MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 106, DE 20 DE OUTUBRO DE 2026.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do câncer de mama.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Câncer de Mama.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Câncer de Mama, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do Câncer de Mama.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 17, de 25 de novembro de 2024, publicada no Diário Oficial da União nº 234, de 5 de dezembro de 2024, seção 1, pág. 115.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES

FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DE CÂNCER DE MAMA

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres no Brasil. Mundialmente, foram estimados 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama em 2022 e cerca de 670 mil óbitos decorrentes da doença[1]. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de incidência de câncer de mama para o período entre 2026-2028, é de 78.610 casos para cada ano, correspondendo a um risco estimado de 71,57 casos por 100 mil mulheres. Assim, essa condição é o câncer mais incidente na população feminina, representando 30,0% dos casos[2]. Em 2023, ocorreram mais de 20 mil mortes de mulheres por câncer de mama no país. O maior contingente de óbitos concentrou-se na região Sudeste, com 9.706 registros, seguida pela região Nordeste, com 4.517 mortes. Esse padrão acompanha a distribuição populacional do país, destacando-se o estado de São Paulo, responsável por cerca de 51% dos óbitos no Sudeste, e a Bahia, que concentrou aproximadamente 30% das mortes no Nordeste[3].

O câncer de mama tem seu prognóstico e tratamento definidos pela localização, idade de apresentação e estadiamento, bem como fatores de risco que consideram critérios histopatológicos, biológicos, moleculares e genéticos. Considera-se que o prognóstico é mais favorável quando o câncer de mama é diagnosticado e tratado precocemente comparado ao diagnóstico em estádios avançados ou com metástases sistêmicas. Um estudo acompanhou 1.381 pacientes com câncer de mama e identificou correlação significativa entre o número de metástases em linfonodos axilares, o diâmetro máximo do tumor, a classificação TNM e os receptores hormonais e o tempo de sobrevida livre de doença[4].

A idade é considerada o principal fator de risco para o câncer de mama feminino e a maior parte dos casos ocorre a partir dos 50 anos[3,5]. Embora raro, o câncer de mama também pode acometer homens cis, os quais representam aproximadamente 1% de todos os casos da doença. No que se refere à mortalidade, observa-se que as maiores taxas ocorrem entre mulheres em faixas etárias mais avançadas. Contudo, a mortalidade proporcional é mais elevada no grupo de 50 a 69 anos, responsável por cerca de 45% do total de óbitos por câncer de mama. Adicionalmente, ao longo do período analisado, identificou-se aumento da proporção de óbitos entre mulheres com 80 anos ou mais, concomitantemente à redução na faixa etária de 40 a 49 anos[3]. Ainda, em 2022 19,3% pacientes foram diagnosticadas no estádio I, 35,7% no estádio II e 27,9% no estádio III[3].

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 socioeconômico[6–8]. A história familiar de câncer da mama aumenta o risco em 5,5% para mulheres com um parente de primeiro grau afetado e em 13,3%, para aquelas com dois parentes de primeiro grau[7–9].

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 estrogênio[10].

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

Este Protocolo visa a uniformizar o estabelecimento de protocolos terapêuticos com base em evidências que garantam a segurança, a efetividade e a reprodutibilidade, para orientar condutas e protocolos assistenciais. O Protocolo abordará os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante. Instituições que disponham de outras tecnologias para diagnóstico, tratamento e monitoramento, fornecidos por meio de recursos próprios, podem ofertá-las de modo complementar, sem que a sua realização constitua requisito para a autorização dos medicamentos e procedimentos preconizados pelo Protocolo.

Adicionalmente, esclarece-se que não serão abordados os aspectos referentes ao câncer de mama *"in situ"*.

2. 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)

3. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

Ainda, a investigação deve ocorrer em tempo oportuno, evitando atrasos diagnósticos decorrentes de repetição desnecessária de exames ou encaminhamentos inadequados.

3.1 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 3 e em revisões sistemáticas.

As orientações de rastreamento incluem as mulheres, os homens trans e pessoas não-binárias assignadas no feminino ao nascer, que mantêm as suas mamas.

Em setembro de 2025, o Ministério da Saúde ampliou a faixa etária para o rastreamento do câncer de mama no Brasil. A recomendação atual é que o rastreamento mamográfico populacional no SUS deve ser realizado em mulheres na faixa etária entre 50 e 74 anos, com periodicidade bienal, como estratégia baseada nas melhores evidências científicas de redução de mortalidade por câncer de mama. Este posicionamento se baseia na comprovação de benefício nesta faixa etária. Essa

recomendação se alinha, inclusive, ao Código Latino-Americano e Caribenho contra o Câncer, lançado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), e pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)[11],[12] .

Ainda, no âmbito do SUS, as mulheres entre 40 e 49 anos e acima de 74 anos, sem sinais ou sintomas suspeitos, podem realizar a mamografia de rastreamento após decisão compartilhada, [11]. Cabe à equipe de saúde informar ativamente sobre essa possibilidade, apresentar os riscos e os benefícios, independentemente de manifestação prévia da paciente. Observa-se que essa faixa etária de 40 a 49 anos correspondeu a aproximadamente 26% da produção de exames de mamografia em 2024 e 22% dos casos confirmados nos últimos anos (de 2021 a 2025) [3,13].

