado a APAC de continuidade correspondente ao mês em que não se aplicou quimioterapia.

§ 3º Dependendo do esquema quimioterápico adotado e da evolução do caso, poderá ocorrer a continuidade, a suspensão ou a substituição da quimioterapia inicialmente programada.

§ 4º A autorização de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe, exige que o exame imuno-histoquímico tenha resultado de duas cruzeiros confirmado pela superexpressão HER-2 em exame por técnica

molecular com a demonstração de confirmação com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) ou de três cruzeiros.

§ 5º Cópias dos resultados dos exames do HER-2 por imuno-histoquímica e de confirmação por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) deverão ser apresentadas e anexadas ao Laudo para Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial para a liberação da primeira APAC Inicial de quimioterapia com trastuzumabe associado ou não ao pertuzumabe, nos casos em que a expressão HER-2 for de duas cruzeiros ao exame imuno-histoquímico.

§ 6º Cópia do resultado do exame do HER-2 por imuno-histoquímica deverá ser apresentada e anexada ao Laudo para Solicitação/Autorização de Procedimento Ambulatorial para a liberação da primeira APAC Inicial de quimioterapia com trastuzumabe, associado ou não ao pertuzumabe, nos casos em que a expressão HER-2 tiver resultado de três cruzeiros.

Art. 5º Em caso de tumores múltiplos, sincrônicos ou assincrônicos, ficam mantidas as concomitâncias de APAC, em uma mesma competência, dos procedimentos principais 03.04.02.041-9, 03.04.02.042-7, 03.04.02.043-5, 03.04.02.044-3 03.04.04.018-5, 03.04.05.026-1, 03.04.05.027-0, 03.04.05.028-8, 03.04.05.029-6, 03.04.05.030-0 e 03.04.05.031-8 com os seguintes procedimentos principais: 03.04.02.006-0, 03.04.02.007-9, 03.04.02.003-6, 03.04.03.001-5, 03.04.03.003-1, 03.04.03.005-8, 03.04.03.007-4, 03.04.03.011-2, 03.04.03.012-0, 03.04.03.016-3, 03.04.03.018-0, 03.04.04.020-7, 03.04.03.022-8, e 03.04.05.034-2.

Art. 6º Ficam mantidas as concomitâncias de APAC, em uma mesma competência, dos procedimentos principais: o 03.04.05.029-6 com o 03.04.05.004-0; o 03.04.05.030-0 com o 03.04.05.012-1; e o 03.04.05.031-8 com o 03.04.05.011-3.

Art. 7º Se há também metástase óssea, fica mantida a compatibilidade dos procedimentos principais 03.04.02.041-9, 03.04.02.042-7, 03.04.02.043-5 e 03.04.02.044-3 com o procedimento secundário 03.04.08.007-1 Inibidor da Osteólise.

Art. 8º Fica mantido o parâmetro para a inclusão de advertência no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIA/SUS para a aprovação da produção dos procedimentos de poli- e de monoquimioterapia de carcinoma HER-2 positivo: máximo de 30% para a soma dos procedimentos 03.04.02.041-9, 03.04.02.042-7 e 03.04.02.043-5, considerando o total de procedimentos de quimioterapia paliativa de 1ª linha do câncer de mama, quais sejam: 03.04.02.013-3, 03.04.02.034-6, 03.04.02.041-9, 03.04.02.042-7, 03.04.02.043-5 e 03.04.02.044-3.

Art. 9º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 10 Fica revogada a Portaria Conjunta nº 19/SAS/ SCTIE/MS, de 03 de julho de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 135, de 16 de julho de 2018, seção 1, página 59.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS CARCINOMA DE MAMA

1 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 2016 e 2017, estimou-se que o Brasil terá 57.960 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 56,20 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 Sul (74,30/100 mil), Sudeste (68,08/100 mil), Centro-Oeste (5587/100 mil) e Nordeste (38,74/100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (22,26/100 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 sobrevivência média após cinco anos do diagnóstico, na população de países desenvolvidos, tem aumentado, ficando em cerca de 85%.(1,2) No Brasil a sobrevivência aproximada é de 80%.(1) Os melhores resultados em sobrevivência em países desenvolvidos estão relacionados principalmente ao diagnóstico precoce por mamografia (MMG), sendo este exame um método eficaz de rastreamento populacional, quando indicado nas faixas etárias e periodicidade adequadas, 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 Instituto Nacional de Câncer, do Ministério da Saúde, para a detecção precoce (rastreamento e diagnóstico precoce) desse câncer no Brasil, sendo as estratégias adotadas: o rastreamento mamográfico entre mulheres de 50 a 69 anos, a cada dois anos, e a conscientização sobre os sinais e sintomas suspeitos e encaminhamento para serviço de diagnóstico de câncer mamário. O exame clínico das mamas como estratégia de rastreamento não é recomendado, em função de ser incerto o balanço entre possíveis danos e benefícios.(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 passaram a ser questionados.(12) O Relatório de Recomendação N° 178 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), de outubro de 2015, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf, mostra que, com base nas evidências científicas e diante da incerteza sobre os benefícios, aliada ao sobrediagnóstico, benefícios pequenos e aumento do risco por resultados falsos positivos, levando a biopsias e tratamentos desnecessários, além do aumento do risco radiológico por exposições repetidas, não se pode preconizar a ampliação do uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual fora da faixa etária atualmente preconizada (50 a 69 anos).

