



Relatório de **recomendação**

Agosto/2022

Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas

Carcinoma de mama



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

**Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
do Carcinoma de Mama**

VERSÃO PRELIMINAR

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 -Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas (DDT).

Os PCDT são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, o Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização desse documento para contribuição de sociedade, por

meio de Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A CP é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e Conselho Federal de Medicina (CFM). Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646/2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma de Mama é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26º, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Esta versão das DDT já considera a incorporação dos medicamentos bemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021; a recomendação favorável da Conitec à incorporação do trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo inicial para pacientes (estadio III) com doença residual pós tratamento neoadjuvante e a recomendação desfavorável da Conitec à incorporação do trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano.

As Diretrizes seguem agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 111ª Reunião do Plenário, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

ANEXO

DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO CARCINOMA DE MAMA

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres na maior parte do mundo. O risco médio de câncer de mama ao longo da vida para uma mulher nos Estados Unidos foi estimado em 12,3% (ou seja, 1 em cada 8 mulheres)¹. Mundialmente, foram estimados 2,3 milhões de casos novos de câncer de mama em 2020 e cerca de 645 mil óbitos decorrentes da doença². No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de incidência de câncer de mama para 2020 foram de 66.280 casos, o que representa 29,7% dos cânceres em mulheres³. Em 2019, ocorreram 18.068 mortes de mulheres por câncer de mama no país³. Sem considerar os tumores de pele não melanomas, o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras, com risco estimado de 81,06 por 100 mil mulheres na Região Sudeste; 71,16 por 100 mil na Região Sul; 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e 21,34 por 100 mil na Região Norte³.

O prognóstico e o tratamento do câncer de mama são definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, há ainda fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos, moleculares e genéticos. O prognóstico do câncer de mama é considerado mais favorável quando diagnosticado e tratado precocemente comparado ao diagnóstico em estágios avançados ou com metástases sistêmicas. Um estudo acompanhou 1.381 casos de câncer de mama e identificou taxas de sobrevida global (SG) de 94,91% após um ano; 88,64% após três anos; 80,64% após cinco anos; e de 56,17% após dez anos, com um período médio de sobrevivência de 154,87 meses⁴. Já nos casos de câncer de mama avançado, que compreende tanto o câncer de mama avançado local quanto o câncer de mama metastático, a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 55% e de 18%, respectivamente⁵. Uma coorte retrospectiva apontou que mulheres brasileiras têm maior risco de serem diagnosticadas com câncer de mama em estágio avançado e mais jovens do que em países de alta renda⁶.

A idade é considerada o principal fator de risco para o câncer de mama feminino, uma vez que, as taxas de incidência aumentam a partir de 40 anos⁷. No Brasil, a média de idade do diagnóstico de câncer de mama foi de 54 anos e 41,1% das pacientes tinham menos de 50 anos⁶. Destas, 23,3% foram diagnosticadas no estágio I, 53,5% no estágio II e 23,2% no estágio III. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 96,84% para o estágio I, 94,16% para o estágio II e 70,48% para o estágio III⁶. 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; menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico⁷⁻⁹. A história familiar de câncer da mama aumenta o risco em 5,5% para mulheres com um parente de primeiro grau afetado e aumenta 13,3% para aquelas com dois parentes de primeiro grau⁷⁻⁹. Uma revisão sistemática sumarizou dados de 96 artigos e identificou 58 modelos prognósticos que previam mortalidade, recidiva ou ambos em pacientes com câncer de mama. Os preditores mais frequentemente identificados nessa revisão foram o estado nodal, o tamanho do tumor, o grau do tumor, a idade ao diagnóstico e o estado do receptor de estrogênio¹⁰. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial são essenciais para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Estas Diretrizes visam a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma de mama, com o objetivo de orientar o que é ou não válido técnico-cientificamente, com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais.

2. METODOLOGIA

A elaboração destas DDT foi estruturada conforme o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹¹ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹². Estas DDT foram desenvolvidas com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no *GIN-McMaster Guideline Development Checklist*¹³.

A descrição detalhada da metodologia científica do presente documento está apresentada no Apêndice metodológico, incluindo questões de pesquisas definidas pelos especialistas na reunião de definição de escopo; elaboração das estratégias de busca; descrição do fluxo de seleção das evidências científicas e as tabulações dos dados das características dos participantes; características dos estudos e desfechos de eficácia e segurança; e avaliação da qualidade e graduação das evidências pelo sistema GRADE¹⁴.

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. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1. Rastreamento

O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em oncologia, considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes e trabalhos científicos. As recomendações das diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em ensaio clínicos randomizados de fase III e em revisões sistemáticas.

Em 2015, o INCA publicou uma diretriz para a detecção precoce (rastreamento e diagnóstico precoce) desse câncer no Brasil¹⁵. As estratégias adotadas para detecção precoce foram o rastreamento mamográfico em mulheres de 50 a 69 anos, a cada dois anos e a conscientização sobre os sinais e sintomas suspeitos para encaminhamento ao serviço de diagnóstico de câncer mamário¹⁵.

O exame clínico das mamas como estratégia de rastreamento não é recomendado, em função de ser incerto o balanço entre possíveis danos e benefícios¹⁶. 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^{17,18}; ainda por questões metodológicas, os resultados positivos do rastreamento da mamografia passaram a ser questionados¹⁹. O balanço entre os riscos e benefícios apontam que há pequenos benefícios do rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas, fora da faixa etária preconizada. Porém, essa prática aumenta o risco de sobre diagnóstico e consequentemente, resultados falsos positivos, levando a biopsias e tratamentos desnecessários, além do aumento do risco radiológico por exposições repetidas²⁰.

Após avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC), conforme o Relatório de Recomendação nº 178, de outubro de 2015, tornou-se pública a decisão de não ampliar o uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual e que estejam fora da faixa etária atualmente recomendada (50 a 69 anos)²⁰, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 61, de 1 de outubro de 2015²⁰.

4.2. Diagnóstico

4.2.1. Diagnóstico clínico

O câncer de mama pode ser identificado por métodos de detecção precoce, antes que os sintomas se desenvolvam, ou pelo exame físico da mama, que inclui o autoexame da mama pela paciente^{21,22}. Como a maioria dos nódulos mamários são benignos (não cancerosos) quando um nódulo é identificado na mama, geralmente, não é recomendado realizar mamografia ou biópsia^{23,24}. Os casos clínicos suspeitos de câncer de mama avaliados no exame clínico podem ser identificados por um nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração. Nestes casos, a massa deverá ser biopsiada²³.

O principal sintoma mamário como motivo de consulta médica é a dor na mama, seguido pela massa palpável. A palpação da mama pode identificar áreas de atenção durante um exame físico. Às vezes, o câncer de mama se espalha para os gânglios linfáticos nas axilas e causa um caroço ou inchaço, mesmo antes de o tumor de mama original ser grande o suficiente para ser sentido. Sinais e sintomas menos comuns incluem: dor ou peso na mama; alterações persistentes, como inchaço, espessamento ou vermelhidão da pele; e alterações nos mamilos, como secreção espontânea (especialmente sanguinolenta), descamação ou retração²³.

Após o diagnóstico ser confirmado, nova anamnese deve focar principalmente em história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença. Na avaliação da história familiar é necessário investigar a ocorrência de casos de câncer de mama e ovário em parentes de primeiro grau (mãe, pai, irmãs e irmãos, filhos e filhas) e a idade de ocorrência dos casos. Estima-se que 10% dos cânceres de mama sejam hereditários com síndromes específicas, sendo aquelas relacionadas aos genes BRCA 1 e 2, as mais frequentes²⁵. A identificação de famílias de alto risco, seja pela história familiar ou pela testagem genética, permite instituir medidas de prevenção específicas que incluem desde o rastreamento por mamografia e ressonância magnética precoce até mastectomia e ooforectomia redutora de risco²⁶.

A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. Deve-se realizar nova avaliação e exame físico completo do paciente à procura de outros potenciais sítios de doença, principalmente nas regiões axilares, cervical e supraclaviculares. Dores musculoesqueléticas generalizadas ou localizadas podem indicar metástases ósseas, queixas de dispneia aos esforços podem indicar metástases pulmonares, sintomas e queixas do sistema nervoso central, como parestesias, podem indicar metástases cerebrais. O exame clínico

geral deve ser direcionado às metástases loco-regionais linfonodais e aos potenciais sítios metastáticos sistêmicos. A ausculta pulmonar, a palpação hepática, do quadril e da coluna também devem fazer parte do exame clínico direcionado²³.

4.2.2. Diagnóstico laboratorial

A biópsia está indicada para os casos suspeitos de câncer de mama a partir do exame físico. O objetivo inicial da biópsia é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva para o exame histopatológico, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas^{19,23}. A seleção do tipo de biópsia é baseada em vários fatores, incluindo o tamanho e a localização da massa, características da paciente, preferências e recursos. Em caso de confirmação do carcinoma, o laudo da biópsia inicial deve incluir a caracterização imunohistoquímica (IHQ) com avaliação de receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2)²⁷.

A maioria (81%) dos cânceres de mama é invasiva ou infiltrante. Destes, o tipo histopatológico invasivo mais comum é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), observado em mais de 90% dos casos e o segundo mais comum é o carcinoma lobular infiltrante (CLI), observado em 5% a 10% dos casos²⁸. As presentes DDT referem-se a estes dois tipos, sendo o termo “Câncer de Mama” utilizado como seus sinônimos ao longo do texto. 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 probabilidade de diagnóstico da doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica; acometem 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. Os CLI podem apresentar doença metastática tardiamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal^{29,30}.

A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e pode ser aproximada pela imunohistoquímica³¹⁻³⁴. Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: I. luminal A; II. luminal B; III. luminal híbrido; IV. HER-2; e V. basal-símile³⁵⁻³⁷. Contudo, na prática clínica, para a definição do tratamento do câncer de mama além dos critérios clínico-patológicos, utiliza-se principalmente o status dos RE e RP e a avaliação do status do HER-2.

A IHQ descreve a positividade de RE e de RP com percentual de acometimento. No laudo anatomopatológico, os patologistas informam esta concentração por meio de vários índices, como: I) a porcentagem de células

positivas; II) a associação entre esta porcentagem e a intensidade de coloração (sistema de Allred); ou III) incluindo o exame das diferentes áreas do tumor com diferentes padrões de expressão (escore H)³¹⁻³⁴. 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, DSH) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois)²⁷. O exame molecular está indicado para casos em que for detectada, por técnica imuno-histoquímica, a expressão tumoral HER-2 em intensidade de duas cruces. Portanto, não se indica o exame molecular para os resultados de 0/3, 1/3 ou 3/3 cruces³¹⁻³⁴.

4.3. Estadiamento

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

Tradicionalmente, o estadiamento do câncer de mama mais utilizado era 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 8ª edição é de 2016³⁸. Porém, cada vez mais vem sendo utilizado o manual da *American Joint Committee for Cancer (AJCC)*, que adota o mesmo sistema TNM e cuja 8ª edição foi publicada em 2017 e atualizada em 25/01/2018³⁹. A 8ª edição da AJCC tem sido preferida por expandir a classificação e estadiamento para além dos sítios anatômicos e incluir outros fatores prognósticos, como, por exemplo, o grau histológico e perfil imunohistoquímico.

Os linfonodos regionais mamários são³⁸:

- Axilares homolaterais: linfonodos interpeitorais (Rotter) e linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis:
 - Nível I (axilar inferior): linfonodos situados lateralmente à borda lateral do músculo pequeno peitoral (linfonodos intramamários);
 - 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 incluindo os linfonodos infraclaviculares homolaterais.

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

4.3.1. Classificação clínica TNM da UICC

No Quadro 1 está apresentado um resumo da Classificação Clínica TNM da UICC^{38,40,41}. Além da classificação TNM avaliando critérios anatômicos da doença, relacionados ao tumor, acometimento linfonodal e metástase há a adição de números a estes três componentes, no qual, indica a extensão da doença maligna.

Quadro 1. Resumo da Classificação Clínica TNM da União Internacional Contra o Câncer (UICC)

CATEGORIA T (TUMOR)	
Tx	o tumor não pode ser avaliado
T0	não há evidência de tumor primário
Tis	carcinoma in situ
Tis (CDIS)	carcinoma intraductal in situ; restringe se somente ao CDIS. O carcinoma lobular in situ é considerado uma doença benigna nessa edição e não deve ser designado como Tis.
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*	tumor com até 0,1 cm em sua maior dimensão;
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***.
CATEGORIA N (ACOMETIMENTO LINFONODAL)	
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 axilar homolateral, nível I, II, móvel
N2	metástase em linfonodo axilar homolateral, nível I, II, móvel, clinicamente fixos ou confluentes; ou metástase detectada clinicamente***** em linfonodo mamário interno homolateral, na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar
N2a	metástase em linfonodos axilares homolaterais, nível I, II, fixos uns aos outros ou a outras estruturas
N2b	metástase detectada clinicamente em linfonodo mamário interno homolateral, na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar
N3	metástase em linfonodo infraclavicular homolateral (nível III) com ou sem acometimento de linfonodo axilar nível I, II; ou metástase detectada clinicamente em linfonodo mamário

	interno homolateral, na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo axilar, nível I, II; ou metástase em linfonodo supraclavicular homolateral com ou sem acometimento de linfonodo axilar ou mamário interno
N3a	metástase em linfonodo infraclavicular homolateral, com ou sem acometimento da cadeia axilar
N3b	em linfonodo mamário interno e axilar homolateral
N3c	metástase em linfonodo supraclavicular homolateral
CATEGORIA M (METÁSTASE A DISTÂNCIA)	
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 mamas internas contralaterais)

Legenda:

CDIS: carcinoma ductal infiltrante; CLIS: carcinoma lobular infiltrante; Mic: Microinvasão

Notas:

* Microinvasão (Mic) 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.

** 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 endurecimento difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipeloides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia 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.

**** A metástase em linfonodo regional diz respeito a 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 imunohistoquímica. 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.

***** 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 biópsia excisional, é designada com um sufixo (f), por exemplo cN3a(f). A biópsia excisional de um linfonodo ou a biópsia 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 biópsia de um linfonodo sentinela, somente em associação com a designação patológica do T.

Fonte: Martin et al, 2005^{38,40}.

4.3.2. Classificação clínica anatômica TNM em estádios:

O agrupamento do sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença é baseado na avaliação obtida antes do início do tratamento, conforme o Quadro 2. O estadiamento clínico anatômico utiliza o exame clínico e os exames de imagem disponíveis em um período de até quatro semanas a partir do diagnóstico ou anteriores à realização da cirurgia. Importante salientar que embora possam ser realizados, os exames de imagem não são necessários para a determinação de uma categoria clínica. O estágio clínico

anatômico somente deverá ser utilizado nos locais onde o estadiamento clínico prognóstico não for possível³⁹.

Quadro 2. Classificação clínica anatômica TNM em estádios.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1/T1 mic	N0	M0
IB	T0/T1	N1mi*	M0
IIA	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0/T3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0/N2	M0

Legenda:

*mi: micrometástase (maior que 0,2 mm ou mais que 200 células, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão)

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica⁴².

4.3.3. Classificação clínica prognóstica TNM

O agrupamento do sistema TNM para descrever o prognóstico de um caso tem como objetivos relatar o provável curso clínico de cada paciente, possibilitar a comparação com outros casos similares e auxiliar na tomada de decisão clínica do profissional. A classificação clínica prognóstica (pré-tratamento) designada TNM (ou cTNM), apresentada no Quadro 3, baseia-se no resultado da biópsia, especificamente o grau histológico e os marcadores imunohistoquímicos (RE, RP e HER-2) e incorpora estes resultados no estadiamento clínico desde 2018. Dessa forma, o estadiamento clínico prognóstico associa os dados anatômicos aos patológicos – imunohistoquímicos da biópsia e, sempre que possível, deve ser utilizado.

Quadro 3. Classificação clínica anatômica TNM em estádios.

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
TisN0M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1N0M0 TON1miM0 T1N1miM0	G1/G2	+	+	+	IA
			-	-	
		-	+	+	
			-	-	
	G3	+	+	+	IB
			-	-	
	G3	+	+	+	IA
			-	-	

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
		-	+	-	IB
				+	
				-	
				+	
T0N1*M0 T1N1*M0 T2N0M0	G1	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	+	
			-	-	IB
			+	+	
			-	-	IIA
			-	+	
	G2	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	+	
		-	+	-	IB
			-	-	IIA
			-	+	
	G3	+	+	+	IIB
			-	-	IB
			-	+	
		-	+	-	IIA
			-	+	
			-	-	IIB
T2N1**M0 T3N0M0	G1	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	+	
		-	+	-	IIB
			-	+	IIA
			-	-	
	G2	+	+	+	IIB
			-	-	IB
			-	+	
		-	+	-	IIA
			-	+	
			-	-	IIB
	G3	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	+	
			-	-	IIB
			-	+	
			-	-	IIIB
			-	+	
			-	-	IIB
			-	+	

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
		-	+	-	IIIA
				+	
			-	-	IIIB
				+	
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1**M0 T3N2M0	G1/G2	+	+	+	IIA
			-	-	IIIA
				+	
		-	+	-	IIA
			-	+	IIIA
				-	
	G3	+	+	+	IIB
			-	-	IIIA
				+	
		-	+	-	IIIB
			-	+	
				-	
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 qqTN3M0	G1/G2	+	+	+	IIIA
			-	-	IIIB
				+	
		-	+	-	IIIB
			-	+	
				-	
	G3	+	+	+	IIIB
			-	-	
				+	
		-	+	-	IIIC
			-	+	
				-	
qqTqqNM1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV

Legenda:

Grau*: O patologista atribui uma nota para o câncer, que é baseada em quão a amostra de biópsia se parece com o tecido mamário normal e à rapidez com que as células cancerígenas se dividem. O grau pode prever o prognóstico de uma paciente. Em geral, menor grau (1) indica um câncer de crescimento mais lento e é menos provável que se dissemine, enquanto um grau mais alto (3) indica um câncer de crescimento mais rápido, mais provável de se disseminar.

T1 inclui T1mic

N*: Tumores cT1N1micM0 e cT0N1micM0 em termos do estadiamento prognóstico são incluídos conjuntamente com os tumores cT1N0M0 com os mesmos fatores prognósticos (grau, RE, RP e HER-2).

N**: Tumores cT2N1mic, cT3N1mic, e cT4N1mic em termos do estadiamento prognóstico são incluídos conjuntamente com os tumores cT2N1, cT3N1 e cT4N1 com os mesmos fatores prognósticos (grau, RE, RP e HER-2).

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona.

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica⁴².

4.3.4. Classificação patológica prognóstica

A classificação patológica prognóstica, realizada após o tratamento cirúrgico, deve ser precedida pela letra “p”, sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase à distância (M) são iguais aos da classificação clínica. Essa classificação inclui os dados patológicos pós-tratamento cirúrgico e os dados prognósticos imunohistoquímicos (RE, RP, progesterona e HER-2)^{38,40}.

A classificação histopatológica requer o exame do carcinoma primário sem tumor macroscópico nas margens de ressecção. Ao se classificar a categoria pT, o tamanho do tumor é a medida do componente invasivo. Um caso pode ser classificado como pT se houver somente tumor microscópico em uma margem. Se há um grande componente *in situ* (por exemplo, com 4 cm) e um pequeno componente invasor (por exemplo, com 0,5 cm), o tumor é codificado como pT1a^{38,40}.

A classificação histopatológica da invasão linfática regional, apresentada no Quadro 4, 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.

Quadro 4. Classificação histopatológica da invasão linfática regional.

Categoria N (acometimento linfonodal)*	
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**
pN1	micrometástase; ou metástase em um a três linfonodos axilares homolaterais; e/ou linfonodo mamário interno homolateral 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 linfonodos axilares incluindo, pelo menos, um maior que 2 mm em sua maior dimensão
pN1b	linfonodo mamário interno 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 mamário interno homolateral, detectada clinicamente, na ausência de metástase em linfonodos axilares

Categoria N (acometimento linfonodal)*	
pN2	metástase como descrita abaixo:
pN2a	metástase em quatro a nove linfonodos axilares, incluindo pelo menos uma maior que 2 mm;
pN2b	metástase em linfonodo mamário interno, 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 mamário interno homolateral, 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.

Legenda:

* Os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase à distância (M) são iguais aos da classificação clínica, já apresentados no Quadro 1.

** Ninhos de células tumorais isoladas [CTI] são células tumorais únicas ou em pequenos grupamentos 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 imunohistoquímica. 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.

*** Os casos com células tumorais isoladas ou micrometástases (lesões entre 0,2 e 2 mm) identificadas por imunohistoquímica 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.

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica⁴².

O estadiamento patológico prognóstico é realizado após a cirurgia através da análise anatomopatológica dos órgãos ou tecido retirados na cirurgia. Este é o estadiamento mais importante, pois ele irá definir realmente qual o grau de avanço da doença no órgão. No Quadro 5 estão descritos o estadiamento e a classificação patológica prognóstica.

Quadro 5. Estadiamento e classificação patológica prognóstica.

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
TisN0M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	+	+	+	IB
			-	-	IA
		-	+	+	
			-	-	
	G2	+	+	+	
			-	-	
		-	+	+	
			-	-	

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
		-		-	IB
			+	+	
				-	
			-	+	
				-	
	G3	+	+	+	IA
				-	
		-	-	+	IB
			+	-	
			-	+	
TON1*M0 T1N1*M0 T2N0M0	G1	+	+	+	IA
				-	IB
			-	+	IIA
		-	+	+	IA
				-	IB
			-	+	IIA
	G2	+	+	+	IA
				-	IB
			-	+	IIA
		-	+	+	IA
				-	IIA
			-	+	IIA
	G3	+	+	+	IA
				-	IIA
			-	+	IIA
		-	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	IIA
T2N1**M0 T3N0M0	G1	+	+	+	IA
				-	IIB
			-	+	IIB
		-	+	+	IA
				-	IIB
			-	+	IIB
	G2	+	+	+	IB
				-	IIB

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
		-		-	
			+	+	IB
			-	-	IIB
				+	
	G3	+	+	+	IB
				-	IIB
		-	-	+	
				-	IIA
			+	+	
				-	IIB
TON2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1**M0 T3N2M0	G1	+	+	+	IB
				-	IIIA
			-	+	
		-		-	
			+	+	IB
				-	
	G2	+	+	+	IIIA
				-	IB
			-	+	
		-		-	IIIA
			+	+	
				-	
	G3	+	+	+	IIA
				-	IIIA
			-	+	
		-		-	IIB
			+	+	
				-	
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 qqTN3M0	G1	+	+	+	IIIA
				-	IIIB
		-	-	+	
				-	IIIA
	G2	+	+	+	
				-	IIIB
		-	-	+	
				-	

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
		-		-	
			+	+	IIIA
				-	
		-		+	IIIB
			-	-	IIIC
				-	
	G3 G1	+	+	+	IIIB
				-	
			-	+	
		-		-	IIIC
			+	+	
				-	
		-		+	IIIC
			-	-	
qqTqqNM1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV

Notas: T1 inclui T1 mic.

N*: Tumores cT1N1micM0 e cT0N1micM0 em termos do estadiamento prognóstico são incluídos conjuntamente com os tumores cT1N0M0 com os mesmos fatores prognósticos (grau, RE, RP e HER-2).

N**: Tumores cT2N1mic, cT3N1mic, e cT4N1mic em termos do estadiamento prognóstico são incluídos conjuntamente com os tumores cT2N1, cT3N1 e cT4N1 com os mesmos fatores prognósticos (grau, RE, RP e HER-2).

Legenda: HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona.

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica⁴².

4.3.5. Classificação pós-tratamento neoadjuvante

O uso da quimioterapia e da hormonioterapia neoadjuvantes tem se tornado cada vez mais frequentes no tratamento do câncer de mama. O prefixo y é utilizado para designar o estadiamento clínico e patológico pós-tratamento neoadjuvante. No caso de neoadjuvância, os mesmos critérios dos Quadros 2 e 3 devem ser seguidos, porém, acrescentando o y previamente, como por exemplo o estágio yT2 ou ypT2.

A resposta tumoral pós-tratamento pode ser avaliada e classificada tanto clinicamente quanto patologicamente em resposta completa (cCR e pCR), resposta parcial (pPR e pPR) ou em ausência de resposta (NR).

4.3.6. Considerações adicionais

O modificador “sn” é utilizado somente se a avaliação do linfonodo foi realizada por meio do linfonodo sentinela.

4.4. Avaliação Global

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 IA, IB ou IIA com FA normal, bastam os exames supracitados. Nos casos de pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou a partir do estágio III recomenda-se realizar os exames de cintilografia óssea e ultrassonografia (US) abdominal.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior pode ser realizada em pacientes que apresentarem 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 tomográfico⁴³.

Os marcadores tumorais, como CA15-3, CA72.4 e CEA, a PET-CT (tomografia por emissão de pósitrons) e a ressonância magnética (RM) não fazem parte da rotina de estadiamento nem de seguimento pós-tratamento. No entanto, em casos específicos, podem ser utilizados para complementar o diagnóstico de doença metastática, na síndrome de compressão medular e metástase cerebral^{19,44}.

4.5. Classificação de risco de recidiva

Para a decisão terapêutica, deve-se considerar o estadiamento pela classificação TNM, laudo histopatológico, resultado do exame de IHQ, quadro clínico e tratamento local, caso já tenha sido realizado.

Conforme os critérios de risco de recidiva, classifica-se o câncer de mama como baixo, intermediário ou alto riscos, a fim de orientar a indicação de quimioterapia adjuvante; quanto maior o risco de recidiva, maior deverá ser o benefício do tratamento. No quadro abaixo estão descritos os critérios para classificar o risco, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007⁴⁵. Entretanto, em 2013, esse grupo estabeleceu definições clínico-patológicas de subtipos e suas implicações para a seleção do tratamento sistêmico do carcinoma de mama⁴⁴.

Quadro 6. Classificação de risco de recidiva.