A estratégia de conscientização destaca a importância do diagnóstico precoce e, na prática, significa orientar a população feminina sobre as mudanças habituais das mamas em diferentes momentos do ciclo de vida e a divulgação dos principais sinais e sintomas do câncer de mama. Estimula também as mulheres a procurarem esclarecimento médico sempre que houver qualquer dúvida em relação a alguma alteração suspeita nas mamas. Com essa estratégia, estimula-se que cada mulher conheça seu corpo, observe alterações e, eventualmente, realize a auto palpação das mamas, sempre que se sentir confortável para tal (seja no banho, no momento da troca de roupa ou em outra situação do cotidiano), sem qualquer recomendação de técnica específica, valorizando-se a descoberta casual de pequenas alterações mamárias. Essa estratégia é distinta da antiga recomendação de rastreamento com o método de autoexame da mama, o qual apresenta técnica padronizada e periodicidade fixa. A auto palpação das mamas sem alterações não dispensa a mulher de 50 a 74 anos, de submeter-se à mamografia de rastreamento[14].

É importante destacar que situações especiais, como o rastreamento para a população com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, não foram abordadas na Diretriz mencionada, devendo ser discutidas e apresentadas em outra oportunidade[14].

Desta forma, atualmente a avaliação de risco da mulher deve ser feita de forma individualizada, levando em conta o histórico de risco familiar e pessoal de lesões precursoras de câncer de mama, a densidade mamária e a idade. Essa avaliação deve ser realizada antes da idade de início do rastreamento populacional, de modo a possibilitar a identificação de mulheres que possam se beneficiar de estratégias específicas de redução de risco e de rastreamento precoce.

Cabe ressaltar, que, entende-se não haver embasamento científico suficiente que sustente a recomendação para realização de exame mamográfico em mulheres que atingiram a puberdade, porém ainda não satisfazem aos demais critérios estabelecidos neste documento, mesmo estando assegurada por força de dispositivo legal[15].

A definição da modalidade de imagem deve considerar a finalidade do exame, as características clínicas e mamárias da usuária, os achados prévios e a disponibilidade tecnológica da rede. A mamografia, seja convencional ou digital, constitui a modalidade de imagem utilizada no rastreamento mamográfico, devendo sua indicação considerar o contexto clínico e os critérios estabelecidos neste Protocolo.

3.2 Diagnóstico

3.2.1 Diagnóstico clínico

A recomendação atual é que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário:

- Qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos;
- Nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual;
- Nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade;
- Descarga papilar sanguinolenta unilateral;
- Lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos;
- Homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral;

- Presença de linfadenopatia axilar;
- Aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja;
- Retração na pele da mama, e;
- Mudança no formato do mamilo[11].

A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estádio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. Deve-se realizar nova avaliação e exame físico completo da 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 locorregionais 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 direcionado[16–18].

No diagnóstico, também deve-se seguir os algoritmos de investigação preconizados pelo INCA conforme parâmetros técnicos para detecção precoce do câncer de mama, tanto em mulheres com menos de 30 anos quanto em mulheres com 30 anos ou mais de idade[19].

Na investigação de sintomas ou sinais clínicos suspeitos a mamografia e a ultrassonografia, seguidas de biópsia quando necessário, são essenciais para diagnóstico da alteração. Os exames de imagem definem a extensão locorregional da doença e a escolha do tratamento adequado, uma vez que o tamanho tumoral e o comprometimento linfonodal axilar são determinantes na definição da conduta. A mamografia diagnóstica e a ultrassonografia são recomendadas em mulheres acima de 40 anos. Entre 30 e 40 anos, a investigação deve começar pela ultrassonografia, seguida da mamografia. Abaixo dos 30 anos, a ultrassonografia deve ser o primeiro método de investigação, sendo a mamografia indicada em casos selecionados.

3.2.2 Diagnóstico histopatológico e molecular

A biópsia está indicada para os casos suspeitos de câncer de mama a partir de achados anormais do exame físico, de alterações na mamografia, ou em outro exame complementar necessário para complementação diagnóstica, como a ultrassonografia mamária. O objetivo inicial da biópsia é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico definitivo do câncer, sendo primordial para a classificação da neoplasia e avaliação de vários outros parâmetros que são definidores do melhor tratamento para cada paciente.

A seleção do tipo de biópsia é baseada em vários fatores, incluindo o tamanho, características e a localização da lesão, atributos da paciente, preferências e recursos disponíveis, bem como a técnica de imagem necessária para sua adequada localização e orientação do procedimento. A biópsia deve ser realizada, preferencialmente, por técnica percutânea, por mastologista ou radiologista.

Em caso de confirmação diagnóstica positiva para malignidade, todas as amostras devem ser submetidas a estudo imuno-histoquímico (IHQ) para avaliação dos seguintes biomarcadores, que são fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama. Para todos os tipos de carcinomas invasivos da mama, devem ser avaliados os seguintes biomarcadores:

- Receptor de estrogênio (RE);
- Receptor de progesterona (RP);
- Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)[20];
- Índice de proliferação celular (Ki67/MIB1).