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.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma de mama. A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice**.

2 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

2.1 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, nova anamnese deve focar principalmente a história familiar, comorbidades e fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Deve-se voltar a 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 biopsia 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.(12,13)

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos), o 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 clínicas entre o carcinoma ductal e o lobular em relação ao prognóstico e à 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 clínico-patológicos, o *status* dos receptores hormonais de estrogênio (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 de 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 (score H).

A IHQ também quantifica a positividade de receptores HER-2 (0/3 cruces, 1/3 cruces, 2/3 cruces ou 3/3 cruces). A superexpressão do HER-2 deve ser demonstrada por exame por técnica molecular (FISH, CISH, SISH, 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 cruces, ou seja, não se indica para os resultados de 0/3, 1/3 ou 3/3 cruces.

2.2 ESTADIAMENTO

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

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 simplificada de TNM, cuja 7ª edição é de 2010.(21) Porém, cada vez mais vem sendo utilizado o manual da AJCC, que adota o mesmo sistema TNM e teve em sua 8ª edição publicada em 2017, atualizando, como as definições de T4, excluindo o Tis (CLIS): carcinoma intralobular *in situ* da classificação e incluindo outros fatores prognósticos(21a).

Os linfonodos regionais mamários são(21):

Axilares homolaterais: linfonodos interpeitorais (Rotter) e linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis, sendo que os linfonodos intramamários são classificados como linfonodos axilares nível I:

Nível I (axilar inferior): linfonodos situados lateralmente à borda lateral do músculo pequeno peitoral;

Nível II (axilar médio): linfonodos situados entre as bordas medial e lateral do músculo pequeno peitoral e linfonodos interpeitorais (Rotter); e

Nível III (axilar apical): linfonodos apicais e aqueles situados medialmente à margem medial do músculo pequeno peitoral, excluindo aqueles designados como subclaviculares ou infraclaviculares;

Infraclaviculares (subclaviculares) homolaterais;

Mamários internos homolaterais (linfonodos localizados nos espaços intercostais, ao longo da borda do esterno, na fáscia endotorácica); e

Supraclaviculares homolaterais.

TNM – Classificação clínica

2.2.1 Resumo da Classificação Clínica TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)(21)

Tx: o tumor não pode ser avaliado;

T0: não há evidência de tumor primário;

Tis: carcinoma *in situ*;

Tis (CDIS): carcinoma intraductal *in situ*/carcinoma intraductal;

Tis (CLIS): carcinoma intralobular *in situ*/carcinoma intralobular;

Tis (Paget): Doença de Paget do mamilo não associada a carcinoma invasivo e/ou carcinoma *in situ* (CDIS e/ou CLIS) no parênquima mamário subjacente. Os carcinomas mamários associados à doença de Paget são classificados de acordo com o tamanho e características da neoplasia parenquimatosa, porém a presença da doença de Paget deve ser registrada.

T1: tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão

T1mic – microinvasão: tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão(*);

(*) Microinvasão é a extensão de células neoplásicas além da membrana basal, alcançando os tecidos adjacentes, sem focos tumorais maiores do que 0,1 cm em sua maior dimensão. Quando há focos múltiplos de microinvasão, somente o tamanho do maior foco é utilizado para classificar a microinvasão (não usar a soma dos focos individuais). A presença de múltiplos focos de microinvasão deve ser anotada como se faz com os carcinomas invasores extensos múltiplos.

T1a: tumor com mais de 0,1 cm e com até 0,5 cm em sua maior dimensão;

T1b: tumor com mais de 0,5 cm e com até 1 cm em sua maior dimensão;

T1c: tumor com mais de 1 cm e com até 2 cm em sua maior dimensão;

T2: tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior dimensão;

T3: tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão;

T4: tumor de qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (T4a), pele (T4b*) ou ambos (T4c); (T4d) câncer inflamatório(**).

(*) Somente invasão da derme não classifica o tumor como T4. A parede torácica inclui costelas, músculos intercostais e músculo serrátil anterior, mas não inclui o músculo peitoral.