Riscos	Definições clínico-patológicas
Baixo *	Linfonodo negativo e todos os seguintes critérios: • pT até 2 cm; e • Grau 1; e

Riscos	Definições clínico-patológicas
	• Ausência de extensa invasão vascular peritumoral; e • RE ou RP positivo; e • Gene HER2/neu negativo; e • Idade igual ou acima de 35 anos.
Médio *	Linfonodo negativo e pelo menos um dos seguintes critérios: • pT maior que 2 cm; ou • Grau 2 ou 3; ou • Presença de extensa invasão vascular peritumoral; ou • RE ou RP negativos; ou • Gene HER2/neu positivo; ou • Idade abaixo de 35 anos. Ou Linfonodo positivo (1 a 3 positivos) e os seguintes critérios: • RE ou RP positivo; e • Gene HER2/neu negativo
Alto *	Linfonodo positivo (1 a 3 positivos) e um seguintes critérios: • RE ou RP negativos; ou • Gene HER2/neu positivo. ou Linfonodo positivo (4 ou mais positivos)

Legenda: pT: tamanho do tumor patológico; HER-2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RH: receptores hormonais; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona.

Fonte: Adaptação da 10ª reunião de consenso de especialistas em Saint Gallen (Suíça).

* As categorias de risco não se baseiam em métricas de probabilidade, mas em opinião de especialistas.

Recentemente, em 2019, o mesmo consenso de especialistas estabeleceu indicações para seleção de tratamento sistêmico, quimioterapia e hormonioterapia, adjuvante ou neoadjuvante, considerando os fatores de risco anatômicos convencionais, a classificação ealizastoquímica e o resultado de plataformas genéticas prognósticas como o *Oncotype*, se disponível⁴⁶.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas nestas DDT as pacientes de qualquer idade que apresentem um dos seguintes diagnósticos:

- Diagnóstico de câncer de mama invasivo ou infiltrante estágio I a IV, do tipo ductal infiltrante, comprovado por histologia; ou
- Diagnóstico de câncer de mama invasivo ou infiltrante estágio I a IV, do tipo lobular infiltrante, comprovado por histologia.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas destas DDT as pacientes que apresentarem diagnóstico de outros tipos de câncer de mama. Carcinoma in situ, seja ductal ou lobular e independentemente do tamanho, estão excluídos destas DDT.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Hospitais gerais com serviço de cirurgia ou de cirurgia oncológica podem realizar o diagnóstico, tratamento cirúrgico e acompanhamento de pacientes com achado incidental de tumores mamários. Já os hospitais habilitados como Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) têm condições para realizar tratamentos clínicos e cirúrgicos e de pacientes com câncer de mama em todos os estágios da doença.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem uma combinação de abordagens locais, como a cirurgia do tumor primário; avaliação do acometimento axilar e radioterapia; e o tratamento medicamentoso sistêmico, incluindo a quimioterapia e hormonioterapia. O tratamento sistêmico pode ser prévio à cirurgia do tumor primário (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). O uso de biomarcadores preditivos (HER-2 e RH) está bem estabelecido para auxiliar na escolha do tratamento. As modalidades terapêuticas combinadas podem ter objetivo curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo⁴⁷.

Os tratamentos preconizados nestas DDT são baseados na literatura científica atual que demonstra impacto na história natural da doença e inclui as tecnologias aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com o objetivo principal de reduzir a mortalidade pelo câncer de mama⁴⁸. Nesta seção das DDT, aspectos gerais de cada tipo de abordagem são apresentados para tratamento da doença inicial e avançada. Nas seções 9 e 10 destas DDT, especificidades segundo fase da doença (inicial ou avançada) e status hormonal e de HER2 são detalhadas.

8.1. Cirurgia

A cirurgia é o principal tratamento do câncer de mama inicial e inclui a intervenção na mama e axila. As abordagens cirúrgicas podem ser parciais ou totais, dependendo das características clínicas do tumor e prognóstico de cada paciente. Ao longo do tempo, os procedimentos cirúrgicos evoluíram de tratamentos

mais agressivos para menos invasivos, apresentando maior ganho estético, sem afetar os desfechos de cura⁴⁹. A cirurgia conservadora da mama é atualmente preconizada, enquanto a abordagem cirúrgica total é indicada quando o tamanho do tumor é grande em relação ao tamanho da mama ou quando não é possível obter margens cirúrgicas negativas após múltiplas ressecções.

O tipo mais comum de abordagem cirúrgica total é a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar. Essa abordagem é classificada como mastectomia “a Patey”, quando é preservado o músculo peitoral maior; ou mastectomia “a Madden”, quando há preservação dos músculos peitorais⁴⁹. Estes procedimentos são 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 a 12 linfonodos na peça operatória. A cirurgia supraradical (proposta por Urban), que incluía a retirada da cadeia mamária interna, foi há muito tempo abandonada⁴⁹.

⁵².

As cirurgias conservadoras da mama recebem nomes variáveis, dependendo do volume mamário retirado: quadrantectomia, segmentectomia, centralectomia, tumorectomia, excisão ampla e adenomastectomia, entre outros. A indicação cirúrgica conservadora compreende tumores invasivos com perspectiva de atingir margens negativas e se houver uma proporção favorável de tamanho do tumor e volume. Porém, cirurgias conservadoras não devem ser consideradas em caso de microcalcificação extensa, multicentricidade, multifocalidade, carcinoma inflamatório, probabilidade de um resultado estético insatisfatório, contra-indicação à radioterapia após a cirurgia conservadora ou discordância da paciente^{53,54}. Estas cirurgias parciais podem estar associadas ou não a esvaziamentos axilares de primeiro nível (amostragem ou linfonodo sentinela) até radicais incluindo os três níveis. As escolhas cirúrgicas para cada linha de tratamento são apresentadas nos tópicos de tratamento, conforme o subtipo molecular da doença a partir da IHQ.

A reconstrução de mama geralmente está indicada em pacientes que foram submetidas à mastectomia total ou radical. A reconstrução pode ser imediata, estando relacionada com maior satisfação da paciente, ou pode ser tardia, geralmente reservada para pacientes com doença localmente avançada 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^{1,55}.

Pacientes com recidiva local após cirurgia conservadora ou mastectomia, se clinicamente operáveis, podem se beneficiar de cirurgia de resgate ou salvamento. Já o tratamento da doença local em pacientes com

diagnóstico de doença metastática é um foco de intensa discussão. Estudos mostraram que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV^{163,164}. Um estudo retrospectivo, que avaliou 3.956 pacientes com câncer de mama e metástase óssea, corroborou os resultados anteriores. A sobrevida global no grupo de cirurgia foi de 50 meses *versus* 31 meses no grupo de não cirurgia²⁹. Porém, esta prática não está preconizada para o tratamento de pacientes com doença metastática, até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados¹⁶⁵.

Sendo assim, a recomendação para mulheres com câncer de mama metastático e um tumor primário é a terapia sistêmica. A cirurgia pode ser considerada após o tratamento sistêmico em casos de palição dos sintomas ou com complicações iminentes, como ulceração da pele, sangramento, fungos e dor¹⁶⁶. Geralmente, esta cirurgia deve ser realizada apenas se for possível a eliminação local completa do tumor e se outros locais da doença não forem imediatamente ameaçadores à vida. Como alternativa, a radioterapia pode ser considerada uma opção à cirurgia.

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 apresentar padrão de recidiva sistêmica isolada, como, por exemplo, metástase pulmonar ou óssea. Estudos demonstram que o tratamento radical com ressecção de metástase isolada pode proporcionar longos períodos sem evidência de progressão de doença⁸. Contudo, a metastatectomia não é preconizada como rotina 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.

8.2. Radioterapia

A radioterapia é amplamente utilizada no tratamento dos tumores de mama. No cenário adjuvante (após a cirurgia do tumor primário), a radioterapia deve ser recomendada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações^{56,57}:

- 1) após cirurgia conservadora de mama;

- 2) após mastectomia, caso a margem esteja positiva e não seja possível ou indicada nova intervenção cirúrgica, e no caso de 4 linfonodos axilares positivos. No entanto, em pacientes que possuam entre um e três linfonodos axilares positivos, deve-se avaliar individualmente, analisando o risco-benefício da radioterapia^{56,57};
- 3) tumores maiores ou iguais a cinco centímetros.

O esquema clássico de fracionamento da radioterapia consiste em 50 Gray (Gy) em 25 frações, entregues durante cinco semanas sobre a mama e associada a uma dose extra de reforço sobre o leito tumoral no caso de cirurgia conservadora.

Porém, atualmente, recomenda-se a utilização da irradiação hipofracionada como esquema preferencial mostrando que o esquema de hipofracionamento é tão seguro e efetivo quando comparado ao fracionamento convencional, mas permite propor às pacientes tratamentos mais curtos porque inclui esquemas com menor número de frações, maior dose por fração e menor dose total. Um hipofracionamento moderado consiste em 15 ou 16 frações de aproximadamente 2,7 Gy/dia até doses totais de 40,0 Gy ou 42,5 Gy⁵⁸⁻⁶⁰.

A irradiação da mama com esquemas ainda mais curtos, também conhecidos como ultra hipofracionamentos, pode ser considerada para pacientes com prescrição de radioterapia após a cirurgia conservadora ou mastectomia para câncer de mama inicial. Estudos recentemente publicados têm demonstrado que o esquema de 26 Gy em 5 frações entregues em uma semana é efetivo e seguro e apresenta benefícios secundários importantes como menor deslocamento diário até os serviços de radioterapia e, conseqüentemente, menor custo para as pacientes; menos faltas ao trabalho; menor tempo longe do convívio familiar; além de contribuir para otimizar carga de serviços de saúde com demanda reprimida⁶¹. Outra possibilidade é o tratamento com 28,5 Gy em 5 frações ao longo de 5 semanas, com entrega de 1 fração por semana. Esse esquema de 1x/semana por 5 semanas pode ser considerado preferível para pacientes que moram longe, dependendo do contexto individual. Ressalta-se que, ao adotar estes esquemas de hipofracionamento, é recomendado o uso de radioterapia conformal 3D, uma técnica que requer a utilização de tomografia computadorizada para o planejamento da radioterapia¹⁶.

Uma forma de tentar diminuir a toxicidade do tecido normal é o uso da radioterapia parcial da mama, cujo objetivo é limitar o volume de irradiação apenas ao leito tumoral após a cirurgia conservadora da mama, por meio de radioterapia externa, braquiterapia ou radioterapia intraoperatória. A radioterapia parcial é indicada em pacientes que atendam os três critérios a seguir^{62,63}:

- 1) casos de câncer de mama de baixo risco de recidiva local;
- 2) em estágios iniciais do câncer de mama; e
- 3) casos sem acometimento linfático axilar.

As escolhas de radioterapia para cada linha de tratamento estão apresentadas nos tópicos de tratamento de acordo com o subtipo molecular da doença.

A radioterapia também pode ser utilizada como método de tratamento para doença metastática em pacientes com câncer de mama (ex. sangramento tumoral, dor, metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica)^{14,167}. No subgrupo de pacientes classificadas como oligometastáticas (número limitado de metástases), a radioterapia poderá ser empregada em caráter ablativo, ou seja, utilizada em altas doses, em local focado; pode ser realizada por meio de técnicas, como a radiocirurgia e a radioterapia estereotóxica fracionada, com baixa morbidade e excelente controle tumoral a longo prazo²⁸. Outra possível indicação da radioterapia é previamente à cirurgia, particularmente se houver falha da quimioterapia ou hormonioterapia prévia¹⁶⁸.

8.3. Quimioterapia

A quimioterapia é o tratamento sistêmico habitual que pode ser administrado de forma neoadjuvante ou adjuvante, sem perda de eficácia e com segurança, no caso de doença inicialmente operável⁶⁴. Para pacientes com doença inicialmente inoperável de uma cirurgia conservadora, o uso de quimioterapia neoadjuvante é preconizado com o objetivo de converter o quadro para uma cirurgia conservadora da mama. Nestes casos, a quimioterapia neoadjuvante é capaz de fornecer um melhor desfecho estético e possivelmente funcional, sem prejuízo em termos de recidiva à distância ou de sobrevida global⁶⁵.

O tratamento sistêmico adjuvante é responsável por grande parte da redução da mortalidade por câncer de mama de quase todos os países ocidentais. O benefício da quimioterapia adjuvante é observado não apenas em sobrevida livre de doença, mas também em sobrevida global mesmo após 15 anos de acompanhamento⁶⁶. Aspectos específicos e escolhas de quimioterapia para cada linha de tratamento estão apresentados nos tópicos de tratamento de acordo com o subtipo molecular da doença.

8.4. Hormonioterapia

O uso de biomarcadores preditivos (HER-2, receptor de estrogênio – RE, receptor de progesterona – RP e

assinaturas genômicas aprovadas) está bem estabelecido para auxiliar na escolha do tratamento. Pacientes com qualquer grau de positividade no resultado do exame de IHQ para receptores hormonais devem receber hormonioterapia adjuvante ou paliativa, exceto nos casos de contraindicação absoluta⁶⁷.

Quando o exame de IQR categoriza o status do HER-2 como positivo, isto é, há confirmação de duas cruzes por técnica molecular com resultado (razão de amplificação) maior que dois, está indicada a terapia direcionada ao receptor HER-2. A quantificação/amplificação do HER-2 não se aplica para o resultado do exame de IHQ de uma cruz ou de três cruzes, os quais são considerados resultados negativos¹¹. Aspectos específicos e escolhas de hormonioterapia para cada linha de tratamento devem ser definidos de acordo com o subtipo molecular da doença a partir da IHQ.

Na doença metastática, a hormonioterapia é o tratamento preferencial para o câncer de mama hormônio positivo, mesmo na presença de doença visceral, a menos que haja crise visceral (disfunção de órgão avaliada por meio de sinais e sintomas, exames laboratoriais e rápida progressão da doença) ou suspeita de resistência endócrina¹⁶².

8.5. Determinação do risco de sobrevida do paciente

A decisão terapêutica para o tratamento do câncer de mama deve ser baseada em informações integradas pelo oncologista, como idade das pacientes, tamanho do tumor primário, presença e quantidade de linfonodos patológicos, expressão de receptores hormonais e HER-2 e índice proliferativo. Estas informações são potenciais fatores prognósticos de recidiva ou mortalidade que além de direcionar o tratamento e podem ser avaliadas com ou sem o auxílio de calculadoras de risco. Preconiza-se o uso de calculadoras de risco extensamente validadas, como a ferramenta PREDICT, especialmente na impossibilidade de realizar perfis de expressão gênica que guiem a terapêutica⁶⁸⁻⁷². Destaca-se que a ferramenta PREDICT é útil para decisão sobre a condução terapêutica de mulheres que fizeram cirurgia para câncer de mama invasivo em estágios iniciais.

9. TRATAMENTO DA DOENÇA INICIAL (LOCALIZADA) – ESTÁDIOS I A III

O tratamento da doença inicial – estádios I a III – deve ser cirurgia conservadora, quando possível. A decisão do tratamento adjuvante é complexa e deve ser baseada no risco de recidiva, conforme discutido no item 4.5. Há consenso pelo uso de quimioterapia adjuvante em poucos grupos de pacientes, tais como aquelas que apresentam quatro ou mais linfonodos positivos (i.e., alto risco de recidiva apresentado no item 4.5),

independentemente do perfil imunohistoquímico. Por outro lado, pacientes com axila negativa e tumor com menos de um centímetro, provavelmente, não se beneficiam de tratamento quimioterápico (i.e., baixo risco de recidiva apresentado no item 4.5)⁷⁹. Para as demais situações, a decisão deve ser guiada pelo risco de recidiva baseada na integração de variáveis prognósticas clínicas e patológicas apresentados no item 4.5 destas DDT, com ou sem o uso de calculadoras de risco. Para uma decisão terapêutica mais exitosa, é necessário identificar o perfil imunohistoquímico da paciente e classificar a doença inicial – estádios I a III em um dos três subgrupos: 9.1) hormônio positivo e HER-2 negativo; 9.2) HER-2 positivo; ou 9.3) triplo negativo. A recomendação de tratamento para cada uma destas classificações está descrita nas seções a seguir.

9.1. Câncer de mama hormônio positivo (luminal A e B) e HER2-negativo

9.1.1. Tratamento adjuvante do câncer de mama hormônio positivo (luminal A e B) e HER2-negativo

Em tumores operáveis por cirurgia conservadora e com axila negativa, deve-se iniciar o tratamento por cirurgia parcial. A decisão do tratamento adjuvante deve ser guiada pelos fatores de risco patológicos e imunohistoquímicos.

Tumores luminais têm menor benefício e resposta à quimioterapia, na maioria das vezes. Portanto, após a cirurgia inicial, a decisão de terapia adjuvante deve ser baseada em fatores de risco patológicos e imunohistoquímicos. De uma forma geral, nas pacientes com baixo risco, ou seja, os casos de câncer de mama com laudo histopatológico de carcinoma mucinoso, cribiforme, adenoide cístico, papilífero ou tubular, que são subtipos considerados de bom prognóstico, a radioterapia adjuvante é priorizada. Porém, não é indicada quimioterapia adjuvante em caso de tumores de até 3 cm e linfonodo negativo⁸³. A hormonioterapia associada à radioterapia pode ser indicada em tumores de baixo risco que expressem receptores hormonais, de acordo com o status menopausal (Figura 1). Contudo, a cirurgia conservadora é a primeira opção de tratamento em tumores luminais de baixo risco⁸³.

As cirurgias dos tumores invasivos com axilas clinicamente negativas, geralmente, são acompanhadas pela técnica de linfonodo sentinela (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 resultados falso-negativos⁸⁴⁻⁸⁷. Espera-se que os serviços médicos que utilizam esta técnica tenham taxas de falso-negativo abaixo de 10%⁸⁸. A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) também é indicada em caso de doença não invasiva (CDIS) extensa em que se planeja uma mastectomia. A BLS pode ser omitida em pacientes com tumores cT1cN0 com luminais A, com mais de 70

anos e comorbidades. Nessa situação, o US axilar é necessário para complementar a avaliação clínica⁴⁶.

A linfadenectomia axilar não é necessária para todas as pacientes com axila positiva. Groube e Giuliano (2001)⁸⁹ e Giuliano e colaboradores (2011)⁹⁰ concluíram que pacientes com tumores pequenos, axila clinicamente negativa e com até dois linfonodos sentinelas positivos, tratados com radioterapia adjuvante não necessitam de esvaziamento axilar^{89,90}. O estudo de Balic e colaboradores (2019)⁴⁶ corroboram estes achados e sugere que pacientes com acometimento linfonodal microscópico (menor que 2 mm) também não necessitam de dissecação axilar⁹¹.

Até o presente momento, a definição de adequadas margens cirúrgicas permanece controversa. As orientações atuais definem como margem negativa a ausência de tumor com margem corada por nanquim, inclusive para doença residual pós-tratamento neoadjuvante⁴⁶.

Por outro lado, pacientes com risco intermediário ou alto devem ser consideradas para tratamento quimioterápico adjuvante, além da radioterapia e hormonioterapia, desde que não haja contraindicação clínica. O tempo para início da quimioterapia deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia, mesmo que alguns estudos mostrem dados divergentes^{92,93}. Para a radioterapia, o tratamento deve ser iniciado cerca de um mês após a quimioterapia. A hormonioterapia adjuvante, também indicada para todas as pacientes de médio e alto risco cujo tumor expresse RH, deve ser prescrita de acordo com status menopausal (Figura 1), iniciada após o término da quimioterapia adjuvante. A hormonioterapia pode ser prescrita de forma concomitante ou sequencial à radioterapia adjuvante.

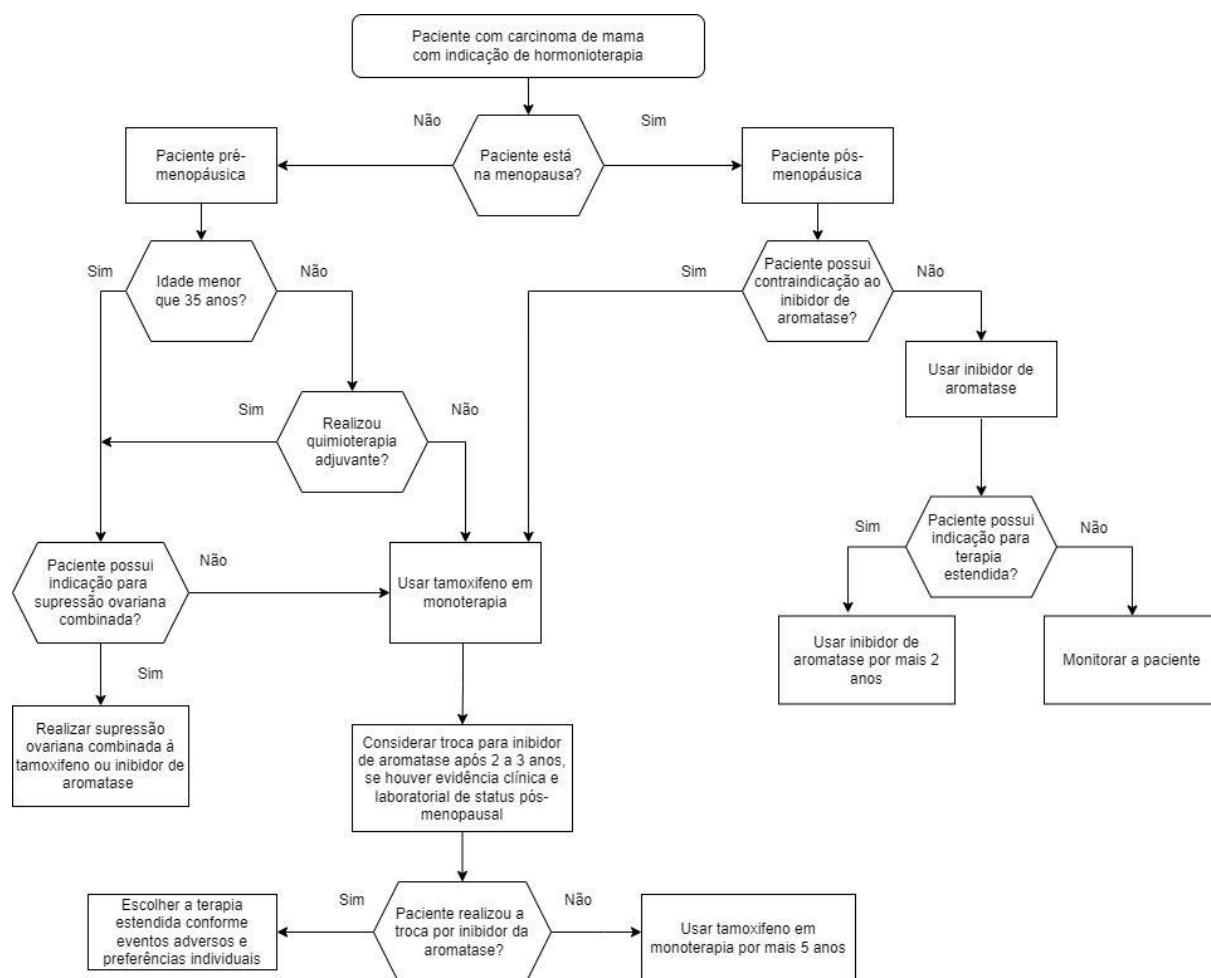


Figura 1. Algoritmo de decisão de hormonioterapia adjuvante para pacientes com câncer de mama hormônio-positivo. Fonte: Elaboração própria.

No Quadro 7 estão descritas as recomendações para o tratamento quimioterápico em pacientes com câncer de mama hormônio-positivo HER2-negativo localizado ou localmente avançado. Outros esquemas de quimioterápicos, que não foram apresentados no quadro abaixo, podem ser considerados, de acordo com os critérios da equipe multidisciplinar e após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento proposto.

Quadro 7. Indicações e esquemas terapêuticos para quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama hormônio-positivo HER2-negativo localizado ou localmente avançado.

Estadiamento		Decisão terapêutica	Esquemas de quimioterapia
Estádio I	T1a ou T1b N0	Não oferecer quimioterapia adjuvante	-
Estádio II	Demais pacientes	Considerar quimioterapia adjuvante baseado em risco	Decidir conforme risco e comorbidades: TCx4 AC-T CMF

Estádio III	Qualquer T N2 ou N3 (4 ou mais linfonodos positivos)	Oferecer quimioterapia adjuvante	
-------------	---	----------------------------------	--

Legenda:

TCx4: Docetaxel 75 mg/m², associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos.

AC-T: Doxorrubicina 60 mg/m², associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos OU a cada 14 dias com suporte de fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos (G-CSF), quando disponível; seguido de docetaxel 100 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos OU paclitaxel 175 mg/m² a cada 14 dias (considerar risco de neutropenia febril e possível necessidade de suporte de G-CSF, quando disponível) por 4 ciclos OU paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas. Atentar que paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas é inferior ao esquema de paclitaxel 80 mg/m² semanal.

CMF: Ciclofosfamida 600 mg/m², associada ao metotrexato 40 mg/m² mais 5-fluorouracil 600 mg/m², D1 e D8, a cada 28 dias, por 6 ciclos.

Fonte: Elaboração própria.

Uma revisão sistemática concluiu que 6 ciclos de ciclofosfamida associada a metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) é equivalente a 4 ciclos de doxorrubicina associada à ciclofosfamida (AC). Ambos os esquemas reduziram 20% a 25% da mortalidade dos pacientes e reduziram em 30% a recidiva da doença, em oito anos⁹⁴. No geral, esquemas quimioterápicos com dose significativamente mais baixa por ciclo de antraciclina foram menos efetivos, comparados a doses mais intensas⁹⁴. Outra revisão sistemática (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2019), que utilizou dados individuais de pacientes, concluiu que aumentar a dose da quimioterapia adjuvante comparado ao esquema padrão e reduzir o intervalo de tempo entre os ciclos de tratamento; ou administrar medicamentos individuais em sequência, em vez de administrar os mesmos medicamentos simultaneamente reduz moderadamente o risco de recidiva e morte por câncer de mama em 10 anos, sem aumentar a mortalidade por outras causas⁹⁵. Sendo assim, esquemas de quimioterapia além de 4 ciclos de AC, como por exemplo, 6 ciclos de ciclofosfamida associada à doxorrubicina e 5-fluorouracil (FAC) ; ou 6 ciclos de ciclofosfamida associada à epirrubicina e 5-fluorouracil (FEC) ; ou 4 ciclos de AC associada à taxano resultam em maior benefício com redução de 10%-15% na mortalidade⁹⁵.