Se houver discordância entre a positividade de receptor hormonal entre a biópsia da mama, a peça cirúrgica do tumor primário ou biópsia da metástase, deve-se considerar que a paciente apresenta positividade para receptores hormonais (RH), e ela deve ser encaminhada para tratamento direcionado. Importante reforçar que a biópsia óssea negativa para receptores hormonais pode se tratar de um falso negativo, portanto, deve-se priorizar outros sítios de biópsia quando possível[21].

A maioria (75% a 80%) dos cânceres de mama é constituída por carcinomas invasivos. Destes, o tipo histológico de carcinoma invasivo mais comum é o carcinoma mamário invasivo de tipo não especial (NST), anteriormente denominado carcinoma ductal invasivo sem outra especificação (SOE), seguido pelo carcinoma lobular invasivo (CLI)[22]. Além disso, há vários outros tipos especiais de carcinomas invasivos (como o micropapilar, metaplásico, mucinoso, tubular, entre outros), tendo a classificação histológica da neoplasia valor prognóstico independente.

O presente Protocolo inclui pacientes com os carcinomas invasivos da mama contemplados nos critérios de inclusão, sendo o termo "câncer de mama" utilizado como seus sinônimos ao longo do texto. Entretanto, a classificação histológica dos carcinomas invasivos é bem mais complexa. Ademais, o termo "câncer de mama" engloba o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), considerado o estágio mais inicial da doença, com elevadas taxas de cura.

Existem algumas diferenças clínicas entre o carcinoma invasivo de tipo não especial e o lobular, além de distinções no comportamento biológico, alterações moleculares, prognóstico e história natural da doença. Os CLIs estão associados a maior chance de bilateralidade (probabilidade de diagnóstico da doença em ambas as mamas) e maior frequência de doença multicêntrica; acometem mulheres mais idosas; a sua variante clássica comumente apresenta positividade para RH e negatividade para HER2; tendência a evoluir com metástases à distância em topografias pouco usuais (trato gastrointestinal, trato ginecológico, cavidades corporais, meninges, globo ocular)[23,24].

A IHQ descreve a positividade de RE e de RP com percentual de acometimento. Em relação à avaliação dos RE e RP, no laudo deve constar se o tumor é positivo ou negativo para cada biomarcador, levando-se em consideração o conceito atual de positividade nuclear em no mínimo 1% de células neoplásicas; a porcentagem e intensidade de células neoplásicas com marcação nuclear sempre precisa ser relatada; a associação entre esta porcentagem e a intensidade de coloração pode ser usada para calcular o escore de Allred[20,24–27].

Na avaliação do HER2: a marcação será interpretada de acordo com as recomendações do comitê da *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (ASCO/CAP) que categoriza a expressão de HER2 em negativa (escore 0); escore 1+; duvidosa (escore 2+); e positiva para superexpressão de HER2 (escore 3+). Nos casos duvidosos (escore 2+), é mandatória a realização de teste de hibridação in situ reflexo para a determinação do status de amplificação do gene cERBB2, através de métodos de fluorescência (FISH), cromogênicos (CISH), pela prata (SISH), ou com dupla sonda (DDISH)24. Não se indica o exame molecular para os resultados de 0/3, 1/3 ou 3/3 cruzes[20,24–27].

Tanto a categoria (negativo/duvidoso/positivo para superexpressão de HER2) como o escore em cruzes (0/1+/2+/3+) sempre devem estar presentes no laudo do estudo imuno-histoquímico, além das respectivas porcentagens de células neoplásicas com marcação de membrana, o padrão (completa circunferencial ou incompleta ou basolateral) e a intensidade desta marcação (fraca, moderada, forte). Carcinomas mamários invasivos que apresentam escore 1+ no estudo imuno-histoquímico ou escore 2+ pelo mesmo método, seguido de resultado negativo/sem amplificação gênica demonstrado pelo teste de hibridação in situ para HER2, têm sido referidos na literatura como câncer de mama com baixa expressão de HER2, do inglês "HER2-*low breast cancer*".

A adequada documentação do escore de HER2 e do respectivo resultado da hibridação in situ, quando indicado, é fundamental para a caracterização anatomopatológica da neoplasia e para a avaliação da elegibilidade para estratégias terapêuticas, conforme as tecnologias disponíveis e incorporadas no SUS.

3.3 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 é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificadamente de TNM25. Também é utilizado o sistema TNM da *American Joint Committee for Cancer* (AJCC)[28], cuja 8ª edição expandiu a classificação e estadiamento para além dos sítios anatômicos e incluiu outros fatores prognósticos, como o grau histológico e o perfil imunohistoquímico.

O estadiamento considera as seguintes classificações para os linfonodos regionais mamários[28]:

- 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.

3.3.1 Classificação clínica TNM da UICC

Nos **Quadro 1Quadro 2** está apresentada a classificação clínica TNM da UICC[28,29], a qual avalia critérios anatômicos da doença, relacionados ao tumor, acometimento linfonodal e metástase. Além dela, números podem ser adicionados a estes três componentes, a fim de indicar a extensão da doença maligna.

Quadro 1. Resumo da classificação clínica TNM da 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 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 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 mamários internos contralaterais

Legenda: CDIS: carcinoma invasivo não especial; 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 endurado 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 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. ***** 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 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 biopsia de um linfonodo sentinela, na ausência de uma designação para pT, é uma classificação clínica para N, por exemplo cN1. A classificação patológica (pN) é usada para a excisão de um linfonodo ou biópsia de um linfonodo sentinela, somente em associação com a designação patológica do T. .