(**) O carcinoma inflamatório da mama é caracterizado por um endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipeloides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biopsia da pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (cT4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele e do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

Nx: os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, por terem sido previamente removidos);

N0: ausência de metástase em linfonodo regional;

N1: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis);

N2: metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral(ais), nível(eis) I, II, móvel(eis), clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente(*) em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar;

N2a: metástase em linfonodos axilares homolaterais, nível(eis) I, II, fixos uns aos outros ou a outras estruturas;

N2b: metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar;

N3: metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais) (nível III) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) nível(eis) I, II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(ais), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es), nível(eis) I, II; ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais) com ou sem acometimento de linfonodo(s) axilar(es) axilar(es) ou mamário(s) interno(s);

N3a: metástase em linfonodo(s) infraclavicular(es) homolateral(ais), com ou sem acometimento da cadeia axilar;

N3b: em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) e axilar(es) homolateral(ais);

N3c: metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(ais);

(*) Metástase detectada clinicamente é definida como por exame clínico ou de imagem (exceto linfocintilografia), tendo características altamente suspeitas de malignidade, ou uma micrometástase patologicamente presumida, baseada em punção aspirativa por agulha fina e exame citológico. A confirmação de metástase detectada clinicamente detectada por punção aspirativa por agulha fina, sem biopsia excisional, é designada com um sufixo (f), por exemplo cN3a(f). A biopsia excisional de um linfonodo ou a biopsia de um linfonodo sentinela, na ausência de uma designação para pT, é uma classificação clínica para N, por exemplo cN1. A classificação patológica (pN) é usada para a excisão de um linfonodo ou biopsia de um linfonodo sentinela, somente em associação com a designação patológica do T.

M0: ausência de metástase a distância;

M1: presença de metástase a distância (inclusive metástase em qualquer outro linfonodo que não os regionais homolaterais, entre eles os linfonodos cervicais ou mamários internos contralaterais).

E assim fica o agrupamento TNM em estágios:

- Estágio 0 (TisN0M0);

- Estágio IA (T1*N0M0);

- Estágio IB (T0N1miM0, T1*N1mi M0);

- Estágio IIA (T0N1M0, T1*N1M0, T2N0M0);
 - Estágio IIB (T2N1M0, T3N0M0);
 - Estágio IIIA (T0N2M0, T1*N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0);
 - Estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0);
 - Estágio IIIC (Qualquer T N3M0);
 - Estágio IV (Qualquer T Qualquer N M1).
- (* T1 inclui T1mic.

A classificação realizada após o tratamento cirúrgico deve ser precedida pela letra “p”, sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase a distância (M) são iguais aos da classificação clínica. A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem. Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Se há um grande componente in situ (por exemplo, 4 cm) e um pequeno componente invasor (por exemplo, 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a.

A classificação histopatológica da invasão linfática regional requer a ressecção e o exame pelo menos dos linfonodos axilares inferiores (nível I). Tal ressecção incluirá, geralmente, **seis ou mais** linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0.

pNX: Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, por terem sido removidos previamente ou não terem sido removidos para estudo histopatológico)

pN0: Ausência de metástase em linfonodos regionais(*);

(* Ninhos de células tumorais isoladas [CTI (ITC)] são células tumorais únicas ou em pequenos agrupamentos celulares, não maiores que 0,2 mm em sua maior dimensão, que podem ser detectados por exame histopatológico de rotina (coloração H&E), ou por imuno-histoquímica. Um critério adicional foi proposto: o de incluir ninhos celulares que contenham menos de 200 células em um único corte transversal histológico. Os linfonodos contendo somente células tumorais isoladas são excluídas da contagem do total de linfonodos positivos para a classificação N, mas devem ser incluídos no número total de linfonodos avaliados.

pN1: micrometástase; ou metástase em um a três linfonodo(s) axilar(es) homolateral(is); e/ou linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is) com metástase detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente(*)

pN1mi: micrometástase (maior que 0,2 mm e/ou mais que 200 células, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão);

pN1a: Metástase em um a três linfonodo(s) axilar(es) incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm em sua maior dimensão;

pN1b: linfonodo(s) mamário(s) interno(s) com metástase micro ou macroscópica detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente;

pN1c: metástase em um a três linfonodos axilares e linfonodos mamários internos com metástase micro ou macroscópica, detectada por biopsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente; pN2: metástase em quatro a nove linfonodos axilares homolaterais, ou em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), detectada clinicamente, na **ausência** de metástase em linfonodos axilares;

pN2a: metástase em quatro a nove linfonodos axilares, incluindo pelo menos uma maior que 2 mm;

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

pN3: metástase como descrita abaixo:

pN3a: metástase em 10 ou mais linfonodos axilares (pelo menos uma maior que 2 mm) ou metástase em linfonodos infraclaviculares;

pN3b: metástase detectada clinicamente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de linfonodos axilares positivos; ou metástase em mais de três linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com metástase micro ou macroscópica detectada por biópsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente;

pN3c: metástase em linfonodos supraclaviculares homolaterais.