A associação de taxano sequencialmente ao antracíclico é uma opção terapêutica que não aumenta o risco de mortalidade por leucemia ou insuficiência cardíaca congestiva, como os esquemas com maiores doses de antracíclicos. O taxano associado ao paclitaxel semanal, por 12 semanas, e associado ao docetaxel a cada 3 semanas, por 4 ciclos são esquemas que se mostraram superiores em sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparados ao docetaxel semanal e paclitaxel a cada 3 semanas. Para pacientes com contraindicação aos antracíclicos, pode-se indicar 4 ciclos de docetaxel e ciclofosfamida (TC) ou 6 ciclos de ciclofosfamida associado a metotrexato e 5-fluorouracil (CMF). O esquema TC foi comparado com AC em pacientes operáveis em estágio de I-III, e ao final de sete^{3,96,97}.

Além dos esquemas de quimioterapia adjuvante considerados padrões, outros esquemas são descritos como quimioterapia de terceira geração, como o FEC (5-fluorouracil associado à epirrubicina e ciclofosfamida) por três ciclos seguidos de docetaxel 100 mg/m² por 3 ciclos; ou paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 ciclos; ou

doxorrubicina associada à ciclofosfamida (AC) e taxano e o esquema TAC (docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida) por 6 ciclos. Os dois últimos esquemas são considerados mais complexos por envolver profilaxia primária com fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos (G-CSF)^{38,98-100}.

As opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado nos casos de mulheres na pré ou pós-menopausa, ou os inibidores da aromatase (IA), utilizados apenas após a menopausa. Os IA incluem o anastrozol, o letrozol e o exemestano e podem ser associados ao ácido zoledrônico na adjuvância, a cada 6 meses, por 3 anos. Para pacientes pré-menopáusicas, ainda, pode-se associar a supressão ovariana, usualmente alcançada com o uso de análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (LHRH). Alternativamente, quando a supressão definitiva é desejável, esta pode ser atingida através de ooforectomia ou irradiação de ovários. Um resumo das recomendações de hormonioterapia adjuvante está descrito na Figura 1.

9.1.2. Pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama hormônio positivo (luminal A e B) e HER-2 negativo

Para mulheres pós-menopáusicas sem contraindicação ao uso de inibidores da aromatase (IA), o tratamento com IA é preferido em relação ao tratamento com tamoxifeno, especialmente para pacientes com maior risco de recidiva.

O uso isolado de IA *upfront* comparado ao tamoxifeno está associado a um menor risco de recidiva em cinco anos¹⁰¹. A troca do tamoxifeno por um IA após dois a três anos de tratamento e seu uso até completar cinco anos, conhecida como modalidade de *switch*, também demonstrou reduzir o risco de recidiva e de morte em cinco anos comparado ao uso de tamoxifeno continuamente por cinco anos^{102,103}. Apesar disso, o tamoxifeno continua sendo eficaz, apresentando redução de risco de recidiva e de morte por câncer de mama não apenas durante cinco anos de uso, como também nos cinco anos posteriores à sua utilização. O tamoxifeno é uma alternativa terapêutica para pacientes que não toleram IA ou que apresentam contraindicações ao seu uso ou que apresentam baixo risco de recidiva, avaliando riscos e benefícios do tratamento com IA¹⁰⁴.

9.1.3. Pacientes pré-menopáusicas com câncer de mama hormônio positivo (luminal A e B) e HER-2 negativo

Para mulheres pré-menopáusicas, o tratamento pode ser estratificado em dois grupos:

1. Em pacientes com menos de 35 anos ou que tenham realizado quimioterapia adjuvante, é indicada a supressão da função ovariana associada ao uso de tamoxifeno ou IA por 5 anos de tratamento.

2. Pacientes com 35 anos ou mais e que não fez tratamento quimioterápico adjuvante: uso de tamoxifeno por 5 anos ou o uso de tamoxifeno por 2-3 anos seguido de IA por mais 2-3 anos, caso haja evidência clínica e bioquímica de que a paciente se tornou pós-menopáusica neste período.

Em pacientes pré-menopáusicas, a supressão da função ovariana concomitante ao uso de tamoxifeno ou IA estão associadas a um ganho de sobrevida livre de doença. Porém, é necessário avaliar o risco e benefício dessa associação, uma vez que os eventos adversos relacionados com o tratamento aumentam, especialmente se a supressão ovariana for associada ao exemestano¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Análises de subgrupo sugerem que o benefício seja mais importante que o risco para pacientes com alto risco de recidiva, ou seja, pacientes com menos de 35 anos ou que tenham realizado quimioterapia adjuvante¹⁰⁸⁻¹¹². O uso de exemestano ou tamoxifeno associados à supressão ovariana está relacionado a uma maior sobrevida livre de câncer de mama nesta população¹⁰⁹.

A supressão ovariana em pacientes com mais de 35 anos que não realizaram quimioterapia adjuvante apresenta discreto benefício de sobrevida livre de doença. Porém, devido ao menor risco absoluto de recidiva, o benefício da supressão ovariana não é superior aos riscos e toxicidade do tratamento. Portanto, sugere-se não associar supressão ovariana em pacientes pré-menopáusicas maiores de 35 anos e cuja doença não justifique a indicação de tratamento quimioterápico adjuvante. Nestes pacientes o tamoxifeno isolado é a escolha, com opções terapêuticas de uso por cinco anos ou o uso de tamoxifeno por 2 a 3 anos seguido de IA por mais 2 a 3 anos, em um total de cinco anos de terapia adjuvante hormonal. O uso da segunda opção terapêutica só é indicado se houver evidência clínica e bioquímica de que a paciente se tornou pós-menopáusica durante o tratamento inicial, ou seja, se os níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) e estradiol estão compatíveis com o período pós-menopausa, além de amenorréia¹⁰⁸.

Pacientes sem status pós-menopausal estabelecido não se beneficiam do uso de IA sem supressão da função ovariana concomitante. Neste caso, o uso isolado de IA está associado ao risco de reativação da função ovariana, que pode se manifestar de forma clínica, como retorno ao ciclo menstrual, ou subclínica, com a variação do FSH e do estradiol, apresentando níveis hormonais incompatíveis com a pós-menopausa. Mesmo que não haja manifestação clínica, a variação bioquímica de reativação ovariana está associada a piores desfechos em uso de IA¹¹³. Portanto, em pacientes que realizam esta troca, é recomendável que a função ovariana seja monitorada para detectar possíveis reativações. Pacientes com maior risco de recidiva seguem sendo candidatas à terapia endócrina adjuvante estendida, a ser discutida e avaliada individualmente.

9.1.4. Duração do tratamento e escolha de pacientes para terapia estendida

A duração mínima sugerida para a adjuvância hormonal é de cinco anos, independentemente do tratamento escolhido (tamoxifeno ou IA ou ambos) ou do estado menopausal da mulher. A escolha da terapia estendida deve ser baseada no risco e benefício de cada paciente. Há riscos devido ao aumento de eventos adversos importantes associados à terapia estendida e há benefícios, com redução do percentual de recidiva, principalmente, em pacientes com linfonodos positivos. A duração da extensão do tratamento com melhor risco e benefício é dois anos após monoterapia com IA e após 5 anos após monoterapia com tamoxifeno.

O câncer de mama está associado a frequentes recidivas após o período de cinco anos e o benefício da extensão da terapia hormonal parece estar associado ao risco de recidiva^{79,114}. Pacientes com linfonodos positivos apresentam benefício maior em estudos com adjuvância estendida e maior risco de recidiva após cinco anos, nesse sentido sugere-se a extensão de tratamento para estas pacientes^{114,115}. Até o momento, o uso de terapia estendida demonstrou ganho de sobrevida global após cinco anos de uso de tamoxifeno, mas não após cinco anos de uso de IA⁷⁹. Especialmente após o uso de IA, o tamanho do benefício do tratamento após 7 a 8 anos parece ser modesto. Também, os eventos adversos do uso de adjuvância hormonal estendida não são negligenciáveis e devem ser levados em conta na decisão terapêutica¹¹⁶.

9.1.4.1. Após cinco anos de tamoxifeno

Em candidatas à extensão da adjuvância hormonal que utilizaram cinco anos de tamoxifeno, tanto a continuação de tamoxifeno por mais cinco anos, quanto a troca por um IA são opções terapêuticas razoáveis com demonstração de diminuição de risco de morte. Esta escolha deve ser baseada em eventos adversos e preferência individual^{102,117,118}.

9.1.4.2. Após cinco anos de inibidores de aromatase (IA)

Para candidatas à extensão da adjuvância hormonal que utilizaram IA durante cinco anos, alguns estudos sugerem que haja benefício de sobrevida livre de doença, mas não benefício de sobrevida global, com o uso de tratamento estendido^{116,119,120}. Consistentemente, a extensão do tratamento por cinco anos adicionais também está associada a eventos adversos importantes, especialmente ósseos¹²¹. O uso de IA por dois anos adicionais demonstrou uma sobrevida livre de doença similar, mas com menos eventos adversos esqueléticos, em comparação à extensão da adjuvância por cinco anos¹²². Portanto, dois anos é o tempo de extensão sugerido após uso de cinco anos de IA¹²².

9.1.5. Tratamento neoadjuvante do câncer de mama hormônio positivo (luminais A e B) e HER-2 negativo

Em tumores inoperáveis ou operáveis somente por mastectomia, deve-se iniciar o tratamento sistêmico neoadjuvante, seguido de cirurgia e tratamento adjuvante, guiado pelos fatores de risco.

A hormonioterapia ou a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada para conversão de:

1. Paciente inoperável em operável;
2. Mastectomia em cirurgia conservadora da mama;
3. Linfadenectomia radical em BLS pós-tratamento neoadjuvante.

Nestes casos, os tumores luminais A respondem melhor a hormonioterapia neoadjuvante, enquanto os luminais B podem responder tanto a hormonioterapia neoadjuvante quanto a quimioterapia neoadjuvante¹².

Os esquemas de quimioterapia neoadjuvante, descritos no Quadro 7, podem ser utilizados antes da cirurgia. Normalmente, a hormonioterapia neoadjuvante deve ter a duração de 6 meses para, então, avaliar a indicação da cirurgia. As principais indicações da hormonioterapia neoadjuvante são:

1. Pacientes sem condição clínica ou com contraindicações para realização de quimioterapia;
2. Pacientes pós-menopáusicas cujos tumores apresentam alta expressão de receptores hormonais e baixo índice proliferativo^{123,124}.

Em pacientes pré-menopáusicas, a eficácia da hormonioterapia neoadjuvante parece inferior à eficácia da quimioterapia¹². Para pacientes pós-menopáusicas candidatas à hormonioterapia neoadjuvante, os IA apresentam melhor resposta clínica comparado ao tamoxifeno^{125,126}. Não parece haver diferença entre os IA em termos de taxa de resposta¹²⁷. Para a maioria das pacientes, sugere-se que o tempo de tratamento seja de 4 a 6 meses. Contudo, para pacientes com resposta clínica ao final deste período, mas ainda não candidatas ao tratamento conservador da mama, é possível prolongar a terapia endócrina neoadjuvante, dado o risco de progressão durante o tratamento^{125,127-130}.

A clipagem ou marcação do leito tumoral na mama deve ser considerada como padrão ouro de segurança assistencial para adequada localização e avaliação patológica após tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia¹³¹. Para pacientes com progressão da doença durante o tratamento neoadjuvante, a cirurgia deve ser considerada. O tratamento adjuvante deve seguir as mesmas indicações já apresentadas no tópico acima para as pacientes com câncer de mama hormônio positivo (luminais A e B) e HER-2 negativo que realizaram a cirurgia parcial. A Figura 2 sumariza o esquema terapêutico indicado para pacientes com câncer de mama

hormônio positivo (luminais A e B) e HER-2 negativo.

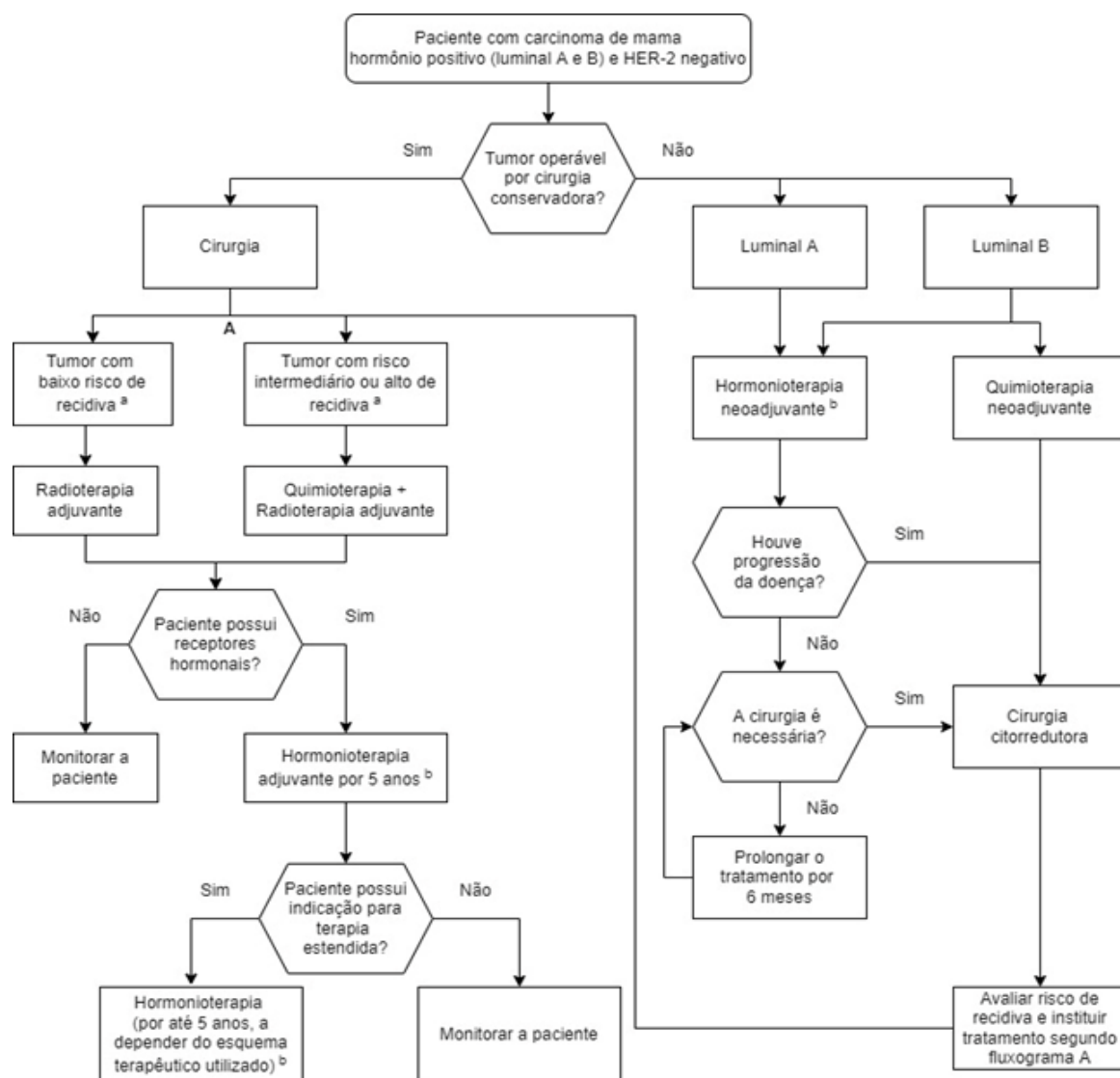


Figura 2. Esquema de tratamento para o câncer de mama hormônio positivo (luminal A e B) e HER-2 negativo. Legenda: ^a: Risco de recidiva do tumor, avaliado segundo classificação proposta no item 4.5 destas DDT. Para complementar a decisão, o risco de sobrevida segundo tumor e tratamento pode ser estimado pela ferramenta PREDICT; ^b: Considerar hormonioterapia apresentada na Figura 1. Fonte: Elaboração própria.

9.2. Câncer de mama HER2-positivo

O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular. Essa codificação é fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celular^{132,133}. Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2. Nestes casos, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2, demonstra benefício clínico como adjuvante, neoadjuvante ou paliativo^{132,134-140}.

9.2.1. Tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo

Quando o tratamento padrão é utilizado de maneira adjuvante, constitui-se de quimioterapia, baseada ou não em antraciclinas, com a hormonioterapia adjuvante sendo utilizada nas pacientes com câncer de mama hormônio positivo durante a fase do trastuzumabe.

Pacientes com câncer de mama localizado HER-2+ com tumores menores de 2 cm e axila negativa devem realizar cirurgia conservadora seguida de adjuvância com paclitaxel semanal, durante 12 semanas e trastuzumabe a cada três semanas durante um ano.

A cirurgia conservadora deve ser a primeira opção de tratamento em tumores operáveis menores que 2 cm com axila negativa (Figura 3). O tratamento de paclitaxel e trastuzumabe é preconizado por apresentar grandes benefícios de sobrevida livre de doença invasiva (93%) e sobrevida global (95%) em três anos de acompanhamento¹⁴¹.

Os esquemas de quimioterapia tradicionalmente utilizados para o tratamento adjuvante associado ao trastuzumabe estão centrados na utilização de antraciclina seguida de taxanos no esquema AC-TH. Os principais resultados com a associação de trastuzumabe à quimioterapia baseada em antraciclina demonstram ganhos de sobrevida livre de doença e sobrevida global¹³⁵. Outro tratamento também eficaz é a associação de trastuzumabe com docetaxel e carboplatina por 6 ciclos, sem a necessidade de uso de antraciclinas, no esquema TCH. Ambos os esquemas apresentados (AC-TH e TCH) são eficazes para sobrevida livre de progressão e sobrevida global, após 10 anos de seguimento, mas o esquema AC-TH apresenta maior toxicidade para estas pacientes¹³⁹.

9.2.2. Tratamento neoadjuvante do câncer de mama HER2-positivo

Em pacientes com câncer de mama localizado HER-2+ com tumores maiores que 2 cm ou axila positiva, recomenda-se neoadjuvância com quimioterapia + trastuzumabe (TCH por 6 semanas ou AC por 4 semanas + TH), ambos seguidos de cirurgia com ou sem radioterapia e trastuzumabe a cada três semanas até completar um ano. Para estas pacientes os esquemas adjuvantes são iguais aos neoadjuvantes.

Para pacientes cujo tumor HER-2+ primário seja maior que 2 cm ou apresente axila positiva, a quimioterapia neoadjuvante é preferida em relação à adjuvante. A quimioterapia neoadjuvante associada ao trastuzumabe mostra ainda mais ganhos de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global¹³⁸. Em uma análise combinada

de dois ensaios clínicos randomizados, foram demonstrados ganho em resposta patológica completa e redução de risco de recidiva do trastuzumabe na quimioterapia neoadjuvante¹⁴².

Além disso, a combinação de quimioterapia citotóxica com trastuzumabe após uso de antracíclicos também é eficaz e segura em pacientes com tumores maiores ou iguais a 2 cm ou carcinoma inflamatório e que tenham a superexpressão de HER-2 confirmada¹⁴³. Considera-se aceitável a adaptação de esquemas de quimioterapia para este subgrupo de pacientes para evitar concomitância de trastuzumabe e antraciclina; o uso sequencial de antraciclina e taxano e a concomitância de trastuzumabe e taxano¹⁴². Sugere-se o uso de esquemas TCH (durante seis semanas) ou AC-TH (durante quatro semanas) de forma neoadjuvante, aos moldes dos tratamentos realizados de forma adjuvante.

Após o tratamento neoadjuvante, pacientes cN1 que converteram para ycN0 devem ser submetidas à biópsia de linfonodo sentinela. Na presença de linfonodos positivos (ypN1sn), a linfadenectomia axilar radical (mínimo níveis I e II) está indicada. Ainda é controversa a possibilidade de omitir a linfadenectomia radical em pacientes com linfonodo sentinela positivo pós-neoadjuvância. Ademais, a clipagem ou marcação do leito tumoral na mama deve ser considerada como padrão ouro de segurança assistencial para adequada localização e avaliação patológica após tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia.

9.2.3. Tratamento adjuvante após quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama HER2-positivo

Pacientes com resposta patológica completa após o tratamento quimioterápico neoadjuvante podem manter o uso de trastuzumabe até completarem um ano de tratamento. Em pacientes que não apresentam resposta patológica completa, o uso de trastuzumabe-entansina (T-DM1) demonstrou melhor sobrevida livre de doença invasiva e menor risco de recidiva à distância¹⁴⁴.

Na 110ª reunião da Conitec, o Plenário recomendou a incorporação do trastuzumabe entansina para tratamento do câncer de mama HER2-positivo inicial em pacientes (estádio III) com doença residual pós-tratamento neoadjuvante¹⁴⁰. A paciente não pode apresentar doença cardíaca sintomática, sendo necessário que a fração de ejeção cardíaca demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com o medicamento seja igual ou superior a 55% e que eventuais comorbidades da paciente sejam compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.

Quando o paciente apresentar uma dessas condições, uma alternativa é manter o uso de trastuzumabe de

forma adjuvante, até completar um ano de tratamento. No Quadro 8 estão apresentados os esquemas terapêuticos sugeridos em concomitância com o trastuzumabe.

Quadro 8. Indicações e esquemas terapêuticos para quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama HER2 superexpresso ou triplo-negativo localizado ou localmente avançado.

Estadiamento		Subtipo tumoral	
		HER-2 superexpresso	Triplo negativo
Estádio I	T1a (até 0.5cm)	TH (discutido caso a caso)	TC (discutido caso a caso)
	T1b (0.5 – 1cm)	TH	TC
	T1c (1 – 2cm)	TH	AC-T
Estádio II (preferencialmente neoadjuvante)		AC-TH* ou TCH* ou T-DM1	AC-T com ou sem Carboplatina**
Estádio III (preferencialmente neoadjuvante)			

Legenda: TH: Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas, associado ao trastuzumabe dose inicial de 8 mg/Kg, intravenoso (IV), em 1 hora e doses subsequentes de 6 mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas até completar um ano de tratamento.

TC: Docetaxel 75 mg/m², associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos.

AC-T: Doxorrubicina 60 mg/m², associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 ciclos OU a cada 14 dias com suporte de G-CSF, quando disponível; seguido de docetaxel 100 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos OU paclitaxel 175 mg/m² a cada 14 dias (considerar risco de neutropenia febril e possível necessidade de suporte de G-CSF, quando disponível) por 4 ciclos OU paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas. Atentar que paclitaxel 175 mg/m² a cada 3 semanas é inferior ao esquema de paclitaxel 80 mg/m² semanal.

AC-TH: Esquema AC-T acima, com a associação de trastuzumabe dose inicial de 8 mg/Kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 6 mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 3 semanas até completar um ano de tratamento, iniciando concomitantemente com o taxano. Neste caso, pela facilidade posológica, paclitaxel semanal ou docetaxel a cada 21 dias são preferidos.

TCH: Docetaxel 75 mg/m² associado à carboplatina AUC¹ 6 e ao trastuzumabe dose inicial de 8 mg/kg, IV, em 1 hora e doses subsequentes de 6 mg/Kg, IV, em 30 minutos, a cada 21 dias, por 6 ciclos. Após, o trastuzumabe deve ser continuado a cada 3 semanas até completar um ano de tratamento.

T-DM1: Trastuzumabe entansina: a dose máxima recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg, administrada em infusão intravenosa, a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias). Pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos. Nos casos de redução de dose: primeira redução de dose de 3 mg/kg; segunda redução de dose de 2,4 mg/kg; e se necessidade de nova redução de dose deve descontinuar o tratamento.

* Embora haja demonstração de benefício com o uso de pertuzumabe no contexto adjuvante ou neoadjuvante para pacientes com lesão primária >=2 cm ou linfonodo positivo, a medicação ainda não está disponível no SUS.

** Quando adicionada ao esquema AC-T, a carboplatina deve ser utilizada concomitantemente ao paclitaxel 80 mg/m² semanal, podendo ser utilizado a cada 21 dias, com AUC 5 ou 6, por 4 ciclos, ou semanalmente, com AUC 1.5 ou 2 por 12 semanas.

Fonte: Elaboração própria.

¹ Para calcular a dosagem total de carboplatina para atingir uma determinada AUC (Área Abaixo da Curva de concentração plasmática de carboplatina livre versus curva de tempo) usa-se o método Calvert, levando em consideração a função renal. A dose máxima de carboplatina em AUC 6 é de 900g, enquanto AUC 5 é de 750g.