Fonte: Brierley et al, 2016[29]

3.3.2 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. 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. O estádio clínico anatômico somente deverá ser utilizado nos locais nos quais o estadiamento clínico prognóstico não for possível [28].

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
IIIC	Qualquer	N3	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

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

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica[30].

3.3.3 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) e apresentada no **Quadro 3**, tem por base o resultado da biópsia, especificamente o grau histológico e os marcadores imunohistoquímicos (RE, RP e HER2) e incorpora estes resultados no estadiamento clínico. Dessa forma, o estadiamento clínico prognóstico associa os dados anatômicos aos patológicos-imunohistoquímicos da biópsia e, sempre que possível, deverá ser utilizado.

Quadro 3. Classificação clínica prognóstica TNM em estádios.

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

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

Legenda: *mi: micrometástase (maior que 0,2 mm e/ou mais que 200 células, porém não maior que 2 mm em sua maior dimensão). 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 HER2). 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 HER2). Legenda: HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona. **Fonte**: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica[30].

3.3.4 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 HER2)[28,29].

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 [28,29].

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 patológica prognóstica 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; ou linfonodo mamário interno homolateral com metástase detectada por biópsia de linfonodo sentinela, porém não detectada clinicamente***
pN1mi	micrometástase (maior que 0,2 mm 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 biópsia 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 biópsia 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
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 Clínica[30].

O estadiamento patológico prognóstico é realizado após a cirurgia por meio da análise anatomopatológica dos órgãos ou tecido retirados na cirurgia. Este é o estadiamento mais importante, pois ele definirá o grau de avanço real 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	+	+	+	
				-	
			-	+	
				-	
		-	+	+	
				-	
			-	+	
				-	IB
	G3	+	+	+	IA
				-	
			-	+	
				-	
		-	+	+	
				-	

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

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

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
			-	+	
				-	
	G2	+	+	+	IIIA
				-	IIIB
			-	+	
				-	
		-	+	+	IIIA
				-	IIIB
			-	+	
				-	IIIC
	G3 G1	+	+	+	IIIB
				-	
			-	+	
				-	
		-	+	+	
				-	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 HER2).

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

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica[30].

3.3.5 Classificação pós-tratamento neoadjuvante

O uso da quimioterapia e da hormonioterapia neoadjuvantes tem se tornado cada vez mais frequente 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 estádio yT2 ou ypT2.

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

3.3.6 Considerações adicionais

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

3.4 Avaliação diagnóstica complementar

Os exames complementares necessários para o estadiamento são hemograma completo, dosagens séricas de glicose, ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA), cálcio e aminotransferases/transaminases, eletrocardiograma (ECG) e radiografia simples de tórax. Em casos de estádio IA, IB ou IIA com FA normal, estes exames são suficientes.

Nos estádios iniciais, a realização de ultrassom de abdome pode ser adicionada para estadiamento. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior podem ser acrescentadas na avaliação dos pacientes a partir do estádio IIB. Já a cintilografia óssea está indicada a partir do estádio IIB ou se houver dores ósseas e FA aumentada em pacientes nos estádios iniciais. Um estudo que analisou 173 pacientes nesta condição mostrou que, após estudo tomográfico, cerca de 7,5% (13 pacientes) foram estagiadas como estádio IV[31].

A ressonância magnética (RM) da mama não é necessária em todos os casos de câncer de mama.. No entanto, em situações específicas, apenas a mamografia e a ultrassonografia podem subestimar as dimensões e a multifocalidade da doença, tais como mulheres com mamas densas, com diagnóstico de câncer de mama abaixo de 50 anos, com resultado de biópsia mostrando carcinoma lobular invasivo ou carcinoma in situ de alto grau[32,33].

Exames de imagem avançados, como a tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET-CT), não são recomendados como rotina no estadiamento inicial. O exame foi incorporado ao SUS para o diagnóstico do câncer de mama metastático quando os exames de imagem convencionais apresentarem achados equívocos, após avaliação da Conitec[34], por meio da Portaria SCTIE/MS nº 23/2026[35]. Assim, a PET-CT pode ser considerada apenas quando os achados de outros exames forem inconclusivos ou se houver suspeita de doença metastática não confirmada por métodos convencionais.

No contexto da avaliação molecular complementar, o Sequenciamento de Nova Geração (*Next Generation Sequencing* – NGS) foi incorporado ao SUS para detecção de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em mulheres com câncer de mama, conforme Portaria SCTIE/MS nº 25/2026[36]. A identificação de variante patogênica em BRCA1 ou BRCA2 deve ser considerada na definição da estratégia terapêutica, conforme as tecnologias disponíveis e incorporadas no SUS.

A testagem genética para identificação de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 deve ser realizada no âmbito do SUS, conforme critérios de indicação, momento da jornada assistencial, fluxos e demais orientações estabelecidas pelos órgãos competentes do Ministério da Saúde e pelas diretrizes vigentes. A indicação do sequenciamento de nova geração observa os critérios de elegibilidade do Relatório de Recomendação nº 1097/2026 e é precedida e sucedida de aconselhamento genético prestado pelo serviço habilitado em Oncologia, próprio ou referenciado. Identificada variante patogênica em BRCA1 ou BRCA2, a paciente e os familiares de primeiro grau são mantidos em seguimento individualizado no serviço habilitado, com avaliação de risco e periodicidade de exames de imagem definidas pela equipe assistente, até a publicação de diretriz específica para a população de alto risco.