(*) Metástase detectada clinicamente é definida como aquela detectada por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia), tendo características altamente suspeitas de malignidade ou uma macrometástase patologicamente presumida, baseada em punção aspirativa por agulha fina com exame citológico. A metástase não detectada clinicamente é aquela definida como não detectada por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia).

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 dissecação axilar.

A classificação X será utilizada (ypNX), se no pós-tratamento yp o linfonodo sentinela ou dissecação 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.

A ausência ou presença de tumor residual após o tratamento pode ser descrita pelo símbolo R. As definições da classificação R são:

RX A presença de tumor residual não pode ser avaliada;

R0 Ausência de tumor residual;

R1 Tumor residual microscópico;

R2 Tumor residual macroscópico.

2.2.2 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 e FA normal, bastam os exames supracitados. Nos casos de 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, quando o paciente apresentar doença locorregionalmente avançada (estágio III); um estudo que analisou 173 pacientes nesta condição 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 preconizada para o estadiamento ou seguimento de pacientes com câncer de mama.(12)

2.2.3 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 encontra-se a classificação de risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007.(24) Saliente-se que, em 2013, esse grupo estabeleceu definições clínico-patológicas de subtipos e suas implicações para a seleção do tratamento sistêmico do carcinoma de mama.(24a, 116)

TABELA 1 – Classificação de Risco (adaptada da publicação de Saint Gallen 2007 (24)

Baixo Risco	<p>Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios</p> <ul style="list-style-type: none"> • pT maior que 2 cm, • Grau 2 - 3, • RE ou RP negativos, • Subtipo Molecular Luminal B (HER-2 negativo), • Idade abaixo de 35 anos ou • 1 a 3 linfonodos positivos se RH positivo.
Alto Risco	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

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

- 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)

4 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.

5 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

As 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 (também dito 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 no SUS (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 preconizados, principalmente aqueles com elevada complexidade e alto 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 benefício da hormonioterapia. Quando o *status* do HER-2 tumoral é categorizado ao exame de IHQ como positivo em duas cruzes confirmado por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois) ou em três cruzes, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2(26). 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, nem para com resultado de três cruzes.

5.1 CIRURGIA

5.1.1 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 em casos de 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 nível 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 dissecação 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 dissecação 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.

5.1.2 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 metastatectomia não é preconizada 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.

5.2 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 sejam idênticos ao esquema padrão, sem aumentar efeitos secundários nem acarretar prejuízo estético. Atualmente, o hipofracionamento não é preconizado 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, é mais bem empregada dentro de estudos controlados.(53-54) Esse tipo de radioterapia, que é reservada para casos de câncer de mama de baixo risco de recorrência local, em estágios iniciais sem acometimento linfático axilar, e é aplicada em dose única, na sala cirúrgica, imediatamente adjuvante à exérese do tumor por mastectomia conservadora e antes do fechamento da ferida operatória, pode ocorrer com diferentes equipamentos (*Intrabeam* – à base de fótons ou ELIOT - à base de elétrons), não sendo recomendável no setor de radioterapia. (Ver 8 REGULIZAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR.)

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 previamente à cirurgia, particularmente se houver falha da quimioterapia ou hormonioterapia prévia.(49-51,55)

5.3 TERAPIA MEDICAMENTOSA SISTÊMICA (QUIMIOTERAPIA)

5.3.1 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 espera-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 seps e neutropenia. Idealmente, o intervalo entre a radioterapia e a cirurgia não deve ultrapassar sete meses.(59) O uso concomitante de hormonioterapia e quimioterapia pode ser deletério e não é preconizado 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 nos casos de 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 anastrozol (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 preconizado nestas Diretrizes(24). Estudos estão em andamento para avaliar a combinação de IA e ablação ovariana na pré-menopausa.

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 cinco 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 foi avaliado em 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 uso do 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 preconizam o uso de TMX por 5 anos nos casos de mulheres na pré-menopausa. Para aquelas em pós-menopausa, preconiza-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 doxorubicina (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 antraciclina são menos efetivos. Uma outra questão abordada foi a que quimioterapia além de 4 ciclos de AC como ciclofosfamida mais doxorubicina 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/m² por 3 ciclos ou paclitaxel 80 mg/m² 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 adjuvante 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 celulares 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 antraciclina, 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 inicialmente recomendada pela CONITEC(87) para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo à IHQ (caracterizado como duas cruzes confirmado por exame molecular ou como três cruzes), com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado), conforme os 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. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.	Tamoxifeno ou inibidor da aromatase upfront*, ou switch** - se RH positivo. Casos individuais podem ser selecionados para quimioterapia: AC por 4 ciclos, TC por 4 ciclos ou CMF por 6 ciclos.
Risco Intermediário	Tamoxifeno se RH positivo – por 5 anos. AC ou FAC ou FEC ou TC ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.	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 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos.
Alto Risco	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno por 5 anos, caso paciente em pós-menopausa. Ao fim deste período, considerar 5 anos de inibidor de aromatase como adjuvância estendida. Caso em pré-menopausa, considerar terapia estendida por 10 anos com TMX.	FAC ou FEC por 6 ciclos ou AC por 4 ciclos seguido por 4 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 12 ciclos; ou FEC por 3 ciclos seguido por 3 ciclos de docetaxel 100mg/m ² a cada 21 dias ou paclitaxel 80mg/m ² semanal por 8 ciclos; Se HER-2 positivo adicionar trastuzumabe. *** Se RH positivo – tamoxifeno ou inibidor de aromatase upfront, ou switch.
Nota: Se o paciente deixar de receber uma dose de trastuzumabe no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção que vinha sendo utilizada deve ser administrada, não se esperando até o próximo ciclo programado. Se o tempo decorrido for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de trastuzumabe anteriormente utilizada deve ser reaplicada.		