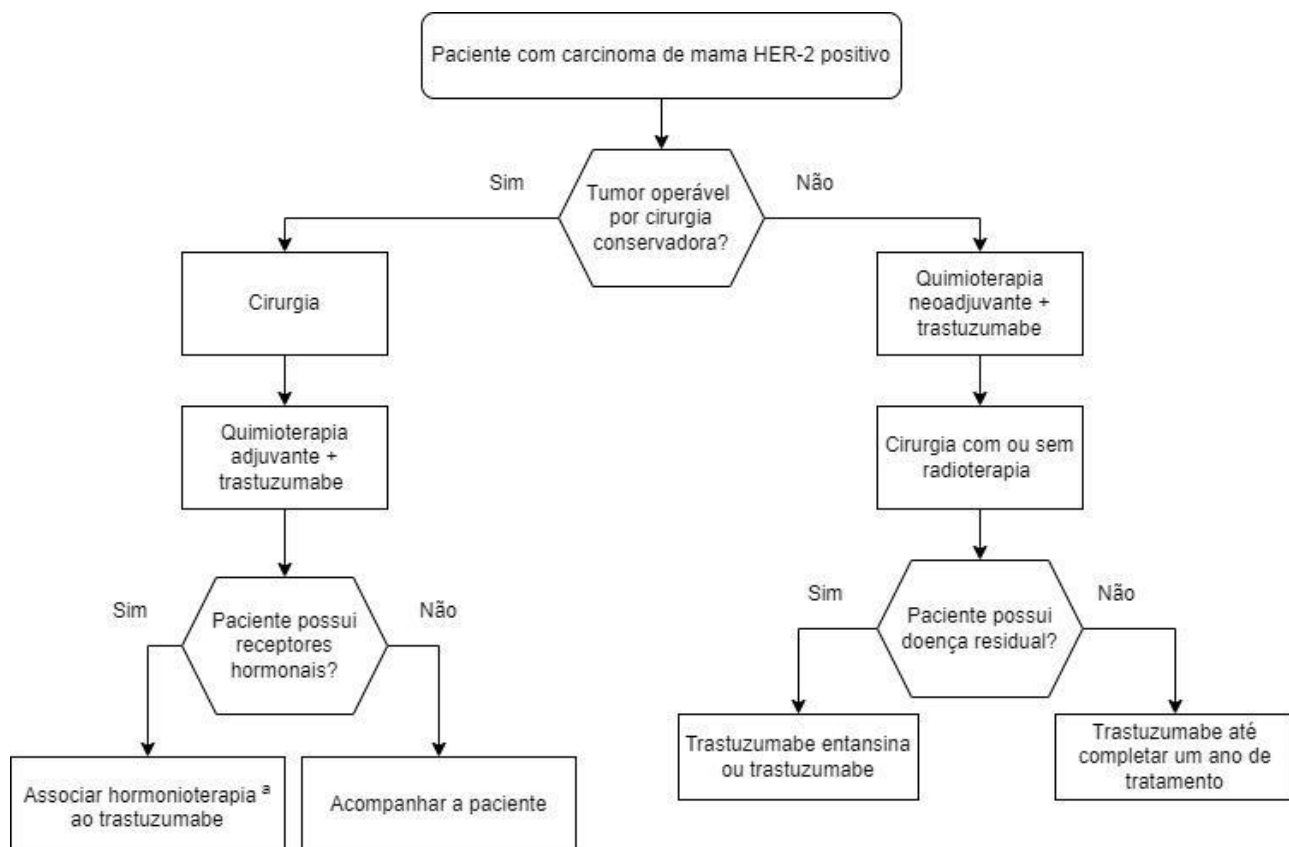


Figura 3. Tratamento do paciente com carcinoma de mama HER-2 positivo.

Legenda: b: Considerar hormonioterapia apresentada na Figura 1.

Fonte: Elaboração própria.

9.2.4. Novas terapias do câncer de mama HER2-positivo

Mais recentemente acrescentou-se à combinação o duplo bloqueio de HER-2, com trastuzumabe e pertuzumabe, para pacientes em adjuvância de neoplasia de mama com alto risco. A estratégia demonstrou benefício limitado dessa combinação para a população geral em sobrevida livre de doença. O benefício mais importante foi identificado para as pacientes com linfonodos positivos, além de possível benefício para pacientes com tumores com marcadores hormonais negativos, embora sem benefício estatisticamente significativo^{145, 146}.

O uso de lapatinibe anti-HER-2 no tratamento adjuvante não demonstrou benefício quando comparado com trastuzumabe. No entanto, o uso de neratinibe por um ano após o término do tratamento com trastuzumabe isolado demonstrou ganho de sobrevida livre de doença quando comparado com placebo¹⁴⁷. Não existem estudos ou revisões que tenham comparado a combinação de duplo bloqueio HER-2 por anticorpos ou o uso de neratinibe.

9.3. Câncer de mama triplo negativo

Pacientes com axila negativa e tumores menores que 0,5 cm operáveis por cirurgia conservadora devem iniciar o tratamento por cirurgia seguida de tratamento adjuvante.

9.3.1. Tratamento neoadjuvante do câncer de mama triplo negativo

Pacientes com câncer de mama triplo negativo com tumores maiores que 0,5 cm ou axila positiva devem realizar tratamento neoadjuvante AC a cada 21 dias (por quatro ciclos), seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas ou docetaxel a cada 21 dias (por quatro ciclos) e realizando cirurgia com ou sem radioterapia na sequência.

A maioria das pacientes com câncer de mama triplo-negativo deve receber tratamento de quimioterapia neoadjuvante, ou seja, aquelas com tumores maiores que 0,5 cm ou axila positiva (Figura 4). A quimioterapia neoadjuvante permite a determinação *in vivo* da sensibilidade tumoral ao tratamento quimioterápico. A resposta patológica completa é um importante marcador de bom prognóstico em pacientes cujos tumores são triplo-negativos. Portanto, quando ha indicação de tratamento sistêmico, sugere-se que este seja realizado de forma neoadjuvante, especialmente, para estágio II ou III. Para pacientes com tumores em estágio I e tumores maiores do que 0,5 cm, o uso de quimioterapia neoadjuvante é também favorecido.

Os esquemas quimioterápicos podem ser baseados em antraciclinas, como AC-T, considerando que o benefício do uso de antraciclinas é proporcional ao risco de recidiva e à agressividade do câncer de mama triplo-negativo¹⁴⁸. Além disso, a administração da quimioterapia como dose-densa demonstrou superioridade em relação a esquemas convencionais, com redução de risco de recidiva, mortalidade câncer-específica e sobrevida global em 10 anos⁹⁴. As recomendações de regime de tratamento são as mesmas apresentadas no Quadro 8.

Durante a neoadjuvância, o uso de carboplatina associada ao taxano demonstrou aumento da taxa de resposta, mas ainda há incertezas sobre o benefício desta intervenção em sobrevida livre de doença e sobrevida global^{149, 150}. A carboplatina pode ser utilizada tanto na posologia a cada três semanas quanto semanal e seu uso parece ser justificado em pacientes com tumores em estágio II e III, com ou sem mutação BRCA^{151, 152}.

Pacientes com tumores iniciais maiores que 0,5 cm ou axila positiva que foram operadas inicialmente devem utilizar QT adjuvante com os mesmos esquemas (AC a cada 21 dias [por quatro ciclos], seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas ou docetaxel a cada 21 dias [por quatro ciclos]) e realizando radioterapia na sequência.

9.3.2. Tratamento da axila após tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama triplo negativo

Após o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo, com tumores maiores que 0,5 cm ou axila positiva, a cirurgia está indicada. Pacientes cN1 que converteram para ycN0 devem ser submetidas à BLS. Na presença de linfonodos positivos (ypN1sn), a linfadenectomia axilar radical (mínimos níveis I e II) está indicada. Porém, há controvérsias na literatura sobre a possibilidade de omitir a linfadenectomia radical em pacientes com linfonodo sentinela positivo pós neoadjuvância.

A pesquisa de LS realizada no momento da cirurgia definitiva (após a quimioterapia neoadjuvante) resultou em taxas mais baixas de identificação do LS e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes da quimioterapia⁶⁴. Somente as pacientes sem resposta devem ser submetidas ao esvaziamento axilar. Pacientes com resposta clínica inicialmente cN1 ou cN2 que converteram para cN0 pós QT neo devem ser submetidas biópsia de linfonodo sentinela^{145,146}.

Em pacientes com axila cN1 de resposta clínica completa e evidência patológica de doença, o esvaziamento axilar ainda é o tratamento padrão. Apesar disso, a irradiação axilar é uma alternativa, considerando os riscos de uma nova abordagem cirúrgica. Para pacientes candidatas a não realização de esvaziamento axilar, sugere-se que a identificação de ao menos três linfonodos sentinelas, sem presença de doença, seja suficiente para prescindir de tratamento cirúrgico adicional⁷⁹.

A clipagem ou marcação do leito tumoral na mama deve ser considerada como padrão ouro de segurança assistencial para adequada localização e avaliação patológica após tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia.

9.3.3. Tratamentos adjuvante após quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama triplo negativo

A presença de neoplasia residual após a neoadjuvância é o marcador de pior prognóstico em pacientes com câncer de mama triplo negativo. Nestes casos, o uso de capecitabina de forma adjuvante por oito ciclos aumenta a sobrevida livre de doença e a sobrevida global. Como nota, esta indicação de capecitabina adjuvante é realizada após o término da radioterapia adjuvante^{79,147}.

9.3.4. Casos especiais no câncer de mama triplo negativo

Sugere-se que a quimioterapia adjuvante seja realizada antes da radioterapia, uma vez que pacientes que recebem radioterapia antes da quimioterapia apresentam maior incidência de sepse e neutropenia. Idealmente, o intervalo entre a radioterapia e a cirurgia não deve ultrapassar sete meses.

Em pacientes idosas com indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se realizá-la com esquemas e doses ideais. A quimioterapia adjuvante com capecitabina foi inferior, ao considerar sobrevida livre de recidiva, à quimioterapia com AC por quatro ciclos¹⁴⁸. Decisões de tratamento em pacientes idosas devem ser tomadas baseadas em funcionalidade e não apenas em idade cronológica, uma vez que os riscos nessa população diluem os benefícios de sobrevida global¹⁴⁹. No caso de pacientes obesas, devem-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 mortalidade¹⁵⁰.

Outra situação a ser considerada em câncer de mama é seu desenvolvimento durante a gestação. O tratamento deve ser realizado aos moldes do preconizado para pacientes não gestantes, mas necessita modificações para proteção do feto. A cirurgia na gestante também é considerada como tratamento principal, mas há controvérsias em relação à abrangência do procedimento na axila¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

A quimioterapia deve ser evitada no primeiro trimestre, devido ao maior risco de anomalias congênitas e cromossômicas, natimortalidade e de malformação fetal. Quando há indicação de quimioterapia, sua dose deve seguir a superfície corporal ao longo do tratamento e sua realização deve ocorrer nos segundo e terceiro trimestres. Os esquemas quimioterápicos com maiores fontes de dados de segurança são aqueles que contêm antraciclina. Atenção especial é necessária para evitar o período do nadir próximo ao fim da gestação para minimizar o risco de complicações puerperais e neonatais¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

Ainda assim, a quimioterapia no segundo ou terceiro trimestre foi associada à restrição do crescimento

intrauterino, menor idade gestacional ao nascimento (prematuridade) e baixo peso ao nascer em 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 ao medicamento 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, mulheres que estiverem recebendo hormonioterapia ou quimioterapia, com ou sem trastuzumabe, devem evitar a amamentação. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas sobre contracepção, caso estejam em tratamento com esses medicamentos^{155,156}.

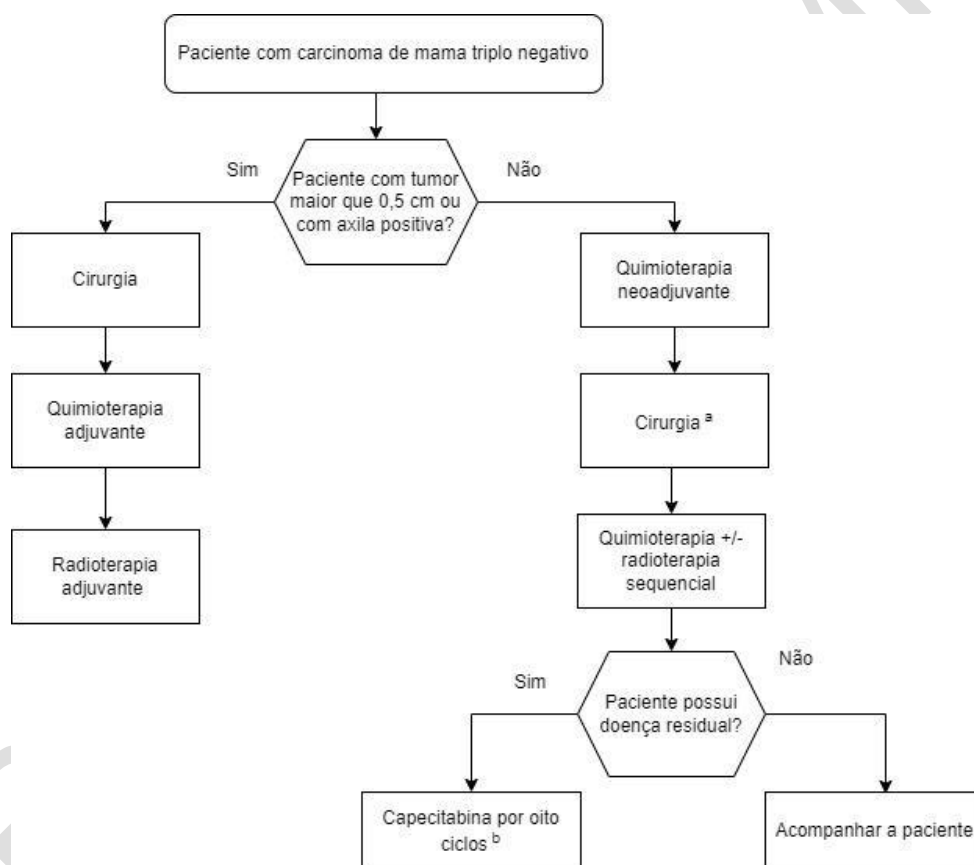


Figura 4 -Tratamento da paciente com carcinoma de mama triplo negativo.

Legenda: ^a: Avaliar biópsia de linfonodo sentinela e linfadenectomia radical, conforme descrito na subseção 9.3.2. ^b: Considerar casos especiais, conforme descrito na subseção 9.3.4.

Fonte: Elaboração própria.

10. TRATAMENTO DA DOENÇA AVANÇADA (METASTÁTICA) – ESTÁDIO IV

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. A disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática ou hematogênica. Mesmo sem a perspectiva de cura, o câncer de mama metastático é tratável. A mediana de sobrevida destas pacientes é de aproximadamente dois a três anos com amplitude (de poucos meses a muitos anos) dependente do comportamento da doença e da localização da(s) metástase(s)¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

A escolha do tratamento para pacientes com câncer de mama metastático depende de diversos fatores, sejam 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 à quimioterapia ou hormonioterapia, os agentes antineoplásicos usados no passado e as suas doses cumulativas. Além disso, para a melhor escolha terapêutica devem ser considerados as preferências individuais do paciente; os eventos adversos esperados; a adesão ao tratamento; a disponibilidade regional dos medicamentos; os aspectos logísticos, como necessidade de internação ou tempo de infusão de medicamentos e a via de administração¹⁶⁰.

Os objetivos do tratamento sistêmico são aumentar a sobrevida, aliviar sintomas e melhorar ou manter a qualidade de vida. Conforme representado na Figura 5, no caso de pacientes com recidiva tumoral metastática, a realização de nova biópsia é aconselhada tanto para confirmação diagnóstica, quanto para nova avaliação de receptores hormonais e HER-2. No momento do diagnóstico, as pacientes com câncer de mama recorrente ou estágio IV são inicialmente estratificadas de acordo com a presença de metástases ósseas. Esses dois subconjuntos de pacientes (aqueles com e sem metástases ósseas) são, então, estratificados, principalmente por RH do tumor e pelo status de HER-2. Ressalta-se que a discordância na expressão destes marcadores entre lesão primária e metástase pode chegar a até 30%, mas é de grande importância para decisões de tratamento¹⁶¹.

Para pacientes com tumor que expressa RH, a hormonioterapia é o tratamento de escolha inicial por ser eficaz e melhor tolerado em comparação com quimioterapia. De forma similar, pacientes com tumor que expressam HER-2 se beneficiam do uso de tratamentos dirigidos a esta alteração. A ausência destes biomarcadores prediz não resposta à hormonioterapia e ao bloqueio da via do HER-2, respectivamente. Portanto, pacientes com tumores triplo-negativos apresentam piores prognósticos. Para estes casos, a quimioterapia é a única alternativa terapêutica sistêmica^{157,162} (Figura 5). Nos próximos tópicos, o tratamento segundo os principais tipos de câncer de mama avançado é detalhado.

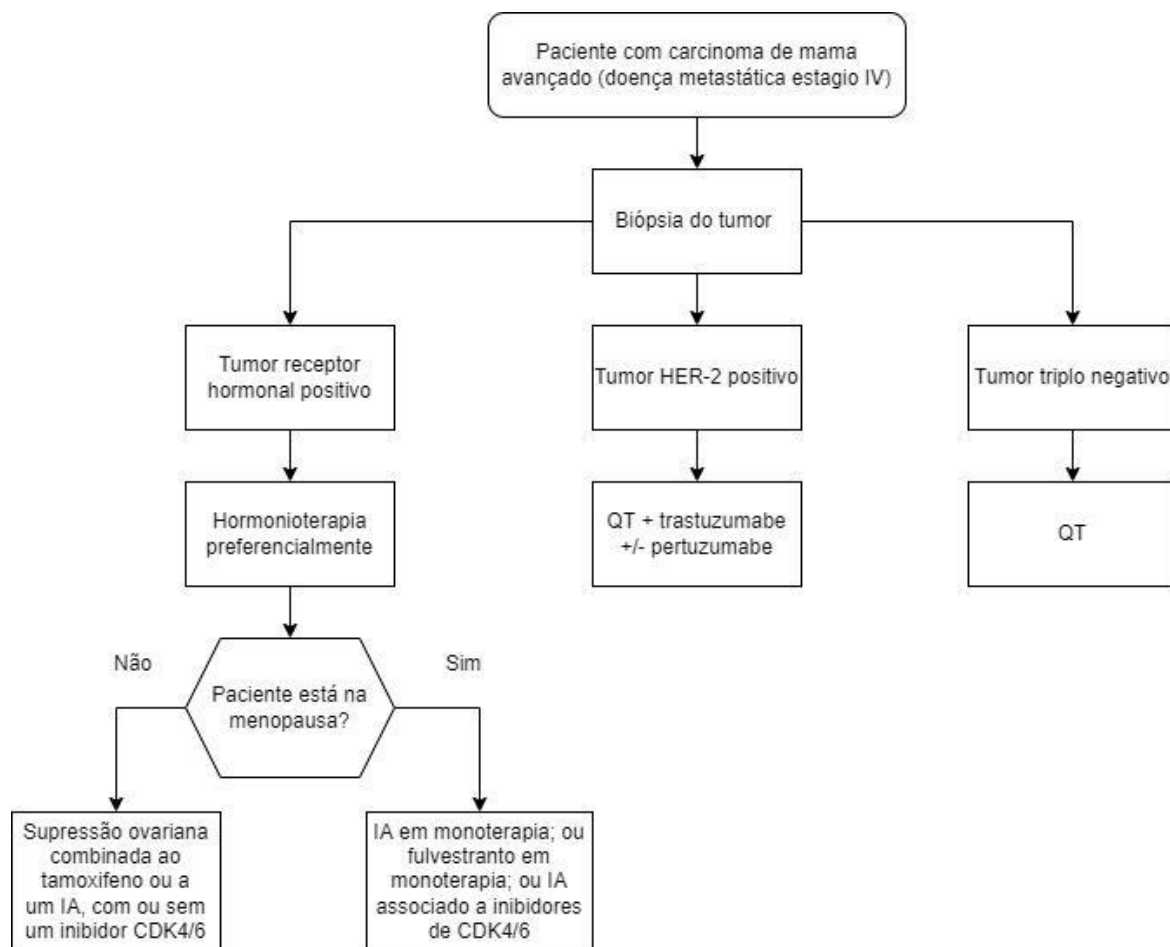


Figura 5 -Tratamento do carcinoma de mama avançado.

Legenda: IA: inibidores de aromatase; QT: quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

10.1. Câncer de mama avançado hormônio positivo

A hormonioterapia é o tratamento de escolha em pacientes com câncer e mama RH-positivo avançado, podendo ser usada isoladamente em mulheres com pouco volume de doença não visceral e perfil sensibilidade à terapia endócrina (doença *de novo*, intervalo longo após hormonioterapia adjuvante, comportamento indolente). Destaca-se que aproximadamente metade dos cânceres de mama são HER2-positivo e RH-positivo e nestes casos, as recomendações apresentadas nesta seção devem ser complementadas pelas informações apresentadas na seção 10.2 sobre tratamento de câncer de mama HER2-positivo avançado. A seguir, detalhes sobre a hormonioterapia segundo estado menopausal é apresentada.

10.1.1. Pacientes pós-menopáusicas

10.1.1.1. Primeira linha terapêutica

Para pacientes pós-menopáusicas em primeira linha de tratamento hormonal, o uso de IA em monoterapia (exemestano, anastrozol ou letrozol); fulvestranto em monoterapia; ou IA associado a inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) são três estratégias terapêuticas aceitas que devem ser discutidas individualmente considerando o tipo e a duração do tratamento hormonal adjuvante, bem como o tempo decorrido desde o final do tratamento hormonal adjuvante.

Pacientes com doença avançada estágio IV, com expressão de receptores hormonais e pós-menopáusicas devem utilizar uma das seguintes opções como primeira linha de tratamento:

- IA: anastrozol, letrozol ou exemestano;
- Fulvestranto (dose mensal de 500 mg por via intramuscular)
- Inibidor CDK 4/6: palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe (durante três semanas a cada quatro semanas) + IA não esteroide (anastrozol, letrozol ou exemestano)

Em pacientes pós-menopáusicas que nunca realizaram tratamento prévio (*naive patients*), a associação de inibidores CDK4/6 com IA é superior ao uso de IA em monoterapia¹⁷⁰⁻¹⁷². Até o presente momento, não há uma comparação direta entre os inibidores CDK4/6 comercialmente disponíveis: palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe. Porém, uma metanálise em rede mostrou que não há superioridade de um agente sobre outro em termos de sobrevida livre de progressão¹⁷³.

Foi demonstrado que o uso de fulvestranto na dose de 500 mg uma vez ao mês é superior aos IA em pacientes com câncer de mama metastático em primeira linha terapêutica¹⁸⁷. Não existe até o momento comparação direta entre fulvestranto em monoterapia e a associação de inibidores CDK4/6 e IA. Os dados do uso de fulvestranto e anastrozol combinados em comparação ao anastrozol isolado são discordantes e os estudos foram realizados utilizando apenas uma dose de fulvestranto demonstrou ser menos eficaz que dose atualmente utilizada^{174,175}.

Ainda em primeira linha terapêutica, os IA demonstraram aumento de sobrevida global quando comparados ao tamoxifeno¹⁷⁶. Não parece haver superioridade de um agente em relação aos demais IA, portanto, qualquer medicamento desta classe pode ser utilizado em primeira linha terapêutica¹⁷⁷. Ainda que o tratamento com IA seja inferior ao seu uso combinado com inibidores de CDK4/6 ou fulvestranto, os estudos

apontam que os IA são frequentemente a opção terapêutica inicial, tanto pela facilidade posológica, quanto pela indisponibilidade dos medicamentos que podem ser usados nas combinações^{176,177}. Durante a 103ª reunião ordinária da Conitec, foi recomendada a incorporação da classe de inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) ao SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-negativo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021.

10.1.1.2. Segunda linha terapêutica

O uso de everolimo, um inibidor de tirosina quinase, em combinação com exemestano, após falha de uma primeira linha hormonal, demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão sem benefício estatisticamente significativo em sobrevida global. A Conitec deliberou a não incorporação de everolimo no SUS, considerando que havia apenas um estudo clínico de pequena magnitude do efeito e alto impacto orçamentário e relação de custo-efetividade incremental¹⁷⁸.

Outra opção terapêutica nesta condição é o uso de fulvestranto na dose de 250 mg que, apesar de apresentar menor eficácia comparada a dose de 500mg^{179,180} mostrou ser igualmente eficaz em comparação ao uso de exemestano¹⁷⁹.

Na falha de inibidor não esteroide, como anastrozol ou letrozol, ainda pode ser utilizado um inibidor esteroide, como exemestano¹⁸¹. Os dados de uso de tamoxifeno nesta situação demonstram um benefício restrito à taxa de resposta¹⁷⁶.

Ainda em segunda linha terapêutica, os inibidores de CDK4/6 demonstraram aumento de sobrevida livre de progressão e melhora da taxa de resposta objetiva quando utilizados em monoterapia, associado ao fulvestranto. Porém, não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados^{182,183}.

Alpelisibe associado ao fulvestranto pode ser uma nova estratégia após falha de um IA em primeira linha terapêutica. Para pacientes com mutação PIK3CA, o uso de alpelisibe associado ao fulvestranto demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão em comparação com fulvestranto isoladamente ao custo de um aumento da toxicidade do tratamento^{184,185}. O alpelisibe já recebeu aprovação pela Anvisa, mas ainda não foi avaliado pela Conitec.

10.1.1.3. Terceira linha terapêutica

Inexiste comprovação do benefício em sobrevida global do uso de terceira linha hormonal. Contudo o uso de linhas hormonais subsequentes é aceito, a fim de preservar as pacientes dos efeitos colaterais da quimioterapia, nas seguintes condições: pacientes com resposta clara e longa às linhas hormonais anteriores; doença indolente; receptores hormonais fortemente positivos e em que se deseja postergar o início da quimioterapia; ou pacientes com contraindicação aos agentes citotóxicos.

10.1.2. Pacientes pré-menopáusicas

Em pacientes pré-menopáusicas, a supressão ovariana combinada ao tamoxifeno ou a um IA, com ou sem um inibidor CDK4/6, são alternativas aceitáveis de tratamento. Já o tamoxifeno sem supressão ovariana até pode ser utilizado como alternativa, mas está associado a piores desfechos em relação às terapias anteriores.

Não devem ser utilizados inibidores da aromatase em monoterapia em pacientes pré-menopáusicas, pois estas necessitam de supressão ovariana concomitante para eficácia terapêutica, seja de forma medicamentosa ou cirúrgica.

Mais recentemente, o uso de inibidores CDK4/6 associado à supressão ovariana e ao uso de um IA demonstrou superioridade de sobrevida global em pacientes pré-menopausicas comparação ao uso de supressão ovariano com tamoxifeno ou um IA isoladamente¹⁸⁶. Inibidores CDK4/6 também foram associados, com sucesso, ao fulvestranto nesta população apresentando aumento da sobrevida livre de progressão¹⁷⁰. Já o uso concomitante de ribociclib e tamoxifeno deve ser evitado, pois foi associado a um aumento de risco de arritmias¹⁸⁶.

Para pacientes sem indicação de supressão ovariana e nunca submetidas ao tratamento com tamoxifeno podem utilizá-lo em monoterapia é uma alternativa. No entanto, este regime já demonstrou ser inferior quando comparado ao tratamento com este medicamento ou inibidor da aromatase associado à supressão ovariana medicamentosa ou cirúrgica. A supressão ovariana está associada a um aumento de sobrevida global, quando comparado ao uso de tamoxifeno isolado¹⁷⁷.