3.5 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, classifica-se o risco de recidiva do câncer de mama como baixo, intermediário ou alto, a fim de orientar a indicação de quimioterapia adjuvante. Quanto maior o risco de recidiva, maior deverá ser o benefício do tratamento. No **Quadro 6** estão descritos os critérios para classificar o risco de recidiva, de acordo com o consenso de especialistas em Saint Gallen, em 2007[37], atualizado em 2013, para definições clínico-patológicas de subtipos e suas implicações para a seleção do tratamento sistêmico do carcinoma de mama [33].

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 terapêutica[38–42]. 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 estádios iniciais.

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 - 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; HER2: 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)[37].

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

Não está disponível no SUS a avaliação de risco baseado em análise genômica, com o uso de tecnologista como Mammaprint®, Oncotype®, dentre outros.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas as pacientes de qualquer idade que apresentem um dos seguintes diagnósticos, comprovado por histologia:

- Qualquer carcinoma invasivo da mama, incluindo Carcinoma Invasivo Misto, Carcinoma Invasivo Micropapilar e o Carcinoma Metaplásico;

- Qualquer carcinoma de mama com histologias especiais de bom prognóstico como: Carcinoma Tubular, Carcinoma Mucinoso Invasivo, Carcinoma Cribriforme Invasivo, Carcinoma Papilífero Invasivo. Estas pacientes não costumam ter indicação para tratamento com quimioterapia adjuvante, salvo em pacientes com linfonodos comprometidos ou em idade muito jovem, mas estão contempladas neste Protocolo para regular uso de terapia endócrina (hormonioterapia).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas as pacientes que apresentarem carcinoma in situ, seja ductal ou lobular, independentemente do tamanho.

Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação serão os critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

6. TRATAMENTO

6.1 Cuidado Oncológico Integral

O cuidado ao paciente com câncer deve considerar o impacto dos sintomas sobre a qualidade de vida, a obtenção de remissão sustentada, o prolongamento da sobrevida e, sempre que possível, a finalidade curativa. Para tal, é necessária uma perspectiva integral que transcenda o tratamento antineoplásico focado estritamente no controle da doença. Para assegurar a qualidade de vida, a adesão terapêutica e a preservação da dignidade humana, a assistência oncológica deve ser baseada no cuidado centrado na pessoa, reconhecendo o indivíduo em suas dimensões biológica, psíquica, social e existencial.

As condutas e decisões terapêuticas devem considerar os objetivos do cuidado, a qualidade de vida e a funcionalidade, respeitando os valores, as preferências, as prioridades e o contexto de vida de cada paciente. Assim, é fundamental um plano de cuidado individualizado, definido a partir de uma decisão compartilhada, ou seja, equipe assistente e paciente definem juntos os caminhos terapêuticos. Esse plano deve focar na manutenção, sempre que possível, da capacidade do indivíduo de realizar suas atividades pessoais, sociais e profissionais, promovendo autonomia e reintegração à rotina.

A comunicação deve ser acessível, empática e antecipada sobre o diagnóstico, potenciais eventos adversos e consequências temporárias ou permanentes decorrentes das intervenções (cirúrgicas, radioterápicas ou sistêmicas), como infertilidade, cardiotoxicidade, entre outros. Esse diálogo transparente capacita o paciente a exercer sua autonomia e a se preparar, física e emocionalmente, para o itinerário terapêutico.

O cuidado deve ser ofertado por meio de uma equipe multiprofissional em todas as fases da doença, integrando a APS e os serviços especializados. Quando o serviço não dispuser dos recursos necessários, deve-se ofertar o Tratamento Fora de Domicílio (TFD) de modo a garantir a continuidade assistencial.

O controle de sintomas e a mitigação dos impactos multidimensionais do câncer requerem monitoramento contínuo e proativo. A avaliação e o controle da dor, a abordagem da fadiga relacionada ao câncer e o gerenciamento adequado dos eventos adversos são fundamentais. Da mesma forma, o suporte nutricional e o acompanhamento psicológico contínuo devem integrar a rotina assistencial, reduzindo a morbidade, minimizando o impacto emocional do diagnóstico e auxiliando no enfrentamento da ansiedade, da depressão e do sofrimento psíquico que costumam acompanhar a jornada oncológica. De forma complementar ao tratamento, as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) podem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos.

Para preservar a funcionalidade e mitigar possíveis limitações funcionais, a reabilitação, envolvendo fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, entre outras, deve ser iniciada o quanto antes.

Ainda, considerando o seu impacto físico e emocional em todo o núcleo familiar, a equipe assistente deve ofertar suporte informativo, psicológico e orientação contínua aos familiares e cuidadores.

6.1.1 Cuidados Paliativos

Cuidados paliativos consistem em "cuidados holísticos ativos, ofertados a pessoas de todas as idades que se encontram em intenso sofrimento relacionado à sua saúde, proveniente de doença severa, especialmente aquelas que estão no final da vida"[43]. Seu objetivo é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, suas famílias e seus cuidadores.