Esquemas quimioterápicos: AC–doxorubicina 60mg/m² mais ciclofosfamida 600mg/m²; FAC– 5-fluorouracila 500mg/m² mais doxorubicina 50mg/m²mais ciclofosfamida 500mg/m²; FEC – 5-fluorouracila 500mg/m² mais epirubicina 100 mg/m² mais ciclofosfamida 500mg/m²; TC – docetaxel (taxotere) 75 mg/m² mais ciclofosfamida 600 mg/m².

* 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. PRÉVIA (neoadjuvante ou citorrredutora, 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 a quimioterapia adjuvante com capecitabina foi inferior à quimioterapia 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 exposição no primeiro trimestre de 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 pode provocar oligodrânio, 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, com ou sem trastuzumabe, e hormonioterapia, assim como a contracepção em mulheres férteis deve ser orientada em pacientes em tratamento com esses medicamentos.(93-96)

5.3.2 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 prévia 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 quimioterapia prévia, 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 prévia.

O benefício do trastuzumabe na quimioterapia prévia foi demonstrado por uma análise combinada de dois estudos clínicos aleatorizados, em que os pacientes foram submetidos a tratamento com quimioterapia 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 quimioterapia prévia de pacientes com o HER-2 superexpresso. Os pacientes tinham tumores maiores ou iguais a 2,0 cm ou carcinoma inflamatório e tinham a super expressão 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 esquemas sem e com trastuzumabe para a quimioterapia prévia. O estudo NOAH foi um estudo de superioridade, que comparou quimioterapia prévia sem trastuzumabe em pacientes HER-2 positivo. As pacientes que receberam quimioterapia com trastuzumabe 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 como base os seguintes preceitos: evitar concomitância de trastuzumabe e antraciclina, o uso sequencial de antraciclina e taxano e a concomitância de trastuzumabe e taxano.(108,111)

A quimioterapia prévia com combinação dupla anti-HER2 demonstrou segurança quanto a eventos adversos cardíacos e resultou em taxas elevadas de resposta completa patológica (pCR) nos estudos NEOSPHERE, TRYPHAENA, BERENICE e KRISTINE, mas sem benefícios demonstrados em termos de sobrevida livre de doença ou sobrevida global. (111A, 111B, 111C, 111D, 111E). Com base nas evidências atuais, o esquema quimioterápico com trastuzumabe, sem pertuzumabe, deve continuar a ser a quimioterapia para essa finalidade terapêutica.

A hormonioterapia também pode ser usada como tratamento prévio 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)

5.3.3 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 homolaterais de drenagem linfática. Sabe-se que a disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta.(116) Mesmo sem a perspectiva de cura, uma boa parte das 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 localização da(s) metástases(s), 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 antineoplásicos, 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 os oncologistas utilizem 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 antraciclina, 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 a 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 (12,13,118), com a intenção de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Atualmente, dispõe-se de uma ampla variedade de antineoplásicos para tratamento hormonal do 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. goserelina) 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 goserelina 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 experimentaram falha 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 de inibidor não esteroide (anastrozol ou letrozol) pode-se utilizar um inibidor esteroide 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 de tirosinquinase 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, 134) 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.(135)

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 (quimioterapia) 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, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano e outros quimioterápicos como ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e doxorubicina lipossomal.(136-147). A ixabepilona e nab-paclitaxel não são registrados no Brasil.

A quimioterapia pode ser administrada como agente antineoplásico único (monoquimioterapia) ou em combinação (poliquimioterapia). 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)

A poliquimioterapia deve ser utilizada em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida, a despeito da maior toxicidade proporcionada por esse tratamento. Fora destas condições, pacientes devem ser submetidos à 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 uma 3ª linha pode ser considerada particularmente nas pacientes com boa resposta anterior e que mantenham *performance status* adequado com objetivos de paliar sintomas e retardar a progressão da doença.