Após uma primeira linha terapêutica, é consenso que pacientes necessitam de supressão ovariana por meio de análogos de LHRH, ooforectomia, ou ainda irradiação, embora esta última esteja associada a piores desfechos. A partir de então, estas pacientes são tratadas como pós-menopáusicas¹⁶⁰.

Para pacientes com diagnóstico de câncer de mama ER+, na perimenopausa, geralmente com idade entre 45-50 anos e tratadas com quimioterapia, recomenda-se IA como terapia endócrina de seguimento. Quando o IA é considerado inadequado, o tamoxifeno continua sendo uma alternativa.

É necessária cautela na escolha do tratamento com IA para essas pacientes, uma vez que pode parecer que elas estão na perimenopausa quando, na verdade, estão com amenorreia induzida por quimioterapia, após meses ou anos do tratamento. Nestes casos, IA não é recomendado.

Para fins de tratamento endócrino, as mulheres são consideradas na pré-menopausa até que ocorra a menopausa definitiva. No entanto, é necessária cautela na recomendação do tratamento endócrino em mulheres nesta fase, ou seja, as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, geralmente com idade entre 45 e 50 anos e que estão em processo de declínio contínuo da reserva ovariana¹⁸⁷. As mulheres na perimenopausa apresentam, entre outros sintomas, ciclos irregulares e maior suscetibilidade aos efeitos supressores ovarianos da quimioterapia¹⁸⁸.

O tratamento recomendado para pacientes na perimenopausa, geralmente, é extrapolado de estudos em mulheres em pré ou pós-menopausa. Uma coorte envolvendo 2.295 mulheres, com idade entre 45 e 50 anos e diagnóstico de câncer de mama RE+, avaliou pacientes que receberam quimioterapia adjuvante seguida de tratamento endócrino. O tratamento endócrino consistiu em tamoxifeno, IA ou a associação dos dois medicamentos, sendo que a maioria dos pacientes alternou entre as modalidades de tratamento endócrino. Os resultados foram sumarizados de acordo com o tempo do tratamento endócrino. No final do acompanhamento de cinco anos, as mulheres que receberam um IA por tempo inferior a 25% da duração do tratamento endócrino experimentaram 29,6% de recidiva da doença em comparação com 10,8% e 12,8% em mulheres tratadas com IA por tempo entre 25% e 75% e IA maior que 75% do tempo de tratamento endócrino, respectivamente¹⁸⁹.

A recomendação de IA na perimenopausa precisa ser cautelosa, pois essas mulheres podem estar com amenorreia induzida por quimioterapia. Tanto nos casos de ausência de reserva ovariana quanto de amenorreia induzida por quimioterapia, a menstruação cessará e os níveis de gonadotrofina (hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante e estradiol) estarão na faixa pós-menopausa. A preocupação é que nos meses a anos após a quimioterapia, a função ovariana possa se recuperar em pacientes com amenorreia induzida por quimioterapia, tornando a terapia de IA ineficaz. Por este motivo, o monitoramento destas pacientes é de extrema importância¹⁹⁰.

10.2. Câncer de mama avançado HER2-positivo

A via de sinalização HER-2 é extremamente importante no processo da oncogênese tumoral, o que torna terapias direcionadas para o bloqueio da via eficazes. Assim, terapias anti-HER2 combinadas à quimioterapia são terapia de escolha para esse tipo de câncer também em fase avançada da doença. Uma vez que o câncer de mama seja RH-positivo, as recomendações apresentadas na seção 10.1. destas DDT devem ser adicionalmente consideradas. A seguir são apresentadas as opções de tratamentos segundo linhas terapêuticas.

10.2.1. Primeira linha terapêutica

O duplo bloqueio da via HER-2 deve ser utilizado em primeira linha terapêutica. Na indisponibilidade de pertuzumabe, o uso de quimioterapia e trastuzumabe é o tratamento de escolha.

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga em um domínio extracelular distinto do trastuzumabe e previne sua dimerização com HER-3. A adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel demonstrou grande benefício de sobrevida global sem maior incidência de insuficiência cardíaca sintomática ou queda da fração de ejeção, em comparação com placebo associado ao trastuzumabe e docetaxel. Estes resultados de eficácia e segurança foram observados também na vida real, fora de estudo clínico¹⁹¹⁻¹⁹³.

O duplo bloqueio da via HER-2 deve ser reservado para a quimioterapia paliativa de 1ª linha, em caso de pacientes elegíveis. Cerca de 10% dos pacientes do estudo CLEOPATRA foram previamente expostos ao trastuzumabe e um estudo recente relatou benefícios muito menores da adição de pertuzumabe aos pacientes com câncer de mama metastático expostos ao trastuzumabe no tratamento de segunda linha¹⁹⁴.

A incorporação do duplo-bloqueio já foi avaliada pela Conitec com recomendação favorável¹⁹⁵. São candidatas ao duplo bloqueio em 1ª linha pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER-2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes), na ausência de doença cardíaca sintomática, com fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe e com comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 6 meses¹⁹⁶.

O uso de trastuzumabe e quimioterapia sem pertuzumabe é inferior à quimioterapia associada ao duplo bloqueio da via HER-2. Contudo, há extensa literatura sobre a superioridade do uso de trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com quimioterapia isolada. Não foi demonstrada evidência científica que embase o uso de trastuzumabe além da progressão^{197,198}.

Quando utilizado em primeira linha, o T-DM1 demonstrou ser não inferior à combinação de trastuzumabe e taxano, mas o seu uso não foi comparado ao de trastuzumabe, pertuzumabe e taxano. Assim, o tratamento com T-DM1 em primeira linha parece ser uma opção terapêutica viável, ainda que não seja a primeira escolha diante dos desfechos substitutivos usados nos estudos¹⁹⁹. O lapatinibe em combinação com capecitabina é outra opção terapêutica que demonstrou benefícios para pacientes após a progressão com trastuzumabe. O benefício em sobrevida global foi demonstrado apenas em alguns estudos, porém uma meta-análise não demonstrou o mesmo benefício^{200,201}.

Em mono ou poliquimioterapia paliativa de 1ª linha, a administração de trastuzumabe pode-se dar sob dois esquemas terapêuticos:

- Uma dose inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg semanal; ou
- Uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6 mg/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 ser associado a paclitaxel, docetaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, vinorelbina, capecitabina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato e outros antineoplásicos, compondo diferentes esquemas terapêuticos, inclusive aqueles preconizados nestas Diretrizes para a quimioterapia prévia e adjuvante (Quadro 7). Em poliquimioterapia paliativa de 1ª linha, a administração de pertuzumabe associado ao trastuzumabe e docetaxel é realizada da seguinte forma, mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença:

- Pertuzumabe: uma dose inicial de 840 mg, IV, seguida de 420 mg IV a cada 3 semanas, até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável;
- Trastuzumabe: uma dose inicial de 4 mg/kg IV seguida de 2 mg/kg semanal ou uma dose inicial de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg a cada 3 semanas, até a progressão de doença ou toxicidade inaceitável; e
- Docetaxel – 75 mg/m² a cada 3 semanas por 4 a 6 ciclos.

10.2.2. Segunda linha terapêutica

O trastuzumabe entansina (T-DM1) é a terapia de escolha na segunda linha terapêutica, quando disponível. Foi comparado com lapatinibe mais capecitabina, após progressão, com uso de trastuzumabe e demonstrou ganho de sobrevida global. O T-DM1 já havia sido comparado com a escolha do investigador em pacientes, após progressão, a trastuzumabe e lapatinibe e apresentou de ganho de sobrevida global^{202,203}. No entanto, na 110ª reunião da Conitec, o trastuzumabe entansina foi avaliado para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado não ressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, com recomendação desfavorável à sua incorporação.

Não houve benefício do uso de lapatinibe em paciente com doença sensível à hormonioterapia ou na combinação de lapatinibe e trastuzumabe com quimioterapia²⁰⁴. Em um estudo de fase II, aberto e de braço único foi avaliado o uso de fam-trastuzumabe deruxtecan por pacientes com câncer de mama avançado com histologia para HER-2 com mais de 2 linhas de tratamento prévias, sendo que uma dessas linhas fora T-DM1. O fármaco é a combinação de um anticorpo anti-HER-2 combinado com uma topoisomerase do tipo I. Após um acompanhamento de 11,1 meses, pode ser visto um aumento de sobrevida livre de progressão, que alcançou 16,4 meses de mediana e uma mediana de controle da doença (duração de resposta) de 14,8 meses. Este medicamento possui como principal efeito adverso (13,6%) a doença intersticial pulmonar, dos quais 2,2% dos pacientes evoluem para óbito diante da complicação²⁰⁵. O medicamento em questão apresenta um importante efeito adverso, com 13,6% dos pacientes apresentando tal alteração e com 2,2% com evolução para óbito²⁰⁵. Embora promissor, no momento este medicamento não está aprovado no Brasil.

Assim, em virtude dos múltiplos medicamentos em estudo como segunda linha de tratamento de tumores HER-2 positivos, ainda não está claro qual a melhor ordem de uso das diferentes opções terapêuticas. O uso de lapatinibe 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 ainda não foram avaliados pela Conitec.

10.2.3. Linhas terapêuticas posteriores

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 sobrevida global²⁰⁶.

Neratinibe é inibidor de tirosina quinase (TKI) pan-HER irreversível para receptor do fator de crescimento

epidérmico (EGFR), HER-2 e HER-4. Recentemente, neratinibe foi avaliado em um estudo de fase II, de braço único que envolveu pacientes com metástases de sistema nervoso central (SNC) mesmo com exposição prévia ao lapatinibe e demonstrou uma taxa de resposta no SNC de 49% no grupo não tratado com lapatinibe e 33% no grupo tratado com lapatinibe²⁰⁷. O uso de neratinibe combinado com capecitabina foi comparado com lapatinibe e capecitabina, no estudo prospectivo de fase III NALA. Os pacientes do estudo em questão tinham, em grande parte, progredido mais de 3 linhas de tratamento anti-HER-2 e já haviam feito uso de trastuzumabe, pertuzumabe e T-DM1. A combinação de neratinibe com capecitabina também demonstrou uma redução de 24% com mediana de controle de doença de 32,8%, enquanto lapatinibe e capecitabina alcançaram 26,7% em 24 meses de acompanhamento²⁰⁸.

10.3. Câncer de mama avançado triplo negativo ou RH-positivo/HER2-negativo com indicação de quimioterapia

Pacientes com tumor triplo negativo ou com doença com receptor hormonal positivo com crise visceral ou resistência à terapia hormonal devem ser tratados com quimioterápicos para rápida resposta.

Pacientes com câncer de mama triplo-negativo não são candidatas às terapias anti-HER2 ou hormonal. Contudo, o uso de imunoterapia em primeira linha demonstrou benefício em sobrevida livre de progressão nessa população. Além disso, a carboplatina se mostrou igualmente eficaz, mas com menores eventos adversos em comparação ao docetaxel em pacientes com progressão às antraciclina²⁰⁹.

Os fármacos associados à maior efetividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel). Outros agentes quimioterápicos com atividade em doença metastática são: capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracil, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, ixabepilona, eribulina, nab-paclitaxel e a doxorrubicina lipossomal¹⁶⁰.

Para pacientes com câncer de mama metastático que já utilizaram antraciclina e taxanos há menos de um ano, eribulina, capecitabina e vinorelbina são opções de tratamento adequadas. Pacientes que tenham utilizado antracíclicos e taxanos há mais de um ano, podem continuar utilizando esses medicamentos, respeitando-se as toxicidades cumulativas e a dose cumulativa dos antracíclicos. Mesmo em pacientes que nunca realizaram tratamento prévio (*naive patients*), capecitabina e vinorelbina são opções de tratamento eficazes, com a vantagem de serem medicamentos orais e pouco associados à alopecia¹⁶⁰.

O uso de esquemas em monoterapia sequenciais é preferencial por prover paliação sintomática similar ao

uso de múltiplos quimioterápicos em combinação e apresentar menos eventos adversos. A quimioterapia combinada pode ser útil, mesmo com maior toxicidade, quando houver grande necessidade de resposta, seja por disfunção orgânica ou sintomas.

A manutenção de tratamento quimioterápico paliativo deve ser compartilhada com a paciente e se basear no benefício e na sua tolerância individual. Uma revisão sistemática mostra que o tratamento com um número de ciclos previamente definido está associado à pior sobrevida quando comparado com a manutenção do tratamento até progressão da doença ou até toxicidade inaceitável¹⁶⁹.

O grau de toxicidade deve ser definido, com cada paciente, conforme sua qualidade de vida, objetivos do tratamento paliativo e valores individuais. O tratamento de pacientes com câncer de mama metastático com esquemas em terceira ou quarta linhas, ou ainda em linhas posteriores, é aceito em consensos internacionais com a intenção de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida¹⁶⁰.

Surgiram importantes estudos sobre tratamento de tumores triplo-negativos em contexto neoadjuvante e metastático de imunoterapia. No contexto metastático, o estudo IMpassion 130 demonstrou superioridade na combinação de atezolizumabe com nab-paclitaxel quando comparado com nab-paclitaxel isolado em pacientes sem tratamentos prévios para doença metastática *de novo*, ou seja, pacientes que são diagnosticadas inicialmente já em estadió IV metastático, ou por progressão de doença após adjuvância e neoadjuvância. Com acompanhamento mediano de 18,5 meses, os 451 pacientes expostos à imunoterapia com atezolizumabe alcançaram uma mediana de sobrevida global de 21 meses contra 18,7 meses do grupo que fez uso isolado de nab-paclitaxel (redução de 14% do risco de sobrevida). No subgrupo de pacientes que apresentavam aumento da expressão de PD-L1, a mediana de sobrevida livre de progressão e sobrevida global alcançou ainda melhores desfechos e teve diferença estatisticamente significativa²¹⁰.

O uso de platina em paciente com tumor triplo negativo, com ou sem mutação em BRCA1 ou BRCA2 ou alterações na via da recombinação homóloga, foi avaliado em um estudo de fase III que comparou o tratamento com carboplatina ou docetaxel em 376 mulheres. Quando avaliada na população geral, não houve diferença significativa entre os grupos; no entanto, carboplatina apresentou um perfil de toxicidade mais favorável. Além disso, para pacientes com mutação em BRCA1 ou BRCA2, a taxa de resposta com carboplatina foi de 68% enquanto com docetaxel foi apenas de 33%. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 6,8 meses para carboplatina e apenas 4,4 meses para docetaxel, ainda que não estatisticamente significativa²⁰⁹.

Os medicamentos olaparibe e talazoparibe são inibidores da enzima Poli Adenosina Difosfato Ribose Polimerase (PARP), uma proteína responsável por reparar fitas simples do DNA. Quando inibida pelo medicamento, a enzima é impedida de corrigir defeitos na dupla fita de DNA, induzindo a morte da célula por apoptose. Esse fenômeno recebe o nome de letalidade sintética.

O estudo OlympiAD selecionou pacientes com neoplasia de mama metastática politratadas apresentando a mutação de BRCA 1 e 2 e mostrou que o grupo olaparibe teve uma mediana de sobrevida livre de progressão de 7,0 meses comparado a 4,2 meses do grupo quimioterapia, com uma redução de risco de 42%. Todos os subgrupos com mutação de BRCA se beneficiaram do tratamento, mas os pacientes com tumor triplo negativos apresentaram os melhores desfechos²¹¹.

Já o estudo EMBRACA selecionou pacientes com neoplasia de mama metastática politratadas com mutação germinativa de BRCA1 ou BRCA2. O grupo talazoparibe apresentou 8,6 meses de mediana livre de progressão comparado a 5,6 meses no grupo quimioterapia, com redução de risco de 46% no uso de talazoparibe²¹².

Tanto olaparibe quanto talazoparibe são aprovados para uso nos Estados Unidos e na União Europeia. No Brasil, apenas o olaparibe está aprovado pela Anvisa para esta indicação e, até o momento, a sua incorporação no SUS não foi avaliada pela Conitec.

10.4. Metástases ósseas

As complicações de metástases ósseas incluem dor, diminuição do status de desempenho e diminuição da qualidade de vida. Também envolve eventos relacionados ao esqueleto, que são definidos como a necessidade de radiação ou cirurgia óssea, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e hipercalcemia de malignidade. Para isso, pacientes com metástase(s) óssea(s) devem receber o inibidor de osteólise, associado a um efetivo tratamento sistêmico e radioterapia, quando indicada. Medicamentos dessa classe ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia. Entretanto deve-se atentar para a possibilidade de osteonecrose de mandíbula devido ao uso prolongado de medicamento dessa classe farmacológica^{213,214}.

11. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

11.1. Avaliação da resposta terapêutica

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados com exames de imagem (preferencialmente TC) para avaliação da resposta terapêutica a cada 6 a 12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta em pacientes com câncer de mama, seja localizado ou metastático¹⁶².

Pacientes em uso de hormonioterapia como tratamento paliativo devem receber tratamento até a progressão da doença. Para paciente em quimioterapia, embora não haja um número de ciclos, preconiza-se um total de 6 a 8 ciclos, conforme a tolerância do paciente ao tratamento que deve ser mantido até progressão ou toxicidade inaceitável¹⁶².

Pacientes em uso de quimioterapia ou hormonioterapia neoadjuvante devem ser monitorizadas com exame clínico. Exames de imagem não devem ser feitos de forma rotineira, mas podem ocasionalmente ser úteis para auxiliar a decisão cirúrgica ou para determinar progressão durante o tratamento²¹⁵.

11.2. Critérios de interrupção de tratamento

Pacientes que apresentem qualquer tipo de intolerância ao tratamento sistêmico graus 3 e 4, de acordo com a quinta versão da *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), apresentam toxicidade considerada grave e usualmente necessitam de redução de dose ou suspensão do tratamento²³⁰. Pacientes que apresentem qualquer tipo de toxicidade ao tratamento sistêmico graus 3 e 4, de acordo com a quinta versão da *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) apresentam toxicidade considerada grave e usualmente necessitam de redução de dose ou suspensão do tratamento²¹⁶.

Para pacientes em tratamento paliativo, deve-se considerar a suspensão temporária do tratamento e reinício com redução de dose quando a toxicidade estiver resolvida ou retornar para os graus 1 ou 2. Pacientes com toxicidade inaceitável com tratamento sistêmico, mesmo com 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 clínico atingido pelo paciente²¹⁷.

Trastuzumabe

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 apresentar boa resposta ao tratamento clínico. Pacientes que não apresentarem melhora não deverão recomeçar o uso de trastuzumabe. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a seis semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial^{218,219}.

Em relação à infusão do trastuzumabe, recomenda-se a observação clínica por 30 minutos após a administração das três primeiras doses do medicamento, devido ao risco de reações adversas imediatas por hipersensibilidade. Sintomas como febre e calafrios 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 o uso de medicamentos sintomáticos (anti-histamínicos e analgésicos) e redução da velocidade de infusão. Reações graves, como dispneia, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, taquicardia e hipoxemia, não são frequentes (3 por 1.000 pacientes), mas podem resultar em óbito (4 por 10.000 pacientes). Nesses casos, as pacientes devem interromper imediatamente o uso de trastuzumabe e devem ser adotadas as medidas de suporte clínico apropriadas²¹⁷.

Deve ser realizado ecocardiograma antes do início do tratamento com trastuzumabe e a cada três meses de tratamento. Pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou FE abaixo de 40% com o uso deste medicamento, este deverá ser permanentemente interrompido. Para os demais pacientes, as condutas a seguir devem ser adotadas de acordo com os ecocardiogramas de monitoramento. A Figura 6 descreve o monitoramento da FE durante o uso de trastuzumabe^{217,220}.

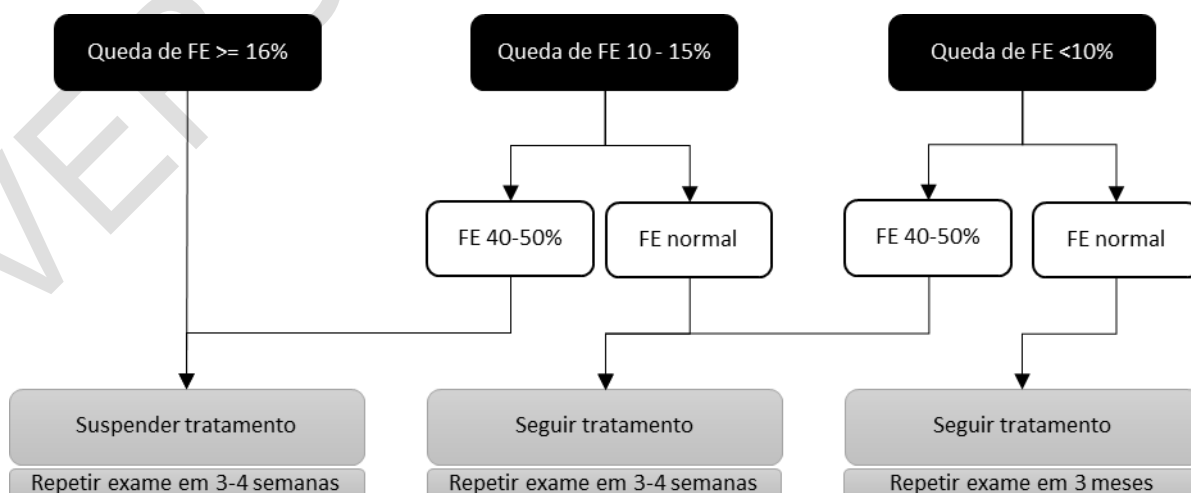


Figura 6. Critérios de interrupção de tratamento do trastuzumabe.

Legenda: FE: fração de ejeção ventricular.

Fonte: Elaboração própria baseada no estudo de Martin e colaboradores, 2009²¹⁷.

Na reavaliação da FE, caso o paciente atenda aos critérios de continuidade, o tratamento suspenso pode ser reiniciado. Caso o tratamento com trastuzumabe seja interrompido por seis semanas, ou mais por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial. Em caso de duas ou três interrupções sucessivas, ou após a terceira suspensão em qualquer momento, o uso do medicamento deve ser permanentemente suspenso.

O trastuzumabe entansina deve ser administrado por infusão intravenosa (IV) e precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde, assim como não deve ser administrado como injeção intravenosa direta ou em bolus. A dose máxima recomendada de T-DM1 é de 3,6 mg/kg a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias), sendo que pacientes com câncer de mama inicial devem receber tratamento por um total de 14 ciclos. A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos, de forma que as pacientes devem ser observadas durante a infusão e por, pelo menos, 90 minutos depois da dose inicial para verificar o eventual aparecimento de febre, calafrios ou outras reações relacionadas à infusão. O local de infusão deve ser monitorado cuidadosamente para verificar possível infiltração subcutânea durante a administração da droga. Se as primeiras infusões forem bem toleradas, as doses subsequentes podem ser administradas em infusões de 30 minutos e as pacientes devem ser observados durante as infusões e por, pelo menos, 30 minutos depois delas. A velocidade de infusão deve ser diminuída ou interrompida se a paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão, assim como deve ser descontinuado a administração na presença de reações à infusão potencialmente fatais.

Tem sido observado nas pacientes com câncer de mama HER-2 positivo um risco maior do que o habitual de desenvolver metástase(s) no SNC, região santuário, não alcançada pela maioria dos medicamentos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante. Se o paciente desenvolver metástase isolada no SNC durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o mesmo precisa ser interrompido e o tratamento médico apropriado (cirurgia ou radioterapia) iniciado. Se toda a lesão metastática tiver sido ressecada, proporcionando a chance de remissão em longo prazo, a quimioterapia adjuvante deve ser retomada para 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.

11.3. Acompanhamento pós-tratamento

Pacientes que realizaram o tratamento de câncer de mama localizado devem ser acompanhados por pelo menos cinco anos. O exame físico deve ser realizado a cada três a seis meses para os primeiros três anos, a cada seis a doze meses para os seguintes dois anos, e depois, anualmente. Mulheres com história pessoal de câncer de mama devem realizar mamografia de rastreamento anualmente, começando um ano após a mamografia inicial. Para as pacientes que realizaram cirurgia conservadora da mama, é necessário aguardar, pelo menos seis meses após a conclusão da radioterapia. Não é preconizado o uso de quaisquer exames como hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais para acompanhamento de rotina de um paciente assintomático sem achados específicos que sugiram recidiva da doença na anamnese ou no exame clínico.

Pacientes pré ou pós-menopáusicas em uso de tamoxifeno não se beneficiam de ecografia transvaginal ou biópsias endometriais de rotina²²¹. Já pacientes em uso de IA adjuvante estão sob risco de perda de massa óssea significativa, desta forma, a avaliação do risco de fraturas é essencial. Além disso, a densitometria óssea deve ser solicitada para todas as pacientes que apresentam pelo menos um fator de risco adicional para osteoporose e a necessidade de medicamentos para a saúde óssea deve ser decidida de acordo com a densidade mineral óssea. A reavaliação da densidade mineral óssea deve ser realizada em um período entre um e dois anos²²². Pacientes em uso de IA também apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares por isso é aconselhável monitorar presença de dislipidemia medicamentosa e risco cardiovascular²²³.

Para pacientes na perimenopausa, é muito importante considerar o monitoramento seriado dos níveis de gonadotrofina e estradiol, bem como a avaliação da paciente para o retorno da menstruação se o tratamento com IA for escolhido²⁰⁴.

12. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes destas DDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de câncer de mama devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estagiar, tratar e acompanhar s pacientes. Além da expertise que os profissionais dessas instituições possuem com o estadiamento, o tratamento e controle dos eventos

adversos, eles possuem toda a estrutura de ambulatório, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e alcance dos resultados terapêuticos esperados cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. A exceção é feita ao mesilato de imatinibe para a quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (GIST), da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo; do nilotinibe e do dasatinibe para a quimioterapia da leucemia mieloide crônica; do rituximabe para a poliquimioterapia do linfoma foliolar e do linfoma difuso de grandes células B; e dos trastuzumabe e pertuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, por meio das secretarias estaduais de saúde. Os procedimentos quimioterápicos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (“Tabela do SUS”) não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais as terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados pelo 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 de medicamento antineoplásico é do hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa

Tabela (<http://sigtab.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada para a quimioterapia de adultos com câncer de mama estão descritos no Quadro 9.