Em consonância, a Política Nacional de Cuidados Paliativos (PNCP)[44] estabelece princípios que orientam a organização e a oferta dessa abordagem no SUS, reafirmando a valorização da vida e o reconhecimento da morte como um processo natural. Entre eles, destacam-se o respeito à autonomia, valores, crenças e práticas culturais e religiosas da pessoa; a oferta precoce e contínua dos cuidados paliativos ao longo do curso da doença, de forma integrada ao tratamento; o reconhecimento e o controle do sofrimento em suas dimensões física, psicoemocional, espiritual e social, centrado na pessoa e em sua família e a atuação de equipes multiprofissionais em caráter interdisciplinar.

O controle de sintomas físicos constitui componente essencial dessa abordagem e deve ser realizado de forma contínua e centrada na pessoa, por meio da identificação e do tratamento dos sintomas físicos, psicológicos, sociais e espirituais que impactam a qualidade de vida. A dor pode ser um sintoma em pacientes com câncer de mama e seu controle adequado está associado à melhor qualidade de vida destas pacientes. Assim, em qualquer etapa do tratamento, deve-se oferecer o acesso às estratégias medicamentosas e não medicamentosas disponíveis no SUS para controle da dor, conforme preconizado no PCDT da Dor Crônica vigente. Além das estratégias medicamentosas e não medicamentosas, considerando as particularidades da doença, deve-se ter especial atenção à necessidade de ajuste de doses, monitoramento de eventos adversos e revisão periódica das prescrições.

Nesse contexto, os cuidados paliativos configuram-se como uma abordagem aplicável a todos os espaços de cuidado e níveis de atenção à saúde. Não se restringem à atuação de equipes especializadas, devendo ser incorporados às práticas dos diferentes profissionais e pontos da Rede de Atenção à Saúde (RAS), conforme suas competências e a complexidade das necessidades identificadas. Assim, a articulação entre os níveis de atenção, por meio de fluxos pactuados, comunicação efetiva e referência adequada é essencial para garantir a continuidade e a integralidade do cuidado.

O modelo integral de cuidados paliativos evidencia a articulação dinâmica entre as terapêuticas modificadoras da doença e a abordagem paliativa ao longo do percurso de adoecimento, podendo ser desenvolvidos de forma concomitante. À medida que a doença evolui e a efetividade dos tratamentos curativos diminui, a abordagem paliativa é progressivamente ampliada, incluindo o apoio à pessoa em cuidados paliativos e seus familiares e cuidadores, com acompanhamento também no período de luto.

Nesse sentido, o Planejamento Antecipado de Cuidados também é parte essencial dessa abordagem, auxiliando a elaboração de um plano terapêutico em consonância com os objetivos de cuidado, valores e preferências da pessoa.

6.1.2 Cuidado farmacêutico

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

6.2 Tratamento não mdicamentoso

O tratamento não medicamentoso do carcinoma de mama inclui: abordagem cirúrgica do tumor e da axila, reconstrução da mama e radioterapia.

6.2.1 Cirurgia

A cirurgia continua sendo o principal tratamento do câncer de mama e pode ser dividida em tratamento conservador (parcial) ou mastectomia. Habitualmente tumores iniciais e principalmente aqueles que puderem ser submetidos a cirurgia conservadora devem receber este tratamento como primeira abordagem.

O procedimento inclui a intervenção na mama (exérese do tumor e reconstrução) e na axila (avaliação e retirada dos linfonodos). A abordagem da mama e a abordagem axilar constituem decisões distintas e devem ser individualizadas conforme as características clínicas do tumor, anatomopatológicas e biológicas da doença de cada paciente.

A omissão da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) pode ser considerada em pacientes selecionadas com câncer de mama inicial e baixo risco de comprometimento axilar. Essa estratégia é respaldada pelos estudos randomizados SOUND e INSEMA. No estudo SOUND, que incluiu pacientes com tumores de até 2 cm, ultrassonografia axilar pré-operatória negativa e excluiu multifocalidade/multicentricidade extensas, a omissão da cirurgia axilar foi não inferior à realização da BLS em relação à sobrevida livre de doença à distância em cinco anos [45]. De forma semelhante, o estudo INSEMA demonstrou a não inferioridade da omissão do estadiamento axilar quanto à sobrevida livre de doença invasiva em cinco anos, em pacientes com câncer de mama invasivo cT1-2 cN0 submetidas à cirurgia conservadora, com menor incidência de linfedema, dor e limitação da mobilidade do membro superior [46] . Com base nessas evidências, a atualização da diretriz da ASCO recomenda não realizar BLS de rotina em mulheres pós-menopáusicas com idade ≥ 50 anos, tumor cT ≤ 2 cm, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, ultrassonografia axilar pré-operatória sem linfonodos suspeitos e candidatas a cirurgia conservadora com radioterapia de mama total planejada, desde que essa omissão não altere a indicação de radioterapia ou terapia sistêmica adjuvante [47]. De modo semelhante, o consenso de St Gallen 2025 recomendou considerar a omissão da BLS em mulheres pós-menopáusicas com doença em estádio I, receptor de estrogênio-positiva, HER2-negativa e grau histológico 1 ou 2, mas favorece a realização da BLS em pacientes pré-menopáusicas, tumores de maior grau ou tamanho, e doença HER2-positiva ou triplo-negativa. O consenso também recomendou contra a omissão em pacientes que se apresentaram com linfonodo axilar clinicamente positivo e obtiveram resolução clínica da adenopatia após terapia neoadjuvante e votou (60% a 40%) contra a omissão em carcinomas lobulares invasivos, para os quais a ultrassonografia axilar tem menor sensibilidade [48] .