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. A da Cochrane foi publicada, avaliando o papel do uso de quimioterapia com trastuzumabe *versus* quimioterapia sem quimioterapia em pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2.(156) Esta publicação revisou sete 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 favoreceu o uso de 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 na sobrevida global. Não foi demonstrada evidência científica que embasem o uso de trastuzumabe além da progressão e não há dados que embasem o benefício do uso deste medicamento em pacientes que tenham recidivado após o uso de trastuzumabe na quimioterapia prévia ou adjuvante.

Outro estudo avaliou também o acréscimo de trastuzumabe na quimioterapia ou na hormonioterapia *versus* quimioterapia ou hormonioterapia sem trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático com super expressão de HER2.(157) Os autores identificaram sete trabalhos, relativos a cinco estudos clínicos, nos quais o trastuzumabe foi associado a antraciclina, paclitaxel, docetaxel, anastrozol ou letrozol. A conclusão dos 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. Até que, em uma nova avaliação (Relatório de Recomendação nº 287 - Abril/2017, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Trastuzumabe_CA_Mama_Metastatico_SECRETARIO.pdf), recomendou a incorporação do trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, ficando nestas Diretrizes preconizada, em uso isolado ou associado, para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes) e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral.

Os critérios de elegibilidade para quimioterapia paliativa de 1ª linha em esquema com trastuzumabe requer a observação das seguintes condições:

- Ausência de doença cardíaca sintomática;
- Fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe;
- Comorbidade(s) compatível(eis) com expectativa de vida para além de 6 meses.

Em mono ou poliquimioterapia paliativa de 1ª linha, a administração de trastuzumabe pode-se dar sob dois esquemas terapêuticos: uma dose inicial de 4mg/kg seguida de 2mg/kg semanal ou uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6mg/kg a cada 3 semanas, mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para a poliquimioterapia paliativa, o trastuzumabe pode-se associar a paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos, compondo diferentes esquemas terapêuticos, inclusive aqueles preconizados nestas Diretrizes para a quimioterapia prévia e adjuvante (Tabela 2).

Nota: Se o paciente deixar de receber uma dose de trastuzumabe no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção que vinha sendo utilizada deve ser administrada, não se esperando até o próximo ciclo programado. Se o tempo decorrido for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de trastuzumabe anteriormente utilizada deve ser reaplicada.

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 demonstrou 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(161). Não houve benefício do uso de lapatinibe em paciente com doença sensível à hormonioterapia(162).

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.(163)

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.(164) 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). O uso de pertuzumabe em associação com trastuzumabe e docetaxel não foi associado a uma maior incidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DVE) sintomática, nem à diminuição da fração de ejeção, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e docetaxel. Estes resultados de eficácia e segurança foram observados também na vida real, fora de estudo clínico.(165,165A)

A associação de pertuzumabe deve ser reservada para a quimioterapia paliativa de 1ª linha, em caso de pacientes elegíveis. Vale a pena notar que em torno de 10% dos pacientes do CLEOPATRA foram previamente expostos ao trastuzumabe, e um estudo recente do PHEREXA relatou benefícios muito menores da adição de pertuzumabe aos pacientes com câncer de mama metastático expostos ao trastuzumabe no tratamento de segunda linha.(165B)

A elegibilidade para quimioterapia paliativa de 1ª linha em esquema com pertuzumabe, que é associado ao trastuzumabe, requer a observação das mesmas condições estabelecidas para o uso do trastuzumabe sem pertuzumabe, inclusive quanto à repetição da dose inicial desses dois medicamentos quando houver interrupção da poliquimioterapia por intervalo igual ou superior a 6 semanas.

Em poliquimioterapia paliativa de 1ª linha, a administração de pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel aplica-se da seguinte forma, mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença:

- Pertuzumabe: uma dose inicial de 840mg – EV seguida de 420 mg – EV a cada 3 semanas, até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável.

- Trastuzumabe: uma dose inicial de 4mg/kg – EV seguida de 2mg/kg semanal ou uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6mg/kg a cada 3 semanas, até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável, e

- Docetaxel – 75 mg/m² a cada 3 semanas – 4-6 ciclos.

Nota: Se o paciente deixar de receber uma dose de trastuzumabe no prazo de uma semana ou menos, a dose de manutenção que vinha sendo utilizada deve ser administrada, não se esperando até o próximo ciclo programado. Se o tempo decorrido for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de trastuzumabe anteriormente utilizada deve ser reaplicada.

Nota: Se o paciente deixar de receber uma dose de pertuzumabe no prazo de uma semana ou menos, a dose de 420 mg deve ser administrada, não se esperando até o próximo ciclo programado. Se o tempo decorrido for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de 840 mg de pertuzumabe deve ser reaplicada.

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).(166)

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).(167)

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.(168) Como mencionado anteriormente, a CONITEC, em sua reunião ordinária de novembro de 2017, recomendou a incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral.

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.(169).