Quadro 9: Procedimentos para quimioterapia de pacientes com câncer de mama.

Código do procedimento	Descrição
Terapia sistêmica 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
03.04.08.007-1	Inibidor da osteólise (Bifosfonatos)
Terapia sistêmica 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 do carcinoma de mama em estágio III (prévia)
Terapia sistêmica adjuvante (profilática) – adulto	
03.04.05.013-0	Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio I clínico ou patológico
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)

Código do procedimento	Descrição
03.04.05.011-3	Hormonioterapia do carcinoma de mama receptorpositivo em estágio III clínico ou patológico
Radioterapia	
03.04.01.041-3	Radioterapia de mama, incluindo a irradiação de cadeia de drenagem linfática regional (axilar, supraclavicular, cadeia mamária interna)
03.04.01.052-9	Radioterapia de metástase em sistema nervoso central

Fonte: Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

13. REFERÊNCIAS

1. Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(5):1289-1296.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
3. 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(34):5381-5387.
4. Dong G, Wang D, Liang X, et al. Factors related to survival rates for breast cancer patients. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3719-3724.
5. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer.* 2003;106(3):416-422.
6. Simon SD, Bines J, Werutsky G, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast.* 2019;44:113-119.
7. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9472):1727-1741.
8. Coates AS, Hurny C, Peterson HF, et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3768-3774.
9. Ries LAG EM, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Fay MP, Feuer EJ, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/, 2003.
10. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2019;19(1):230.
11. Jiao LR, Apostolopoulos C, Jacob J, et al. Unique localization of circulating tumor cells in patients with hepatic metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6160-6165.
12. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3069-3074.

13. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014;186(3):E123-142.
14. Yee C, Alayed Y, Drost L, et al. Radiotherapy for patients with unresected locally advanced breast cancer. *Ann Palliat Med*. 2018;7(4):373-384.
15. Migowski A, Silva GA, Dias MBK, et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II-Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cadernos de Saúde Pública*. 2018;34:e00074817.
16. SBRT BSoR, Freitas NMA, Rosa AA, et al. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(9):770-777.
17. Gotzsche PC, Jorgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD001877.
18. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(15):1151-1159.
19. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ*. 2001;164(10):1439-1444.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres com idade abaixo dos 50 anos, entre 50 e 69 anos e com mais de 70 anos. 2015.
21. Saskova P, Pavlista D. [Breast self-examination. Yes or no?]. *Ceska Gynekol*. 81(6):463-469.
22. Pippin MM, Boyd R. Breast Self Examination. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
23. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1362-1389.
24. Ngan TT, Nguyen NTQ, Van Minh H, et al. Effectiveness of clinical breast examination as a 'stand-alone' screening modality: an overview of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1070.
25. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med*. 2011;12(66):445-453.
26. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:18-31.
27. Bogdanovska-Todorovska M, Petrushevska G, Janevska V, et al. Standardization and optimization of fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 assessment in breast cancer: A single center experience. *Bosn J Basic Med Sci*. 2018;18(2):132-140.
28. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-2838.

29. Huang Z, Zhou X, Tong Y, et al. Surgery for primary tumor benefits survival for breast cancer patients with bone metastases: a large cohort retrospective study. *BMC Cancer*. 2021;21(1):222.
30. Wang K, Zhu GQ, Shi Y, et al. Long-Term Survival Differences Between T1-2 Invasive Lobular Breast Cancer and Corresponding Ductal Carcinoma After Breast-Conserving Surgery: A Propensity-Scored Matched Longitudinal Cohort Study. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(1):e101-e115.
31. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-5374.
32. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, 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(5):e1000279.
33. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-750.
34. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-1281.
35. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*. 2009;7(1-2):4-13.
36. Tang G, Shak S, Paik S, 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(1):133-142.
37. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, 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(8):1168-1176.
38. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2302-2313.
39. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-99.
40. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: springer; 2017.
41. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. John Wiley & Sons, 8 edição, 2016.
42. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - MAMA: ESTADIAMENTO. Acesso: 06 de agosto de 2021. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/25.-Diretrizes-SBOC-2021---Mama-estadiamento-FINAL-2.pdf>. 2021.
43. Kim H, Han W, Moon HG, et al. The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):637-641.

44. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-2223.
45. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol.* 2007;18(7):1133-1144.
46. Balic M, Thomssen C, Wurstlein R, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2019;14(2):103-110.
47. Wockel A, Festl J, Stuber T, et al. Interdisciplinary Screening, Diagnosis, Therapy and Follow-up of Breast Cancer. Guideline of the DGGG and the DKG (S3-Level, AWMF Registry Number 032/045OL, December 2017) - Part 1 with Recommendations for the Screening, Diagnosis and Therapy of Breast Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(10):927-948.
48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-784.
49. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. 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):2087-2106.
50. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907;46(1):1-19.
51. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer.* 1981;47(1):170-175.
52. Turner L, Swindell R, Bell WG, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1981;63(4):239-243.
53. 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(16):1233-1241.
54. Kearney TJ, Morrow M. Effect of reexcision on the success of breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 1995;2(4):303-307.
55. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, et al. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(1):17-19.
56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Correa C, McGale P, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162-177.
58. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520.

59. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-1094.
60. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1098-1107.
61. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-1626.
62. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-79.
63. Hepel JT, Wazer DE. Partial Breast Irradiation Is the Preferred Standard of Care for a Majority of Women With Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2268-2272.
64. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-819.
65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
66. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-1717.
67. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, et al. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. *Semin Oncol Nurs.* 2015;31(2):146-155.
68. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer.* 2016;114(4):395-400.
69. Gray E, Marti J, Brewster DH, et al. Independent validation of the PREDICT breast cancer prognosis prediction tool in 45,789 patients using Scottish Cancer Registry data. *Br J Cancer.* 2018;119(7):808-814.
70. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer.* 2012;107(5):800-807.
71. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(5):411-417.
72. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(1):R1.
73. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
74. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-2014.

75. Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Oncologist*. 2007;12(6):631-635.
76. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2341-2349.
77. Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM, et al. Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):725-733.
78. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
79. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-1557.
80. Laws A, Garrido-Castro A, Poorvu P, et al. Utility of the 21-Gene Recurrence Score in Node-Positive Breast Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2021;35(2):77-84.
81. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2838-2847.
82. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1965-1977.
83. Sas-Korczynska B, Mitus J, Stelmach A, et al. Mucinous breast cancer - clinical characteristics and treatment results in patients treated at the Oncology Centre in Krakow between 1952 and 2002. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(2):120-123.
84. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339(14):941-946.
85. 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(5):645-651; discussion 651-643.
86. Cantin J, Scarth H, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ*. 2001;165(2):166-173.
87. Lucci A, Jr., Kelemen PR, Miller C, 3rd, et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2001;192(4):453-458.
88. 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(10):927-933.
89. Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol*. 2001;20(3):230-237.

90. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575.
91. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297-305.
92. Jara Sanchez C, Ruiz A, Martin M, et al. 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 Res Treat*. 2007;101(2):215-223.
93. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4888-4894.
94. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, et al. 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;379(9814):432-444.
95. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440-1452.
96. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1177-1183.
97. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD004421.
98. Roche 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(36):5664-5671.
99. Martin M, Rodriguez-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(11):805-814.
100. 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(24):1845-1854.
101. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):509-518.
102. Goss PE, Ingle JN, Martino S, 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):1793-1802.
103. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-1352.
104. group LH-aieBCO, Cuzick J, Ambrosine L, et al. 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*. 2007;369(9574):1711-1723.

105. Kim HJ, Noh WC, Nam SJ, et al. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: An ASTRRA study report. *Eur J Cancer*. 2021;151:190-200.
106. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3948-3958.
107. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-118.
108. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-137.
109. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-446.
110. Regan MM, Fleming GF, Walley B, et al. Adjuvant Systemic Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer: Lights and Shadows. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):862-866.
111. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2221-2231.
112. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1293-1303.
113. Guerrero A, Gavila J, Folked E, et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. *Ann Oncol*. 2013;24(3):674-679.
114. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846.
115. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):735-740.
116. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Treatment decisions and the impact of adverse events before and during extended endocrine therapy in postmenopausal early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;95:59-67.
117. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. 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. *Lancet*. 2013;381(9869):805-816.
118. Goss PE. Changing clinical practice: extending the benefits of adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Semin Oncol*. 2004;31(6 Suppl 12):15-22.

119. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016;375(3):209-219.
120. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1502-1511.
121. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1).
122. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(5):395-405.
123. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
124. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-1044.
125. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1527-1532.
126. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105 Suppl 1:33-43.
127. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2342-2349.
128. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(1):145-151.
129. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, 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.
130. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, 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):244-254.
131. Ebner F, de Gregorio N, Rempen A, et al. To clip or not to clip the breast tumor bed? A retrospective look at the geographic miss index and normal tissue index of 110 patients with breast cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2017;18(2):67-71.
132. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 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):4995-5000.
133. Petit AM, Rak J, Hung MC, 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):1523-1530.

134. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-1672.
135. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-1684.
136. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-820.
137. Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6129-6134.
138. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-384.
139. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.
140. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA*. 2004;291(16):1972-1977.
141. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1868-1875.
142. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*. 2011;22(2):128-135.
143. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, 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):3351-3357.
144. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628.
145. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-618.
146. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802-807.
147. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159.
148. Muss HB, Polley MC, Berry DA, et al. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2338-2348.

149. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13(4):e148-160.
150. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-1561.
151. Shah AD, Mehta AK, Talati N, et al. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging.* 2018;52:123-136.
152. Thomassin-Naggara I, Lalonde L, David J, et al. A plea for the biopsy marker: how, why and why not clipping after breast biopsy? *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):881-893.
153. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2017;86:59-81.
154. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007;110(11):2420-2427.
155. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5(5):283-291.
156. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J.* 2008;14(3):250-254.
157. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer.* 2018;96:17-24.
158. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer.* 2020;129:60-70.
159. Howlader N, Noone AM, al. KMe. SEER cancer statistics review, 1975–2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016., updated September 12, 2016.
160. Cardoso F, Wilking N, Bernardini R, et al. A multi-stakeholder approach in optimising patients' needs in the benefit assessment process of new metastatic breast cancer treatments. *Breast.* 2020;52:78-87.
161. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):277-289.
162. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast.* 2017;31:244-259.
163. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, 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(5):1082-1090.
164. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2743-2749.

165. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, et al. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011276.
166. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer*. 1994;74(1 Suppl):416-423.
167. Grewal AS, Freedman GM, Jones JA, et al. Hypofractionated radiation therapy for durable palliative treatment of bleeding, fungating breast cancers. *Pract Radiat Oncol*. 2019;9(2):73-76.
168. Coelho RC, Da Silva FML, Do Carmo IML, et al. Is there a role for salvage radiotherapy in locally advanced breast cancer refractory to neoadjuvant chemotherapy? *Breast*. 2017;31:192-196.
169. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2144-2149.
170. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*. 2017;22(9):1028-1038.
171. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):123.
172. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646.
173. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1360-1369.
174. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1226-1234.
175. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1919-1925.
176. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2310-2317.
177. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1285-1291.
178. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg A, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2018;41(8):1189-1204.
179. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, 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(10):1664-1670.

180. Howell A, Robertson JF, Abram P, 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(9):1605-1613.
181. Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, et al. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23(3):209-215.
182. Malorni L, Curigliano G, Minisini AM, et al. Palbociclib as single agent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TReND trial. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1748-1754.
183. Hamilton E, Cortes J, Dieras V, et al. NextMONARCH 1: Phase 2 study of abemaciclib plus tamoxifen or abemaciclib alone in HR+, HER2-advanced breast cancer. *Cancer Research*. 2019;79(4).
184. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208-217.
185. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
186. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-316.
187. De Vos FY, van Laarhoven HW, Laven JS, et al. Menopausal status and adjuvant hormonal therapy for breast cancer patients: a practical guideline. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84(2):252-260.
188. Prior JC. Clearing confusion about perimenopause. *BC Med J*. 2005;47(10):538-542.
189. Dackus G, Jozwiak K, Sonke GS, et al. Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(11):1506-1514.
190. Klar N, Adams S. RE: Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(1):165-166.
191. De Placido S, Giuliano M, Schettini F, et al. 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.
192. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-734.
193. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-530.
194. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, 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):3030-3038.

195. Shirouzu Y, Muroya D, Nakame A, et al. [Two Cases of Surgery Combined with Intraoperative Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2019;46(13):2179-2181.
196. Frich L, Hagen G, Brabrand K, et al. Local tumor progression after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: evaluation of ablative margin and three-dimensional volumetric analysis. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2007;18(9):1134-1140.
197. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-2743.
198. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD006242.
199. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. *Cancer*. 2019;125(22):3974-3984.
200. Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, et al. 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;31(16):1947-1953.
201. 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*. 2008;26(34):5544-5552.
202. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-1791.
203. 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*. 2014;15(7):689-699.
204. Botrel TE, Paladini L, Clark OA. 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. *Core Evid*. 2013;8:69-78.
205. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621.
206. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. 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;30(21):2585-2592.
207. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A Phase II Trial of Neratinib and Capecitabine for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2019;37(13):1081-1089.
208. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-3149.

209. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637.
210. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121.
211. Robson M IS, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1700.
212. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763.
213. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-1663.
214. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):83.
215. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, et al. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(10):642-652.
216. Figueras J, Lladó L. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time" approach. *Cancer*. 2003;98(10):2303-2304; author reply 2304-2305.
217. Martin M, Esteva FJ, Alba E, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009;14(1):1-11.
218. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(4):CD006243.
219. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422-3428.
220. Curigliano G, de Azambuja E, Lenihan D, et al. Prevention, Monitoring, and Management of Cardiac Dysfunction in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2019;24(11):e1034-e1043.
221. Committee on Practice B-G. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):666-682.
222. Shapiro CL. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
223. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ*. 2018;363:k3845.
224. Stella M, Percivale A, Pasqualini M, et al. Radiofrequency-assisted liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(6):797-801.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ABEMACICLIBE, PALBOCICLIBE E SUCCINATO DE RIBOCICLIBE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **Abemaciclibe, Palbociclibe e Succinato de Ribociclibe** indicados para o tratamento de **mulheres adultas em pré, peri ou pós-menopausa com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-**. Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Aumento da expectativa de vida;
- Melhora da qualidade de vida;
- Melhor controle dos sintomas;
- Redução do tamanho do tumor;
- Melhora a adesão ao tratamento (via oral);

Fui também informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- os riscos na gravidez e na amamentação ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos;
- **efeitos adversos de abemaciclibe em combinação com um inibidor de aromatase como terapia endócrina inicial:** superior a 10%: diarreia, náusea, vômito, infecções, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, alopecia, erupção cutânea, diminuição do apetite, aumento da alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase; inferior a 10%: disgeusia, pele seca, linfopenia, aumento da lacrimação, doença pulmonar intersticial/pneumonite e eventos tromboembólicos venosos. **Abemaciclibe em combinação com fulvestranto em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina:** superior a 10%: diarreia, náusea, vômito, infecções, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, fadiga, diminuição do apetite, alopecia, prurido, erupção cutânea, disgeusia, tontura, aumento da alanina aminotransferase, aumento de aspartato aminotransferase, fraqueza muscular; inferior a 10%: pele seca, linfopenia, aumento da lacrimação, eventos tromboembólicos venosos e doença pulmonar intersticial/pneumonite. **Abemaciclibe como agente único em mulheres com progressão da doença após a terapia endócrina e que receberam 1 ou 2 regimes quimioterápicos anteriores para doença metastática:** superior a 10%: diarreia, náusea, vômito, boca seca, estomatite, fadiga, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, diminuição do apetite, disgeusia, alopecia; inferior a 10%: linfopenia e doença pulmonar intersticial/pneumonite.
- **efeitos adversos de palbociclibe:** muito comuns: infecções, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, diminuição do apetite, estomatite, náusea, diarreia, vômitos, rash, alopecia, fadiga, astenia, pirexia; comuns: neutropenia febril, disgeusia, visão turva, aumento do lacrimejamento, olhos secos, epistaxe, pneumonite, pele seca, aspartato aminotransferase elevadas, alanina aminotransferase elevados.

- **efeitos adversos de succinato de ribociclib:** muito comuns: infecções, neutropenia, leucopenia, anemia, diminuição do apetite, cefaleia, tontura, dispneia, tosse, náusea, diarreia, vômito, constipação, estomatite, dor abdominal, alopecia, erupção cutânea, prurido, dor nas costas, cansaço, edema periférico, astenia, pirexia, aumento de ALT, aumento de AST e aumento de bilirrubina sanguínea; comuns: linfopenia, trombocitopenia, neutropenia febril, hipocalcemia, hipocalemia, hipofosfatemia, vertigem, aumento lacrimeira, olhos secos, síncope, disgeusia, dispepsia, eritema, pele seca, vitiligo, boca seca, dor orofaríngea, aumento da creatinina sanguínea e prolongamento do QT em eletrocardiogramas.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () Abemaciclib
() Palbociclib
() Succinato de ribociclib

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade da Diretriz

A atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Carcinoma de Mama iniciou-se com a reunião presencial para delimitação do escopo. O objetivo desta reunião foi a discussão da atualização do referido PCDT.

A reunião presencial teve a participação de 10 membros do Grupo Elaborador, sendo cinco especialistas e cinco metodologistas, além de representantes de sociedades médicas e de pacientes e do Comitê Gestor. Os presentes assinaram termos de confidencialidade, sigilo, declaração de conflito de interesses, além da lista de presença. A dinâmica da reunião foi conduzida com base na DDT vigente (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 5, de 18 de abril de 2019) e na estrutura definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

A relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais, revisões sistemáticas e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos nas DDT vigentes. Para cada uma das seções definidas, qualquer incerteza clínica ou tecnologias que não estão incorporadas no SUS foram objetos de formulação de questão de pesquisa estruturada (**Figura A**). Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

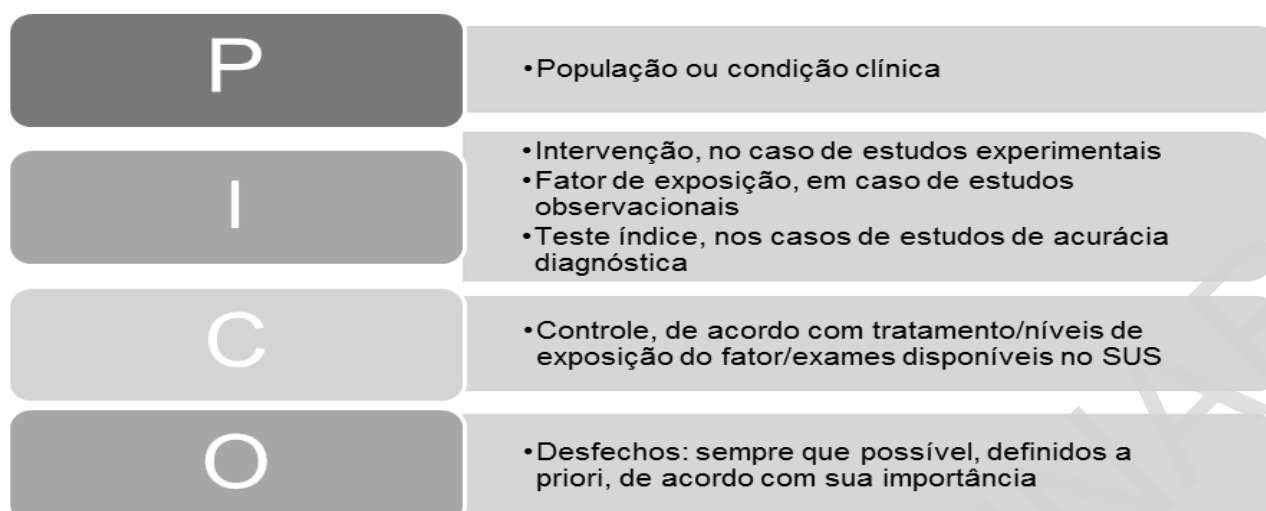


Figura A. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO.

Ao final dessa dinâmica, três questões de pesquisa foram definidas para as presentes DDT (**Quadro A.**).

Quadro A. Perguntas de pesquisa levantadas em reunião de escopo.

Número	Descrição	Seção
1	Qual a efetividade, segurança e custo efetividade da mamotomia como biopsia percutânea para mulheres com câncer de mama e indicação de biópsia por estereotaxia, comparado com biópsia cirúrgica?	Diagnóstico
2	Qual a necessidade de avaliação do teste genômico Oncotype para estadiamento e classificação de risco comparado com o estadiamento tradicional (TNM) em mulheres com câncer de mama HR+ e HER-2 -, axila negativa para a redução da necessidade de quimioterapia?	Estadiamento
3	Qual a efetividade, segurança e custo efetividade dos inibidores de ciclina 4 e 6 (CDK4 /6) + letrozol ou fulvestranto, TMX e goserelina comparado com letrozol ou fulvestranto, TMX e goserelina em pacientes com câncer de mama metastático com RH+ e HER-2 negativo?	Tratamento

As perguntas de pesquisa 1, relacionada ao diagnóstico da doença, não foi desenvolvida. Já a pergunta de pesquisa 2, relacionada ao estadiamento da doença, foi encerrada em reavaliação após reunião de escopo. Assim, a pergunta de pesquisa 3, relacionada ao tratamento da doença, foi desenvolvida e os detalhes metodológicos e resultados encontrados estão apresentados a seguir.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Todos os presentes do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde, como parte dos resultados.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização das DDT do Carcinoma de Mama foi apresentada na 101ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). As DDT foram aprovadas para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 111ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento destas DDT seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde²²⁴. Também foram consideradas as evidências presentes no Relatório de Recomendação nº 678/2021, que recomendou a incorporação da classe inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Pergunta de pesquisa

Qual a eficácia e segurança do abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER2- comparados a exemestano, letrozol, anastrozol ou fulvestranto?

O acrônimo PICO está detalhado no **Quadro C**.

Quadro C. Acrônimo PICOS

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER2- em qualquer período menopausal
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Abemaciclibe Ribociclibe Palbociclibe

C	Comparador (comparator)	Exemestano Letrozol Anastrozol Fulvestranto
O	Desfecho (outcome)	Desfechos primários Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Taxa de resposta Desfechos secundários Segurança
S	Tipo de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado

Busca em bases de dados

Além das buscas nas bases de dados, foi realizada uma busca manual das referências dos artigos incluídos. As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados. As estratégias de busca estão descritas nos **Quadros D e F**.

Quadro D. Busca de dados no MEDLINE/PubMed.

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1		419.638
#2	"breast"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract]	316.310
#3		4.757
#4	"breast"[Title/Abstract] AND "carcinoma"[Title/Abstract]	61.147
#5		103.664
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	424.764
#7		17.498
#8	"cyclin dependent kinase 6"[MeSH Terms] OR "cyclin dependent kinase 6"[Title/Abstract]	1.510
#9		4.119
#10	"fulvestrant"[MeSH Terms] OR "fulvestrant"[Title/Abstract]	3.172
#11		2.244
#12	"letrozole"[MeSH Terms] OR "letrozole"[Title/Abstract]	3.366
#13		1.503
#14	"aromatase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR "aromatase inhibitors"[Title/Abstract]	11.820

Busca	Estratégia de busca	Registros
#15		1.018
#16	"ribociclib"[Supplementary Concept] OR "ribociclib"[Title/Abstract]	384
#17		314
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	35.494
#19		516.434
#20	"controlled clinical trial"[Publication Type]	605.464
#21	"randomized"[Title/Abstract]	537.825
#22	"clinical trials"[Title/Abstract]	256.829
#23	"clinical trial"[Title/Abstract]	152.054
#24	"randomly"[Title/Abstract]	343.619
#25	"trial"[Title/Abstract]	618.391
#26	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1.592.150
#27	#6 AND #18 AND #26	2.796

Busca realizada em 20 de outubro de 2020.

Quadro F. Busca de dados no Embase.

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1		22,166
#2	'breast tumor'/de OR 'breast tumor':ti,ab,kw	108.363
#3		510.290
#4	'breast carcinoma'/de OR 'breast carcinoma':ti,ab,kw	83.163
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	604.390
#6	'cyclin dependent kinase'/de OR 'cyclin dependent kinase':ti,ab,kw	11.044
#7		5.988
#8	'cyclin dependent kinase 4'/de OR 'cyclin dependent kinase 4':ti,ab,kw	11.210
#9		9.389
#10	'anastrozole'/de OR 'anastrozole':ti,ab,kw	3.161
#11	'Letrozole'/de OR 'letrozole':ti,ab,kw	12.624
#12	'exemestane'/de OR 'exemestane':ti,ab,kw	6.482
#13	'aromatase inhibitor'/de OR 'aromatase inhibitor':ti,ab,kw	17.033
#14	'palbociclib'/de OR 'palbociclib':ti,ab,kw	3.797
#15	'ribociclib'/de OR 'ribociclib':ti,ab,kw	1.396
#16	'abemaciclib'/de OR 'abemaciclib':ti,ab,kw	1.140
#17		58.289
#18	'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'	188.217
#19		195.721
#20	'randomized':ti,ab,kw	777.645
#21	'clinical trial':ti,ab,kw	228.814
#22	randomly:ti,ab,kw	454.121
#23	'trial':ab,ti	901,599
#24	(double:ab,ti OR single:ab,ti OR doubly:ab,ti OR singly:ab,ti) AND adj:ab,ti AND (blind:ab,ti OR blinded:ab,ti OR blindly:ab,ti)	46

#25		1,750,305
#26	#5 AND #17 AND #25	6.123
#27		3.850

Busca realizada em 20 de outubro de 2020.

Seleção das evidências e extração dos dados

A seleção das evidências foi realizada por um metodologista, mediante aplicação dos critérios de elegibilidade. Em situações de dúvida, um segundo metodologista seria consultado. A seleção sumária dos estudos incluídos encontra-se na **Figura B**. Os estudos excluídos tiveram suas razões de exclusão relatadas, mas não referenciadas, por conta da extensão do documento e estão apresentados no **Quadro G**.