Ao longo do tempo, os procedimentos cirúrgicos evoluíram de tratamentos mais agressivos para menos invasivos, apresentando maior ganho estético, sem afetar os desfechos de cura[49]. A indicação da cirurgia deve incluir exames (clínico e de imagem) e pode ser apoiada pelos seguintes critérios:

- Tamanho e número de tumores;
- Volume da mama;
- Contraindicação para radioterapia;
- Resultado estético;
- Escolha da paciente;
- Recorrência local.

O início do tratamento deve observar os prazos estabelecidos na legislação vigente.

Quando indicada, a marcação pré-cirúrgica da lesão deve ser realizada por mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética, com confirmação radiológica da peça cirúrgica.

O tratamento cirúrgico para o câncer de mama pode consistir na excisão do tumor com tecido mamário normal circundante (cirurgia conservadora da mama) ou mastectomia, a saber:

Cirurgia conservadora (parcial):

A cirurgia conservadora da mama aliada à radioterapia complementar demonstrou eficácia terapêutica similar à da mastectomia em pacientes candidatas a esta técnica e foi estudado por Veronesi e colaboradores no estudo Milan 1[50]. Diante da redução do volume mamário com as novas técnicas, novos termos foram incorporados como sinônimo de cirurgia conservadora da mama, normalmente quando se retira a pele sobre o tumor damos o nome de quadrantectomia e na situação em que não se retira a pele podemos chamar de ressecção segmentar da mama, segmentectomia, tumorectomia e até mastectomia parcial da mama.

A maioria das pacientes com câncer de mama em estádios iniciais (I e II) são candidatas à cirurgia conservadora. O tamanho do tumor não é um fator limitante por si só, mas a relação entre o volume da mama e o tamanho do tumor é o fator mais importante, a qual deve ser avaliado de forma individualizada. Assim, desde que não haja contraindicações ao procedimento, a cirurgia conservadora deve ser a primeira escolha considerando-se sempre a segurança oncológica com um resultado estético adequado.

Embora não tenha sido observada diferença na sobrevida livre de doença à distância e na sobrevida global, a taxa de recorrência local foi, inicialmente, maior no grupo tratado com cirurgia conservadora em um seguimento médio de cinco anos (3% *versus* 8%)[51,52]. Assim, um conceito básico do tratamento conservador é que deve haver a remoção de um volume de tecido mamário sadio suficiente para obter margem cirúrgica negativa. Considera-se margem negativa a ausência de tinta sobre o tumor invasivo ou sobre carcinoma ductal in situ associado. A necessidade de reexcisão deve ser avaliada quando houver tumor na tinta, considerando-se a orientação da peça, a extensão do comprometimento da margem, a possibilidade técnica de nova ressecção e o tratamento adjuvante planejado.

Contraindicações para cirurgia conservadora

Qualquer que seja a técnica escolhida, antes da indicação do procedimento é necessário observar criteriosamente as suas contraindicações. Uma situação importante quando se indica a cirurgia conservadora é a necessidade da radioterapia adjuvante no parênquima residual. Logo, pacientes com contraindicação para receberem radioterapia complementar deverão ser cuidadosamente avaliadas[51,52].

Os estudos que compararam a eficácia da cirurgia conservadora com e sem a adição de radioterapia adjuvante demonstraram taxas de recorrência local maiores no grupo no qual a radioterapia foi omitida sem alteração na sobrevida global[53–58].

O carcinoma inflamatório (cT4d) constitui contraindicação à cirurgia conservadora. Pacientes com múltiplas lesões em diferentes quadrantes das mamas também devem ser consideradas não candidatas à cirurgia conservadora. Pacientes com múltiplas lesões em diferentes quadrantes das mamas também devem ser consideradas não candidatas à cirurgia conservadora. Doenças do tecido conjuntivo, especialmente esclerose sistêmica e lúpus em atividade, constituem contraindicações relativas à cirurgia conservadora, devendo a decisão ser individualizada e considerar avaliação pelo serviço de radioterapia e a possibilidade de realização segura da radioterapia adjuvante. A presença de doença autoimune, isoladamente, não constitui indicação de mastectomia.

Cirurgia não conservadora (total)

Também conhecida como mastectomia, 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. Esse procedimento pode envolver a retirada do complexo aréolo-papilar, ressecção de músculos peitorais e linfadenectomia axilar. O tipo mais comum de abordagem cirúrgica total é a mastectomia radical modificada, que compreende a retirada total da mama e o esvaziamento axilar com preservação (mastectomia Madden) ou não (mastectomia Patey) dos músculos[49].