Assim, o uso de lapatinibe, bevacizumabe e trastuzumabe-entansina no tratamento do câncer de mama avançado (metastático ou recidivado), com indicação nos casos de progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática 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, e radioterapia quando indicada. Medicamentos dessa classe ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia (170), entretanto deve-se atentar para a possibilidade de osteonecrose de mandíbula com uso prolongado de medicamento dessa classe farmacológica.

6 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

6.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados com exames de imagem (TC preferencialmente) para avaliação da resposta terapêutica nos sítios de doença a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, preconiza-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 preconizados para avaliação de resposta. Pacientes em uso de quimioterapia ou hormonioterapia prévia devem ser monitorados com exame clínico.

6.2 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)(171) 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 abaixo devem ser tomadas de acordo com os ecocardiogramas de monitoramento.

Para as pacientes assintomáticas(172):

- 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.

Pertuzumabe

Após o preparo, a solução diluída de pertuzumabe deve ser utilizada imediatamente. A dose inicial recomendada deve ser administrada em infusão intravenosa durante 60 minutos; a dose de manutenção, durante 30 a 60 minutos. A velocidade de infusão pode ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. A infusão deve ser descontinuada imediatamente e permanentemente se o paciente apresentar uma reação de hipersensibilidade grave, como anafilaxia.

Deve-se avaliar a FE antes de se iniciar o pertuzumabe e a intervalos regulares durante o tratamento, conforme o indicado acima, para o trastuzumabe. Para pacientes recebendo quimioterapia com antraciclina, é necessário que a FE esteja $\geq 50\%$ após o término da antraciclina, antes de se iniciar os pertuzumabe e trastuzumabe.

O pertuzumabe deve ser suspenso se suspenso for o uso do trastuzumabe, não sendo recomendada redução de suas doses.

Se a paciente deixar de receber uma dose de pertuzumabe no prazo de uma semana ou menos, a dose de 420 mg deve ser administrada, não se esperando até o próximo ciclo programado. Se o tempo decorrido for de 6 semanas ou mais, a dose inicial de 840 mg de pertuzumabe deve ser reaplicada.

6.3 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 preconizado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico.

Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

7 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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.

A adoção dos esquemas de quimioterapia comprovadamente estabelecidos para o tratamento do 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 preconizado nestas Diretrizes.

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

03.04.02.041-9 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha

- 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha
- 03.04.02.043-5 - Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª linha
- 03.04.02.044-3 - Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo – 1ª 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 estágio III (prévia)
- 03.04.04.019-3 - Hormonioterapia prévia do carcinoma de mama em estágio III (prévia)
- QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO
- 03.04.05.013-0 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio I clínico ou patológico
- I (adjuvante)
- 03.04.05.026-1 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)
- 03.04.05.029-6 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)
- 03.04.05.004-0 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio I clínico ou patológico
- 03.04.05.007- 5 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio II clínico ou patológico
- 03.04.05.027-0 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)
- 03.04.05.030-0 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)
- 03.04.05.012-1 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio II clínico ou patológico
- 03.04.05.006-7 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio III clínico ou patológico
- 03.04.05.028-8 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)
- 03.04.05.031-8 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)
- 03.04.05.011-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio 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 de 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, pelos Trastuzumabe e Pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e 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.(173).

8 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.

9 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122p.:il. color.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani, Parkin DM. Globocan 2002: câncer incidence, mortality and prevalence 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. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro. INCA, 2015. 168 p.: il. color. Disponível em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf. Acesso em 16/01/2018.

9. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf. Acesso em 16/01/2018.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2017-November 10,2017; Disponível em www.nccn.org. Acesso em 17/01/2018.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.]
- 22.
22. 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.
23. 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).

24. 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.
- 24a. Goldhirsch A, Winer EP, A. S. Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B & H.-J. Senn7 Panel members. 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. *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013.doi:10.1093/annonc/mdt303 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755334/>. Acesso em 19/01/2018.
25. 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.
26. Guyatt G, Rennie D. *Diretrizes para Utilização da Literatura Médica – Fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências*. Porto Alegre, Artmed, 2006.
27. 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.
28. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46:1.
29. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47:170.
30. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:239.
31. 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.
32. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:303.
33. 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
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:208S.
39. 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).

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.
41. 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
42. 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.
43. [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.
44. Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115:1289.
45. 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.
46. 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
47. 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 cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743.
48. 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 Oncol*18(22):3768–3774
49. Lichter AS, Fraass BA, Yanke B. Treatment Techniques in the Conservative Management of Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2:94.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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
54. 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
55. 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
56. 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 –

57. 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;
58. 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;
59. 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
60. 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
61. [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
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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);
66. 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]
67. 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.
68. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004421.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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-Stage Breast Cancer. *J Clin oncol* VOLUME 24 NUMBER 30 OCTOBER 20 2006
77. 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
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, 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.
85. 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.
86. 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.

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. 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.