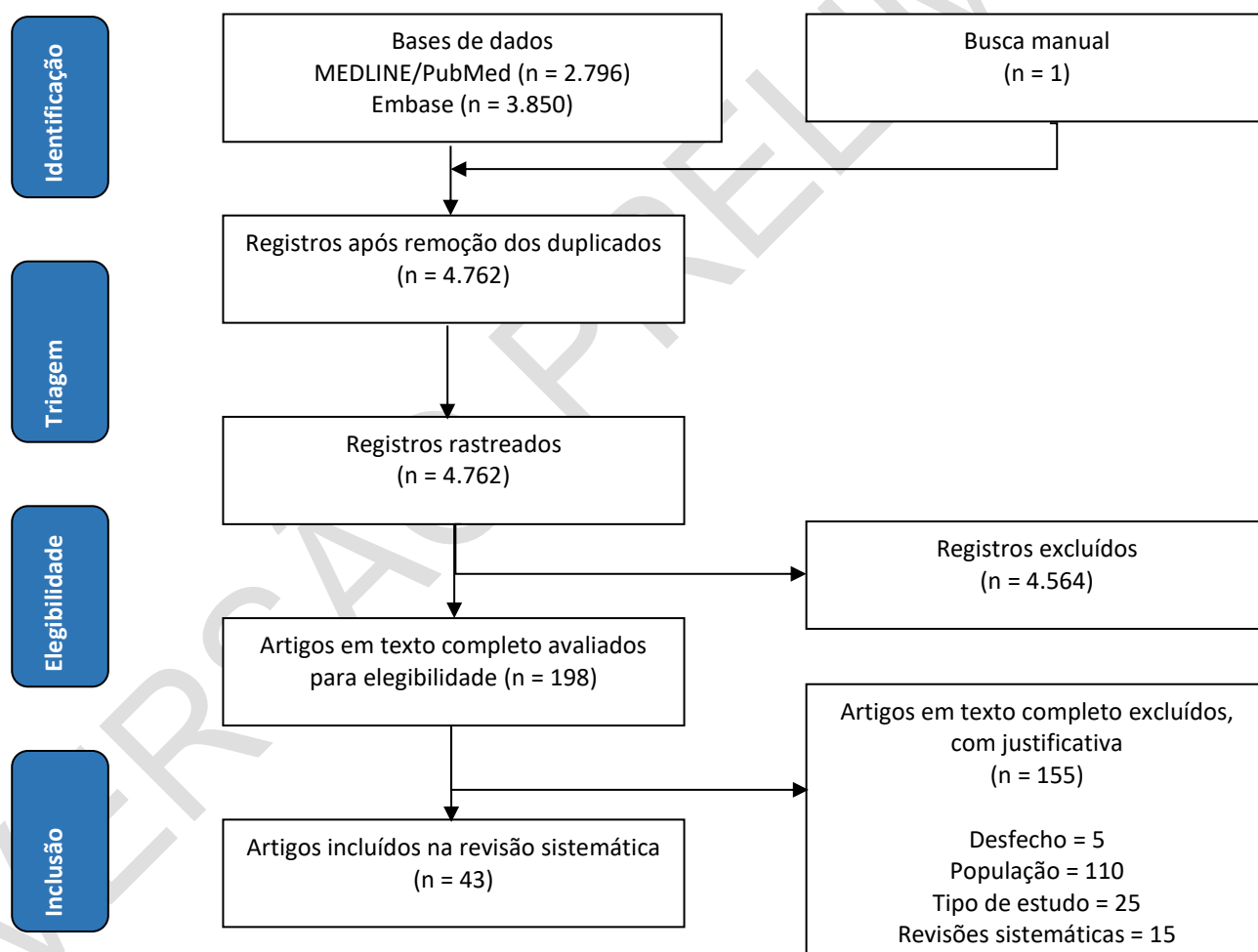


Figura B. Processo de seleção de estudos

Quadro G. Estudos excluídos durante a leitura de texto completo

Autor	Título	Motivo exclusão
Aihara et al, 2010	Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study	população – pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Al-Mubarak et al, 2013	Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis	população - não foi apresentado ER ou HER2
André et al, 2018	Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Results of the phase III SOLAR-1 trial	população - foram incluídos homens
Arnedos et al, 2018	Modulation of Rb phosphorylation and antiproliferative response to palbociclib: the preoperative-palbociclib (POP) randomized clinical trial	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Ayyagari et al, 2018	Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Bachelot et al, 2014	Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis.	População - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Bajetta et al, 1999	Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients	população - pacientes com ER- ou +
Bardia et al, 2020	Phase 1b Dose Escalation/Expansion Trial of Ribociclib in Combination With Everolimus and Exemestane in Postmenopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer	Desfecho - escalação de dose
Barnadas et al, 2009	Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. British journal of cancer.	População - pacientes com HER2+ ou -
Baselga et al, 2009	Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Bergh et al, 2012	FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Bonneterré et al, 2000	Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study	população - pacientes com ER- ou +
Botrel et al, 2013	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	população - pacientes com HER2+
Bui et al, 2019	Real-World Effectiveness of Palbociclib Versus Clinical Trial Results in Patients with Advanced/Metastatic Breast Cancer That Progressed on Previous Endocrine Therapy	tipo de estudo – retrospectivo
Buzdar et al, 1997	A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma.	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Buzdar et al, 2001	Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate	população - pacientes com HER2+ ou -
Carlson et al, 2012	A randomized trial of combination anastrozole plus gefitinib and of combination fulvestrant plus gefitinib in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Cataliotti et al, 2006	Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial.	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +

Autor	Título	Motivo exclusão
Chanchan et al, 2018	The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Chia et al, 2008	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 EFACT	população - não foi apresentado HER2
Chirila et al, 2017	Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Ciruelos et al, 2020	Palbociclib and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Results from the Phase II SOLTI-1303 PATRICIA Trial	população - pacientes com ER- e HER2+
Clemons et al, 2014	Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study.	população - pacientes com ER- e HER2+
Colleoni et al, 2011	Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study	população - pacientes com HER2+ ou -
Cope et al, 2013	Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Cope et al, 2014	A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer.	população - pacientes com ER- ou +
Corona et al, 2019	Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: A literature-based meta-analysis of randomized trials	população - não foi apresentado ER ou HER2
Cottu et al, 2018	Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer	população - câncer não metastático
Cristofani et al, 2010	Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
D'Avanzo et al, 2019	CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in ER positive metastatic breast cancer (MBC): Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	tipo estudo - apresentação de resumo
Decker et al, 2018	Anti-hormonal maintenance treatment with or without the CDK4/6 inhibitor ribociclib after first line chemotherapy in hormone receptor positive/HER2 negative metastatic breast cancer: A phase II trial (AMICA) GBG 97	tipo de estudo - protocolo de pesquisa
Dhakal et al, 2018	Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment	tipo de estudo - retrospectivo
Di Leo et al, 2010	Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer	população - não foi apresentado HER2
Di Leo et al, 2014	Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial	população - não foi apresentado HER2
Di Leo et al, 2018	First-line vs second line fulvestrant for hormone receptor-positive advanced breast cancer: A post-hoc analysis of the CONFIRM study	população - não foi apresentado HER2
Dickler et al, 2001	The MORE trial: Multiple outcomes for raloxifene evaluation: Breast cancer as a secondary end point: Implications for prevention	população - pacientes com ER- ou +
Dickler et al, 2016	Phase III Trial Evaluating Letrozole as First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance)	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -

Autor	Título	Motivo exclusão
Dixon et al, 2000	The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study	população - não foi apresentado HER2
Dowsett et al, 2010	Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen	população - pacientes com HER2+ ou -
Eiermann et al, 2011	Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial	população - pacientes com ER- ou +
Eisen et al, 2008	Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review	População - ER desconhecido ou + / HER2 não identificado
Ellis et al, 2007	Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial	população - pacientes com HER2+ ou -
Ellis et al, 2009	Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial.	população - pacientes com HER2+ ou -
Ellis et al, 2015	Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study	população - não foi apresentado HER2
Ellis et al, 2016	FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer	população - não foi apresentado HER2
Falandry et al, 2009	Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a double-blind phase III GINECO study	população - pacientes com HER2+ ou -
Falkson et al, 1996	A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou +
Fasching et al, 2014	FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Finn et al, 2020	Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naïve Metastatic Breast Cancer	Desfecho - avaliação biomarcadores
Finn et al, 2020	Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials	tipo de estudo - análise agrupada de 2 ECR
Fontein et al, 2013	Specific adverse events predict survival benefit in patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: an international tamoxifen exemestane adjuvant multinational trial analysis	população - não foi apresentado HER2
Fontein et al, 2017	Specific adverse events are associated with response to exemestane therapy in postmenopausal breast cancer patients: Results from the TEAMIIA study (BOOG2006-04)	população - não foi apresentado HER2
Fountzilas et al, 2004	Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group	população - pacientes com ER- ou +
Garnett et al, 2013	Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology	população - não foi apresentado HER2
Gelmon et al, 2020	Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer	tipo de estudo - análise agrupada de 2 ECR
Generali et al, 2015	A network meta-analysis of everolimus plus exemestane versus chemotherapy in the first- and second-line treatment of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +

Autor	Título	Motivo exclusão
Gines Rubio et al, 2007	[A meta-analysis of the effectiveness of aromatase inhibitors as adjuvant treatment for postmenopausal patients with breast cancer]	população - pacientes com ER- ou +
Goss et al, 2013	Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole.	população - pacientes com HER2+ ou -
Guo et al, 2019	safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials.	população - não foi apresentado ER ou HER2
Ham et al, 2020	Palbociclib use with grade 3 neutropenia in hormone receptor-positive metastatic breast cancer	tipo de estudo – retrospectivo
Heinzl, 2019	PALOMA-3 trial in advanced breast cancer: Palbociclib does not significantly prolong overall survival	tipo de estudo – editorial
Hortobagyi et al, 2018	Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Im et al, 2019	Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-2
Ingle et al, 1997	A randomized Phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma.	população - pacientes com ER- ou +
Iwata et al, 2017	PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients.	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-3
Jancin et al, 2010	CONFIRM trial: Fulvestrant 500 mg better than standard dosing	população - não foi apresentado HER2
Janni et al, 2016	Randomised phase III trial of FEC120 vs EC-docetaxel in patients with high-risk node-positive primary breast cancer: final survival analysis of the ADEBAR study	população - pacientes com HER2+ ou -
Jeselson et al, 2016	TransCONFIRM: Identification of a Genetic Signature of Response to Fulvestrant in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer	população - não foi apresentado HER2
Johnston et al, 2008	A phase II, randomized, blinded study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer after antiestrogen therapy	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Johnston et al, 2019	Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial	população - câncer não metastático
Jones et al, 1999	Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group	população - pacientes com ER- ou +
Jordan, 2012	Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250mg With Fulvestrant 500mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer	população - não foi apresentado HER2
Kaufman et al, 2009	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	população - pacientes com HER2+
Kelly et al, 2010	Aromatase inhibitors alone or in sequence with tamoxifen - clinical evaluation of the BIG 1-98 trial	população - pacientes com HER2+ ou -

Autor	Título	Motivo exclusão
Llombart-Cussac et al, 2012	Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial	população - não foi apresentado HER2
Malorni et al, 2014	Efficacy of Fulvestrant According to Duration and Type of Adjuvant Endocrine Treatment, in Metastatic Breast Cancer Patients Enrolled in the Confirm Trial	população - não foi apresentado HER2
Massarweh et al, 2014	A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure	população - pacientes com HER2+ ou -
Masuda et al, 2012	Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial	população - câncer não metastático
Masuda et al, 2019	Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients.	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-3
Maung et al, 2001	Randomized Phase II Trial Comparing Exemestane to Tamoxifen for First-Line Hormonal Therapy of Postmenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer	população - não foi apresentado HER2
Mauriac et al, 2009	Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFACT trial	população - não foi apresentado HER2
Mayer et al, 2019	A Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Letrozole Plus Alpelisib for Hormone ReceptorPositive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer (NEO-ORB)	população - câncer não metastático
Mehta et al, 2012	Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Mehta et al, 2019	Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer.	população - não foi apresentado HER2
Migliaccio et al, 2014	Prognostic Role of Luminal Subtype in Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Fulvestrant in the Confirm Trial	população - não foi apresentado HER2
Mlineritsch et al, 2008	Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive postmenopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17)	população - pacientes com HER2+ ou -
Monnier et al, 2006	The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98	população - pacientes com HER2+ ou -
Mouridsen et al, 2004	Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Mouridsen et al, 2007	Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast cancer research and treatment	população - não foi apresentado HER2
Mrozek et al, 2012	Phase II trial of exemestane in combination with fulvestrant in postmenopausal women with advanced, hormone-responsive breast cancer. Clin Breast Cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Mukai et al, 2019	Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients.	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-2
Noguchi et al, 2018	Progression-free survival results in postmenopausal Asian women: subgroup analysis from a phase III randomized trial of fulvestrant 500 mg vs anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON)	população - não foi apresentado HER2
O'Leary et al, 2018	The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial	Desfecho - avaliação genética

Autor	Título	Motivo exclusão
Osborne et al, 2011	Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study.	população - pacientes com HER2+ ou -
O'Shaughnessy et al, 2018	Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Paridaens et al, 2003	Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou +
Paridaens et al, 2008	Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group	população - pacientes com ER- ou +
Paul et al, 2019	Randomized phase-II evaluation of letrozole plus dasatinib in hormone receptor positive metastatic breast cancer patients	tipo de estudo - não comparativo
Paul Goss ET AL, 2007	Phase III, Double-Blind, Controlled Trial of Atamestane Plus Toremifene Compared With Letrozole in Postmenopausal Women With Advanced Receptor-Positive Breast Cancer	população - não foi apresentado HER2
Perrone et al, 2019	Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOS phase 3 randomised trial	população - câncer não metastático
Prat et al, 2020	Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial	população - câncer não metastático
Regan et al, 2011	Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up	população - pacientes com HER2+ ou -
Robertson ET AL, 2009	Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Robertson et al, 2016	Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial	população - não foi apresentado HER2
Robertson et al, 2018	Health-related quality of life from the FALCON phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer	população - não foi apresentado HER2
Rossi et al, 2018	Managing advanced HR-positive, HER2-negative breast cancer with CDK4/6 inhibitors in post-menopausal patients: is there a best sequence?	tipo de estudo - revisão de literatura
Rossi et al, 2019	Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials	população - pacientes com HER2+ ou -
Royce et al, 2016	BOLERO-4: Phase 2 trial of first-line everolimus (EVE) plus letrozole (LET) in estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC)	tipo de estudo - abstract
Royce et al, 2016	Breast Cancer Management with Melanie E Royce: BOLERO-4 Phase II trial of first-line everolimus plus letrozole in ER+, HER2- advanced breast cancer	tipo de estudo - editorial
Rugo et al, 2017	A randomized phase II trial of ridaforolimus, dalotuzumab, and exemestane compared with ridaforolimus and exemestane in patients with advanced breast cancer	população - não foi apresentado ER
Rugo ET AL, 2018	Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies	tipo de estudo - análise agrupada de 3 ECR

Autor	Título	Motivo exclusão
Rugo et al, 2020	Predictors of efficacy in patients (pts) with hormone receptor–positive/ human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (HR+/HER2– ABC): Subgroup analyses of PALOMA-3	tipo de estudo – abstract
Rugo et al, 2020	Real-world survival outcomes of heavily pretreated patients with refractory HR+, HER2-metastatic breast cancer receiving single-agent chemotherapy-a comparison with MONARCH 1	tipo de estudo – retrospectivo
Ruhstaller et al, 2019	Adjuvant letrozole and tamoxifen alone or sequentially for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Long-term follow-up of the BIG 1-98 trial	população - pacientes com ER+ e câncer não metastático
Saura et al, 2019	Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	população - câncer não metastático
Schiff et al, 2018	Is ctDNA the Road Map to the Landscape of the Clonal Mutational Evolution in Drug Resistance? Lessons from the PALOMA-3 Study and Implications for Precision Medicine	tipo de estudo - opinião de especialistas
Shah et al, 2020	Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer in Young Women: Emerging Data in the Era of Molecularly Targeted Agents	tipo de estudo - revisão de literatura
Sobhani et al, 2019	Updates on the CDK4/6 Inhibitory Strategy and Combinations in Breast Cancer	tipo de estudo - revisão de literatura
Sonke et al, 2018	Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Spazzapan et al, 2017	Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC)	tipo de estudo – abstract
Tanguy et al, 2018	Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer	tipo de estudo - modelagem de sobrevida
Thomas et al, 2007	Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Thurlimann et al, 1996	First-line fadrozole HCl (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomised trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88	população - pacientes com ER- ou +
Tolaney et al, 2020	Phase Ib Study of Ribociclib plus Fulvestrant and Ribociclib plus Fulvestrant plus PI3K Inhibitor (Alpelisib or Buparlisib) for HR(+) Advanced Breast Cancer	Desfecho - escalação de dose
Tolaney et al, 2020	Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, open-label, phase 2 trial	população - pacientes com HER2+
Tominaga et al, 2003	Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Tremblay et al, 2018	Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer	tipo de estudo - análise agrupada de 3 ECR
Turner et al, 2018	Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases	tipo de estudo - análise agrupada de 2 ECR

Autor	Título	Motivo exclusão
Turner et al, 2019	Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer	Desfecho - avaliação genética
Villanueva et al, 2013	Phase II study assessing lapatinib added to letrozole in patients with progressive disease under aromatase inhibitor in metastatic breast cancer-Study BES 06	população - pacientes com HER2+
Vorobiof et al, 1999	A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Wolff et al, 2013	Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Wu et al, 2017	Neoadjuvant everolimus plus letrozole versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for ER-positive, HER2-negative breast cancer: study protocol for a randomized pilot trial	tipo de estudo - protocolo de pesquisa
xu et al, 2011	Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial	população - não foi apresentado HER2
Yam et al, 2019	Efficacy and safety of the combination of metformin, everolimus and exemestane in overweight and obese postmenopausal patients with metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a phase II study	tipo de estudo - braço único
Yardley et al, 2013	Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor	população - não foi apresentado HER2
Yardley et al, 2015	Paclitaxel, bevacizumab, and everolimus/placebo as first-line treatment for patients with metastatic HER2-negative breast cancer: a randomized placebo-controlled phase II trial of the Sarah Cannon Research Institute	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Yardley et al, 2019	Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Yardley et al, 2019	MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings	tipo de estudo - revisão de literatura
Zhang et al, 2016	Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China.	população - não foi apresentado HER2
Revisões sistemáticas excluídas		
Bottcher et al, 2019	Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Brandao et al, 2020	Endocrine therapy-based treatments in hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Deng et al, 2018	CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR(+)/HER2(-) Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Desnoyers et al, 2020	Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.



Autor	Título	Motivo exclusão
Ding et al, 2018	The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Giuliano et al, 2019	Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Han et al, 2020	Comparative efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Patterson-Lomba et al, 2019	Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Piezzo et al, 2020	Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Ramos-Esquivel et al, 2020	Cyclindependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptorpositive breast cancer patients: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Schettini et al, 2020	Overall survival of CDK4/6-inhibitors-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Shimoi et al, 2020	First-line endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Shohdy et al, 2017	Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Wilson et al, 2017	Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Zheng et al, 2020	Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.

Descrição dos estudos e resultados

Foram incluídas 43 referências de ECR, fase II ou III, provenientes de 13 de estudos, elencados no **Quadro H**. A população total inicial foi de 5.812 participantes do sexo feminino. As características basais dos participantes de cada estudo podem ser vistas no **Quadro I**. Com o corpo das evidências identificado, procedeu-se à extração dos dados quantitativos dos estudos. Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel® por um único revisor.

Quadro H. Relação entre estudos e artigos incluídos.

Estudo	Artigos
PALOMA 1	Finn et al, 2020 ²³⁹
	Finn et al, 2016 ²⁴⁰
	Finn et al, 2015 ²⁴¹
	Bell et al, 2016 ²⁴²
Next MONARCH 1	Hamilton et al, 2019 ¹⁹⁷
	Hamilton et al, 2020 ²⁴³
MONALEESA 2	Hortobagyi et al, 2018 ²⁴⁴
	Hortobagyi et al, 2016 ²⁴⁵
	Janni et al, 2018 ²⁴⁶
	Verma et al, 2018 ²⁴⁷
neoMONARCH	Hurvitz et al, 2020 ²⁴⁸
MONALEESA 7	Im et al, 2019 ²⁰⁰
	Harbeck et al, 2020 ²⁴⁹
	Tripathy et al, 2018 ²⁵⁰
MONARCH 3	Johnston et al, 2019 ²⁵¹
	Goetz et al, 2020 ²⁵²
	Goetz et al, 2017 ¹⁸⁵
TREnd	Malorni et al, 2018 ¹⁹⁶
	Rossi et al, 2019 ²⁵³
	McCartney et al, 2020 ²⁵⁴
Sem nome	Park et al, 2019 ²⁵⁵
PALOMA 2	Rugo et al, 2020 ²⁵⁶
	Rugo et al, 2019 ²⁵⁷
	Rugo et al, 2018 ²⁵⁸
	Finn et al, 2016 ²⁵⁹
	Durairaj et al, 2018 ²⁶⁰
	Dieras et al, 2019 ²⁶¹
MONALEESA 3	Slamon et al, 2020 ²⁶²
	Slamon et al, 2018 ²⁶³
	Fasching et al, 2020 ²⁶⁴
MONARCH 2	Sledge et al, 2019 ²⁶⁵
	Sledge et al, 2017 ²⁶⁶
	Kaufman et al, 2020 ²⁶⁷
PALOMA 3	Turner et al, 2018 ²⁶⁸
	Cristofanilli et al, 2018 ²⁶⁹
	Cristofanilli et al, 2016 ²⁷⁰

Estudo	Artigos
	Harbeck et al, 2016 ²⁷¹
	Loibl et al, 2017 ¹⁸³
	Turner et al, 2015 ²⁷²
	Verma et al, 2016 ²⁷³
MONARCH plus	Zhang et al, 2020 ²⁷⁴

VERSÃO PRELIMINAR

Quadro I. Característica dos estudos incluídos.

Referência	Registro <i>clinical trials</i>		Estudo	Estado menopausal	Comparadores	Resultados
Finn et al, 2020²³⁹	NCT 00721 409	PALO MA 1	Pós menopausa	1ª linha	Palbociclibe + letrozol Letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a letrozol apresentaram uma SLP de 20,2 meses e com letrozol foi de 10,2 meses. Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado ao letrozol apresentaram uma SG de 37,5 meses e o letrozol foi de 33,3 meses.
Hamilton et al, 2019¹⁹⁷	NCT 02747 004	Next MONA RCH 1	Pós menopausa	2ª linha	Abemaciclibe + Tamoxifeno Abemaciclibe Abemaciclibe + Loperamida	Os pacientes que realizaram tratamento abemaciclibe em monoterapia apresentaram uma SLP 6,48 meses, com abemaciclibe associado a loperamida foi 7,43 meses e com abemaciclibe associado a tamoxifeno foi 9,07 meses. Os pacientes que realizaram tratamento abemaciclibe apresentaram uma SG 20,8 meses, com abemaciclibe associado à loperamida foi 17 meses e com abemaciclibe associado a tamoxifeno foi 24,2 meses.
Hortobagyi et al, 2018¹⁸⁴	NCT 01958 021	MONA LEESA 2	Pós menopausa	1ª linha	Ribociclibe + letrozol Letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a letrozol apresentaram uma SLP de 25,3 meses e com letrozol foi de 16 meses. Os pacientes que realizaram tratamento com letrozol apresentaram uma SG de 33 meses e o ribociclibe associado ao letrozol não foi estimado.
Im et al, 2019²⁰⁰	NCT 02278 120	MONA LEESA 7	Pré ou peri menopausa	1ª ou 2ª linha	Ribociclibe + (letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno) + goserelina (letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno) + goserelina	Os pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a goserelina e letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno apresentaram uma SLP de 23,8 meses e com goserelina associado a letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno foi de 13 meses.
Johnston et al, 2019²⁵¹	NCT02 24662 1	MONA RCH 3	Pós menopausa	1ª linha	Abemaciclibe + anastrozol ou letrozol Anastrozol + letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram uma SLP 28,18 meses e com anastrozol ou letrozol foi de 14,73 meses.
Malorni et al, 2018¹⁹⁶	NCT 02549 430	TREnd	Pós menopausa	2ª linha	Palbociclibe Palbociclibe + (Anastrozol ou Letrozol ou Exemestano ou Fulvestranto)	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe apresentaram uma SLP de 6,5 meses e com palbociclibe associado a anastrozol ou letrozol ou exemestano ou fulvestranto foi de 10,8 meses.
Park et al, 2019²⁵⁵	NCT 02592 746	Sem nome	Pré menopausa	2ª linha	Palbociclibe + Exemestano Capecitabina	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a exemestano apresentaram SLP de 20,1 meses e com capecitabina foi de 14,4 meses.
Finn et al, 2016²⁵⁹	NCT 01740 427	PALO MA 2	Pós menopausa	1ª linha	Palbociclibe + letrozol Letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a letrozol apresentaram uma SLP de 24,8 meses e com letrozol foi de 14,5 meses.

Referência	Registro <i>clinical trials</i>		Estudo	Estado menopausal	Comparadores	Resultados
Slamon et al, 2020²⁶²	NCT 02422 615	MONA LEESA3	Pós menopausa	1ª ou 2ª linha	Ribociclibe + fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP de 20,5 meses e com fulvestranto foi de 12,8 meses.
Sledge et al, 2019²⁶⁵	NCT 02107 703	MONA RCH 2	Pré, peri e pós menopausa	1ª ou 2ª linha	Abemaciclibe + fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP média de 16,4 meses e com fulvestranto em monoterapia foi de 9,3 meses.
Turner et al, 2015²⁶⁸	NCT 01942 135	PALO MA 3	Pré, peri e pós menopausa	2ª linha	Palbociclibe + Fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP de 9,2 meses e com fulvestranto foi de 3,8 meses. Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SG de 34,9 meses e com fulvestranto foi de 28,0 meses
Zhang et al, 2020²⁷⁴	NCT 02763 566	MONA RCH plus	Pós menopausa	1ª ou 2ª linha	Abemaciclibe + inibidor de aromatase (IA) IA Abemaciclibe + Fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram SLP não estimada; com anastrozol ou letrozol foi de 14,73 meses, com abemaciclibe associado a fulvestranto foi de 11,47 meses e com fulvestranto foi de 5,59 meses.



Os resultados de efetividade foram sumarizados e apresentados a seguir. Os estudos incluídos avaliaram os seguintes medicamentos: abemaciclibe, anastrozol, capecitabina, exemestano, fulvestranto, letrozol, loperamida, palbociclibe, ribociclibe e tamoxifeno. A apresentação dos resultados dos estudos foi realizada de forma descritiva e por meio dos resultados de *Network Meta-analysis* (NMA).

- **Sobrevida livre de progressão**

- Pacientes em pós-menopausa e em primeira linha de tratamento: o abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 13,450 (Intervalo de Confiança [IC] 95%: 10,028 – 16,872) meses quando comparado ao letrozol; palbociclibe associado ao letrozol possui uma diferença média superior de 10,223 (IC 95%: 6,536 – 13,911) meses quando comparado ao letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui uma diferença média superior de 9,300 (IC 95%: 5,152 – 13,448) meses quando comparado ao letrozol.

- Pacientes em pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 7,100 (IC 95%: 4,097 – 10,103) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; palbociclibe associado ao fulvestranto possui uma diferença média superior de 5,400 (IC 95%: 3,880 – 6,920) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; não foram observadas diferenças entre os grupos abemaciclibe associado a fulvestranto vs. Palbociclibe associado a fulvestranto (diferença média = 1,70 (IC 95%: -1,666 – 5,066)).

- Pacientes em pós-menopausa e em segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 11,530 (IC 95%: 2,713 – 20,347) meses quando comparado ao abemaciclibe associado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 8,27 (IC 95%: 2,810 – 13,730) meses quando ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 17,41 (IC 95%: 12,908 – 21,912) meses quando comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado ao anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,71 (IC 95%: 4,011 – 15,409) meses quando comparado ribociclibe associado ao fulvestranto; anastrozol ou letrozol possui uma diferença média superior de 9,14 (IC 95%: 5,029 – 13,251) meses quando comparado ao fulvestranto.

- **Taxa de resposta objetiva e controle da doença**

- Pacientes pós-menopausa e em primeira linha de tratamento: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo (RR) maior (RR: 1,344; IC95%: 1,071 – 1,687) de apresentar resposta

objetiva comparado ao letrozol; palbociclibe associado a letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,226; IC95%: 1,030 – 1,460) de apresentar resposta objetiva comparado ao letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,467; IC95%: 1,181 – 1,824) de apresentar resposta objetiva comparado ao letrozol.

- Pacientes pré, peri ou pós-menopausa e em primeira ou segunda linha de tratamento: abemaciclibe associado fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 2,181; IC95%: 1,576 – 3,017) de apresentar resposta objetiva comparado ao fulvestranto.

- Pacientes pós-menopausa e em segunda linha de tratamento: palbociclibe associado a letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,225; IC95%: 1,105 – 1,426) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao letrozol; palbociclibe associado a letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,226; IC95%: 1,030 – 1,1687) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui um risco relativo maior de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,445; IC95%: 1,094 – 1,908) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol.

- Pacientes pós-menopausa e em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,308; IC95%: 1,090 – 1,569) de apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,114; IC95%: 1,003 – 1,238) de apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,322; IC95%: 1,098 – 1,592) de apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; fulvestranto possui um risco relativo menor (RR: 0,851; IC95%: 0,748 – 0,968) de apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao ribociclibe associado ao fulvestranto.

- **Eventos adversos**

- Pacientes pós-menopausa e em primeira linha de tratamento: abemaciclibe possui um risco relativo maior (RR: 1,842; IC95%: 1,185 – 2,864) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao letrozol ou anastrozol; abemaciclibe associado ao anastrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,648; IC95%: 1,209 – 2,246) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao letrozol ou anastrozol.

- Pacientes pré, peri ou pós-menopausa em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,168; IC95%: 1,101 – 1,239) de apresentar eventos adversos comparado fulvestranto; fulvestranto possui um risco relativo menor (RR: 0,911 IC95%: 0,862 – 0,962) de apresentar eventos adversos comparado palbociclibe associado ao fulvestranto.

- Pacientes pós-menopausa em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,159; IC95%: 1,069 – 1,256) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,352; IC95%: 1,151 – 1,589) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,225; IC95%: 1,062 – 1,483) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao ribociclibe associado ao fulvestranto; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,153; IC95%: 1,063 – 1,252) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,346; IC95%: 1,144 – 1,583) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao fulvestranto; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,249; IC95%: 1,056 – 1,477) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao ribociclibe associado ao fulvestranto; Ribociclibe associado ao fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,078; IC95%: 1,033 – 1,124) de apresentar eventos adversos gerais comparado ao fulvestranto.

- **Eventos adversos graves**

- Pacientes pós-menopausa em primeira linha: letrozol associado ao anastrozol possui um risco relativo menor (RR: 0,504; IC95%: 0,285 – 0,890) de apresentar eventos adversos graves comparado ao palbociclibe associado ao letrozol.

- Pacientes pré, peri ou pós-menopausa em primeira ou segunda linha: abemaciclibe associado fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 2,086; IC95%: 1,376 – 3,161) de apresentar eventos adversos graves comparado com fulvestranto; abemaciclibe associado fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 3,043; IC95%: 1,597 – 5,799) de apresentar eventos adversos graves comparado ao palbociclibe associado ao fulvestranto.

- Pacientes pós-menopausa e em segunda linha: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo maior (RR: 2,146; IC95%: 1,085 – 4,246) de eventos adversos graves comparado ao anastrozol ou letrozol.

Algumas linhas de tratamento e períodos de menopausa não foram apresentadas devido à impossibilidade de gerar a rede de análise. Os dados dos estudos incluídos, as figuras, gráficos e demais análises estão detalhadas nos resultados no Relatório de Recomendação nº 678/2021, assim como as NMA que não apresentaram diferença significativa entre os medicamentos avaliados.

Qualidade Metodológica

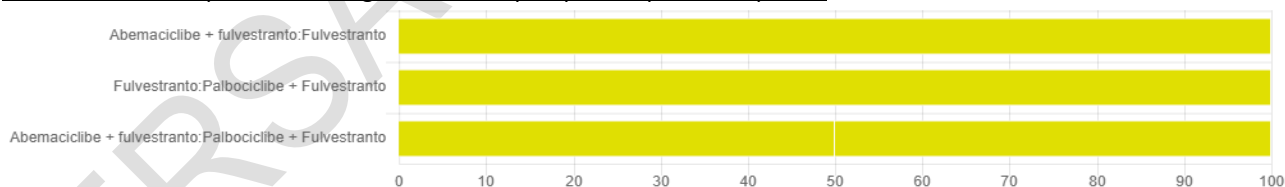
A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*²⁷⁵. O risco de viés foi avaliado por desfecho e por linha de tratamento. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, não haveria comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Porém, nenhum estudo apresentou baixo risco de viés. No geral, o risco de viés foi moderado. **Todos os estudos apresentaram classificação satisfatória no que tange ao *indirectness*** e, por isso, não houve a necessidade de apresentar todas as figuras de *indirectness*. Informações adicionais estão descritas no Relatório de Recomendação nº 678.

A avaliação de riscos de viés para cada um dos desfechos está descrita nas **Figuras C a G**.

C1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.



C2. tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.



C3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa

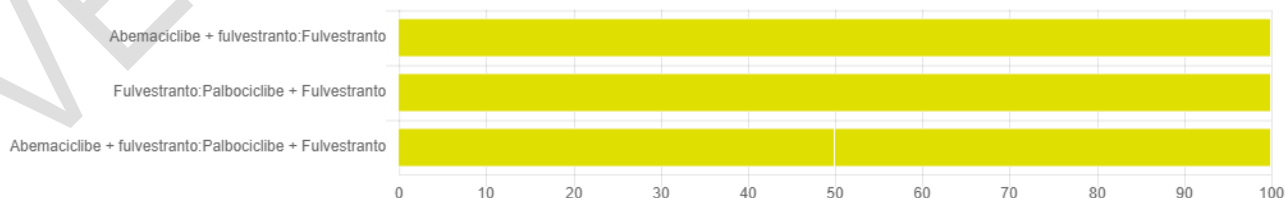
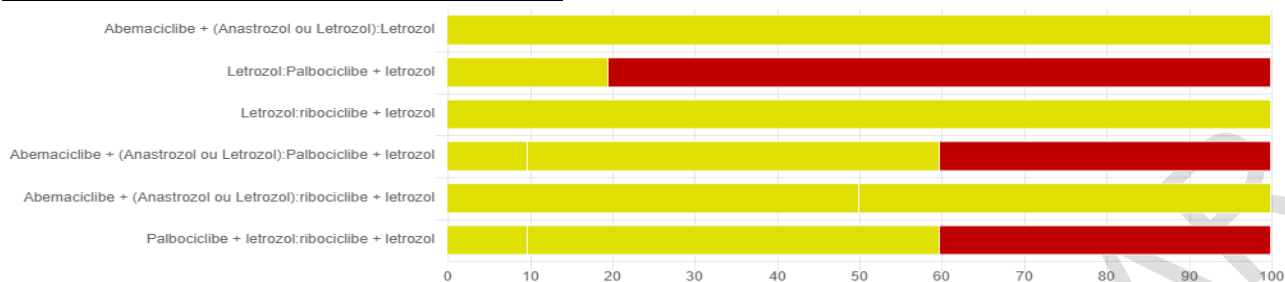


Figura C. Risco de viés dos estudos na NMA de *sobrevida livre de progressão*.



D1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa



D2. Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

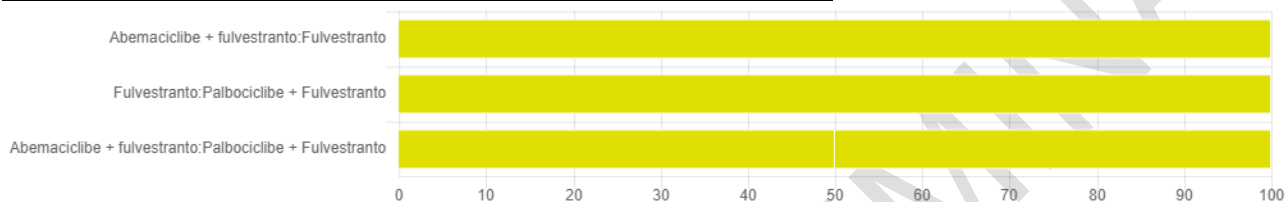
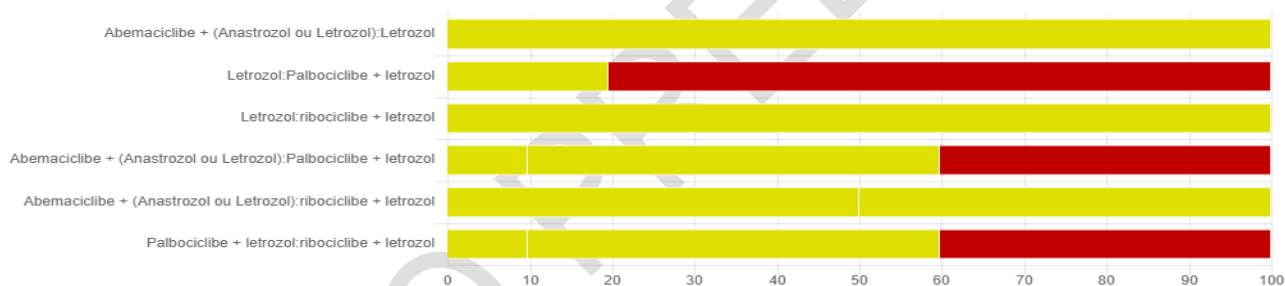
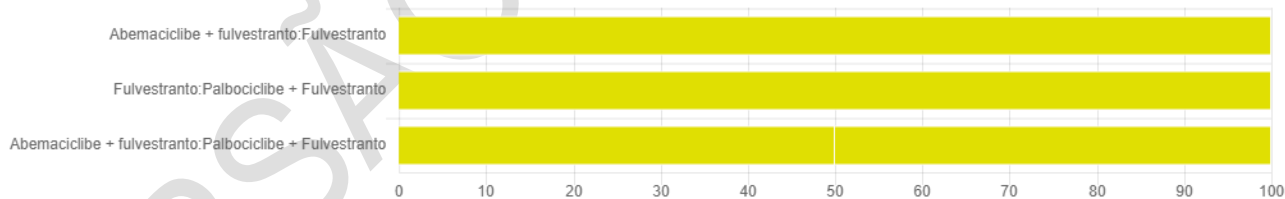


Figura D. Risco de viés dos estudos na NMA de taxa de resposta objetiva.

E1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa



E2. Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.



E3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

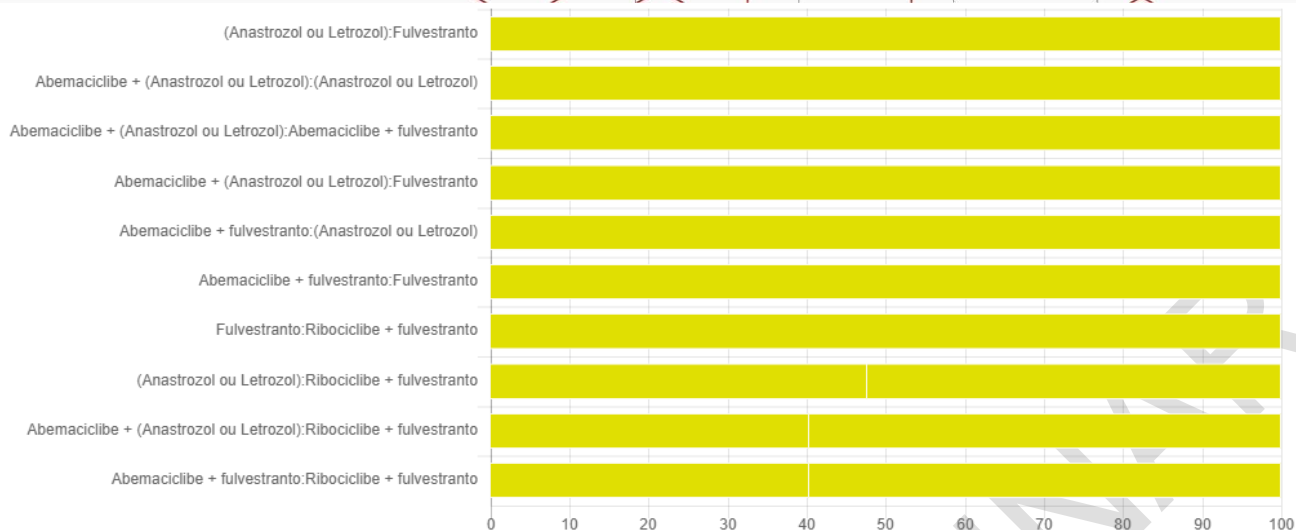
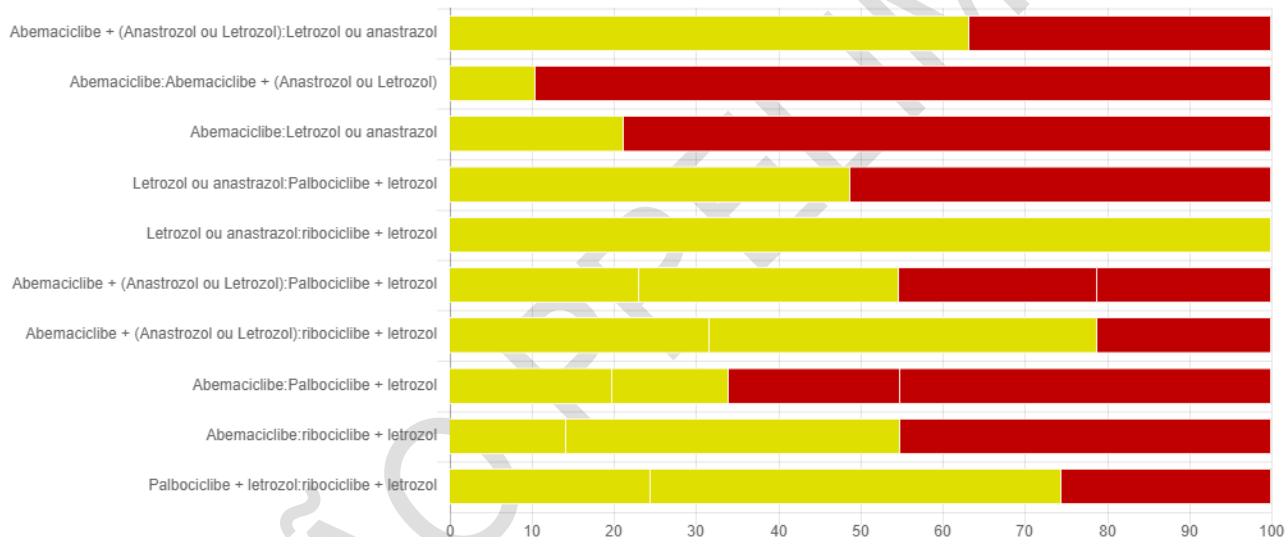
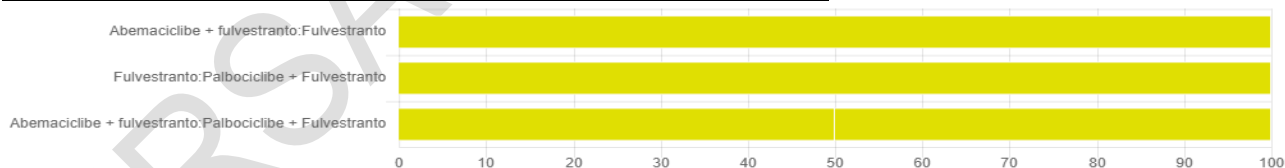


Figura E. Risco de viés dos estudos na NMA de taxa de resposta objetiva e controle da doença.

F1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa.



F2. Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.



F3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa

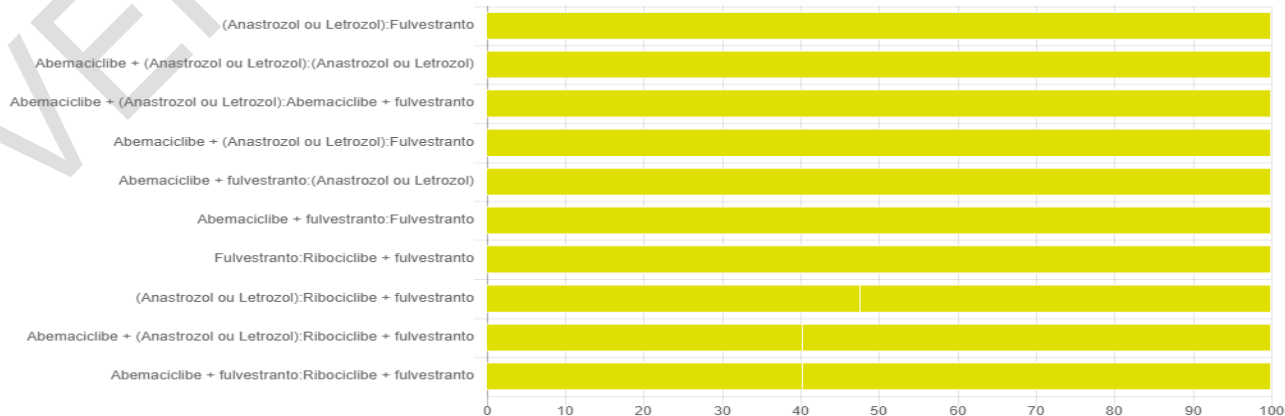
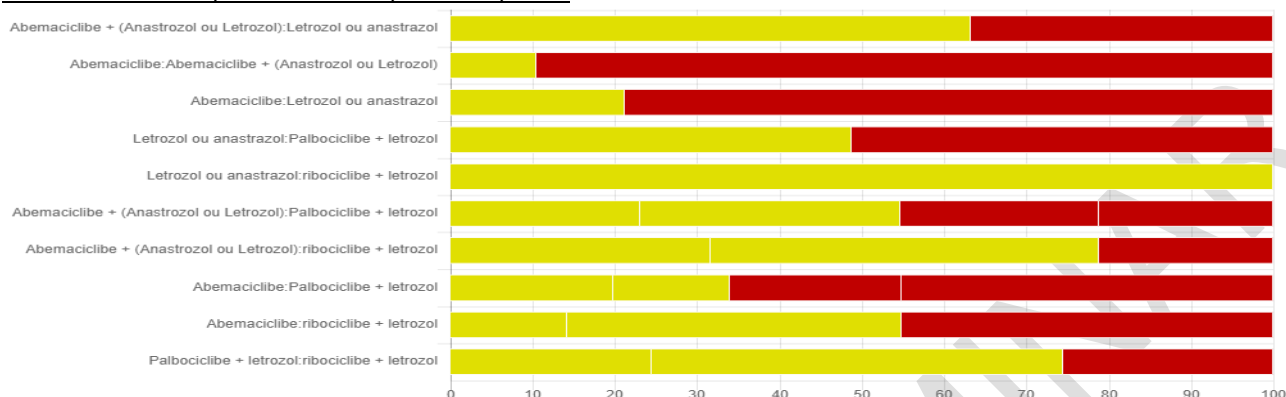
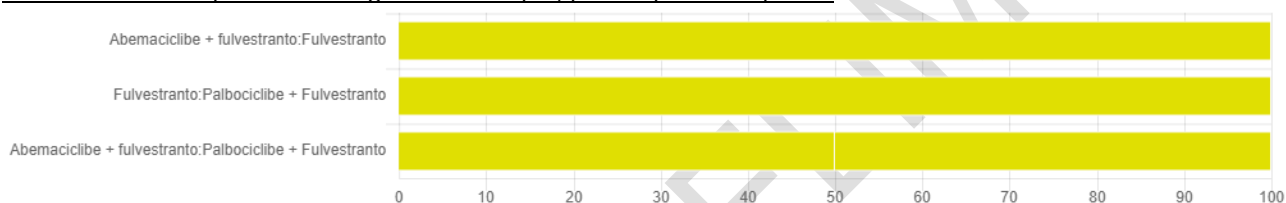


Figura F. Risco de viés dos estudos na NMA de eventos adversos gerais.

G1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa.



G2. Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.



G3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

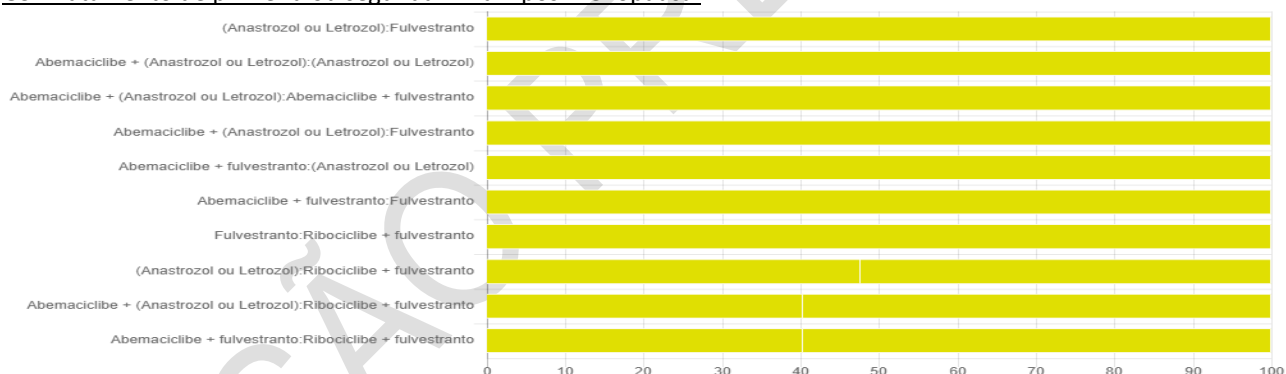


Figura G. Risco de viés dos estudos na NMA de eventos adversos graves.

Qualidade geral da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações do *webapp* CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*)²⁷⁶. A análise do CINeMA demonstrou que a evidência da meta-análises em rede foi de muito baixa para sobrevida livre de progressão, taxa de resposta clínica, taxa de resposta objetiva, taxa de resposta objetiva e controle da doença, eventos adversos gerais, eventos adversos graves. A qualidade da evidência não foi avaliada para o desfecho sobrevida global devido à impossibilidade de realizar a rede de meta-análise. Informações adicionais estão descritas no Relatório de Recomendação nº 678.

A avaliação da qualidade geral da evidência para cada um dos desfechos está descrita nos **Quadros J a N**.



Quadro J. Avaliação geral da evidência **sobrevida livre de progressão**

J1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Letrozol	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol: Palbociclibe + letrozol	2	Grande preocupação	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

J2. Tratamento primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Não detectado	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

J3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Quadro K. Avaliação geral da evidência taxa de resposta objetiva.
K1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol: Palbociclibe + letrozol	2	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

K2. Tratamento primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Quadro L. Avaliação geral da evidência de resposta objetiva e controle da doença.
L1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol: Palbociclibe + letrozol	2	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

L2. Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo

L3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Anastrozol ou Letrozol)	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto:(Anastrozol ou Letrozol)	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Abemaciclibe + fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo

Quadro M. Avaliação geral da evidência de eventos adversos gerais.
M1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe: Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol)	1	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe: Letrozol ou anastrozol	1	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Letrozol ou anastrozol	2	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol ou anastrozol: Palbociclibe + letrozol	2	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol ou anastrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe: Palbociclibe + letrozol	0	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

M2. Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

M3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):(Anastrozol ou Letrozol)	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto:(Anastrozol ou Letrozol)	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Abemaciclibe + fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Quadro N. Avaliação geral da evidência de eventos adversos graves.
N1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe: Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol)	1	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe: Letrozol ou anastrozol	1	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Letrozol ou anastrozol	2	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Letrozol ou anastrozol: Palbociclibe + letrozol	2	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Muito Baixo
Letrozol ou anastrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe: Palbociclibe + letrozol	0	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

N2. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Não detectado	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo

N3. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Indirectness	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):(Anastrozol ou Letrozol)	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto:(Anastrozol ou Letrozol)	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Fulvestranto	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Abemaciclibe + fulvestranto	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Fulvestranto	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Fulvestranto	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	1	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	0	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