89. 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.

90. 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.

91. H. B. Muss, D. L. Berry, C. Cirincione, 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)

92. 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 Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. ASCO GUIDELINES

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

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

95. 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.

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

97. Galow 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.

98. 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.

99. 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.

100. 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.

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

102. 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.

103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
- 111A. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 24(9):2278-84, 2013.
- 111B. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Starosławska E Haba-Rodriguez J, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17(6): 791-800, 2016.
- 111C. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero J-M, Verrill M, Colomer M, Vieira C, Werner TL, Douthwaite H, Bradley D, Waldron-Lynch M, Kiermaier A, Eng-Wong J, Dang C. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 29(3): 646–653, 2018.
- 111D. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89:27-35.

- 111E. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):115-126.
112. 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.
113. 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 Neoadjuvant 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.
114. 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.
115. 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 Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.
116. Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology/editors Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. EUA: Wolters Kluwer Health, 2015. p:1117-1165.
117. 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.
118. ESMO guidelines; 1.Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 514–520.
119. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing 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.
120. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology.* 2005;69(6):471-7. Epub 2006 Jan 12;
121. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457–465;
122. 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: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18: 2234–44.
123. 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.
124. [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.
125. 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.
126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Ocelli M, Bertolotti L, Castiglione F, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69:471.

130. [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;

131. 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; 26:1664–70;

132. 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: 1605–13.]

133. 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.

134. 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.

135. Brasil. Ministério da Saúde Relatório N°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>.

136. 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;

137. 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;

138. 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;

139. 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;

140. Sjoström 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;

141. Nabholz 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;
142. 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.
143. [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.
144. [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.
145. [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
146. 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.
147. 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.
148. 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;
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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].

157. Balduzzi S, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Collaboration. Published in The Cochrane Library 2014. Disponibilizada Online em junho 2014).
158. Zhu ZL et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12):7111-7116.
159. 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.
160. Guan ZI, 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.
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. 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.
163. 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.
164. [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).
165. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8):724-34.
- 165A. De Placido S, Giuliano M, Schettini F, Von Arx C, Buono G, Riccardi F, Cianniello D, Caputo R, Puglisi F, Bonotto M, Fabi A, Bilancia D, Ciccarese M, Lorusso V, Michelotti A, Bruzzese D, Veneziani BM, Locci M, De Laurentiis M, Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results. *Breast.* 2018; 38:86-91.
- 165B. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* (2017) 35(26):3030–8.
166. 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.
167. 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
168. 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.
169. 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.

170. 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
171. 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>
172. 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.
173. 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
174. [Wolff AC](#), [Hammond MEH](#), [Allison KH](#), [Harvey BE](#), [Mangu PB](#), [Bartlett JM S](#). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738 *Journal of Clinical Oncology* - published online before print May 30, 2018.
175. DeVita, Jr, VT, Lawrence TS, Rosenberg AS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. 2390p.
176. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast. Version 4.2018 – February 8, 2019. Disponível em www.nccn.org. Acesso em 26/02/2019.

APÊNDICE

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a versão anterior destas Diretrizes, 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, porém resumos apresentados em congressos não foram aceitos como forma de publicação adequada para fins de recomendação.

Atualizam-se nesta versão, as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil (disponíveis em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf), avaliadas e recomendadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Relatório de Recomendação Nº 160, de outubro/2015 (disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf), bem como a avaliação procedida pela Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) sobre o rastreamento mamográfico (Relatório de Recomendação Nº 178 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), de outubro de 2015, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Rastreamento_Mamografia_final.pdf), todos acessados em 16/01/2018.

A presente também versão incorpora as recomendações da CONITEC, especificamente quanto ao uso do trastuzumabe na quimioterapia do câncer de mama metastático (Relatório de Recomendação Nº 287, de abril/2017, disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_Trastuzumabe_CA_MamaM_etastatico_SECRETARIO.pdf). Conforme a recomendação dada pela CONITEC em sua reunião ordinária de novembro de 2017, estas Diretrizes incluem a incorporação do pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel para a quimioterapia paliativa de 1ª linha de pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 e metástase(s) visceral(ais) que não exclusivamente cerebral (http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama.pdf); com isso, atualizou-se uma referência (165) e incluíram-se cinco referências (111A, 111B, 111C, 111D, 111E, 165A e 165B).

Também foram incluídas uma atualização de um consenso de especialistas (referência 24a) e de estadiamento (referência 21a) e atualizadas as referências sobre os dados epidemiológicos no Brasil (referência 1), as diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama (referências 8 e 9), os *guidelines* da NCCN (referência 13) e um livro-texto (referência 116).

Por conta da dispensa da comprovação por técnica molecular do resultado de três cruzes do exame de imuno-histoquímica do HER-2, deliberada pela CONITEC em sua reunião ordinária de fevereiro de 2019, incluíram-se mais três referências (174-176).