A indicação de mastectomia deve ser acompanhada de discussão sobre as possibilidades de reconstrução mamária, imediata ou tardia, e de simetrização da mama contralateral, quando pertinente, considerando as condições clínicas, o planejamento terapêutico e as preferências da paciente. A paciente deve ser informada, antes da realização da mastectomia, sobre as possibilidades de reconstrução mamária e de simetrização, com registro no prontuário.

A reconstrução da mama é realizada no mesmo tempo cirúrgico da mastectomia sempre que houver condições técnicas, nos termos da Lei nº 9.797, de 6 de maio de 1999, com a redação dada pela Lei nº 12.802, de 24 de abril de 2013, e é realizada em tempo posterior quando as condições técnicas não a permitirem. A cirurgia da mama contralateral para simetrização integra o mesmo direito. O serviço que não dispuser da técnica encaminha a paciente a serviço de referência, mediante fluxo pactuado na respectiva região de saúde

6.2.2 Avaliação dos linfonodos axilares

O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática proveniente do câncer de mama. A sua detecção tem a finalidade de predizer o estado da axila e evitar o esvaziamento axilar nos pacientes sem comprometimento metastático.

Após a consolidação da cirurgia conservadora da mama como método terapêutico de escolha nos estádios iniciais, a grande controvérsia atualmente está voltada ao tratamento da axila nesses casos[51]. Ela é a responsável pela maior parte da morbidade associada às cirurgias mamárias: seroma, linfedema, alterações na sensibilidade local, internação prolongada, dor crônica e dificuldade de mobilização do braço são alguns dos seus efeitos diretos[59,60]. Apesar disso, ainda persiste como o principal fator prognóstico no câncer de mama, com importância fundamental para a escolha da terapia adjuvante[61–66].

Devido a esses fatos, surgiu uma nova modalidade de diagnóstico, com o objetivo de evitar os esvaziamentos axilares desnecessários, ou seja, nas pacientes com axila negativa. Esse método foi denominado de Linfonodo Sentinela (LS) e consiste na detecção e biópsia cirúrgica do primeiro linfonodo que aparece na drenagem linfática tumoral[67]. A biópsia do linfonodo sentinela é a abordagem apropriada tanto para tumores T1 quanto para T2 com axilas clinicamente negativas. A técnica pode ser empregada nas cirurgias conservadoras e nas mastectomias. As contraindicações absolutas são metástases axilares palpáveis ou confirmadas por citologia/histologia. Contraindicações relativas são doença multifocal na mama e cirurgias mamárias ou axilares anteriores de grande porte e radioterapia mamária ou axilar prévias[68].

Quando indicada, a avaliação axilar pode incluir ultrassonografia, punção por agulha fina ou biópsia de fragmento dos linfonodos. Linfonodos comprometidos podem ser marcados por ultrassonografia para posterior identificação e retirada cirúrgica.

Uma punção por agulha fina (PAAF) guiada por ultrassonografia pode apoiar a indicação de pesquisa do LS, a qual é também indicada em caso de doença não invasiva (CDIS) extensa em que se planeje a mastectomia[49,69–71].

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 que avaliaram os benefícios da ressecção do tumor primário em pacientes em estádio IV possuem dados conflitantes. Assim, não se recomenda a ressecção rotineira do tumor primário assintomático com o objetivo de prolongar a sobrevida. Por isso, recomenda-se a cirurgia do tumor primário na doença avançada em casos em que há sintomas a serem paliados, como dor, sangramento e ulcerações[72–74]. Na doença oligometastática, a indicação de tratamento local deve ser individualizada, não havendo benefício estabelecido de sobrevida global para sua aplicação rotineira.

Destaca-se ainda que pacientes com tumores triplo-negativos metastáticos apresentam prognóstico mais desfavorável e parecem obter menor benefício da cirurgia do tumor primário quando comparadas a outros subtipos biológicos, reforçando a necessidade de individualização terapêutica e discussão multidisciplinar nesses casos[75].

Em pacientes com câncer de mama cT1-2 cN0 submetidas a cirurgia conservadora com radioterapia mamária planejada, sem tratamento neoadjuvante, e com um ou dois linfonodos sentinela comprometidos, a linfadenectomia axilar pode ser omitida. Nesses casos, a decisão deve considerar as características clínicas e anatomopatológicas da doença e o planejamento do tratamento adjuvante.

A abordagem axilar após o tratamento sistêmico neoadjuvante deve considerar o estado linfonodal inicial e a resposta ao tratamento. Em pacientes com axila clinicamente negativa ao diagnóstico (cN0), recomenda-se a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) após a neoadjuvância. Nas pacientes com acometimento linfonodal confirmado antes do tratamento (cN+) que apresentam resposta clínica axilar (ycN0), pode-se considerar a omissão da linfadenectomia axilar quando o estadiamento cirúrgico pós-neoadjuvância não demonstrar doença residual, desde que essa omissão seja associada à irradiação nodal locorregional, independentemente do status patológico dos linfonodos sentinela [76] . Os estudos prospectivos SENTINA [77], ACOSOG Z1071 [78] e SN FNAC [79] demonstraram a viabilidade da BLS nesse cenário, mas identificaram maior risco de resultados falso-negativos quando realizada de forma isolada. A acurácia do procedimento é aumentada com o uso de duplo traçador, retirada de pelo menos três linfonodos sentinelas e identificação e ressecção do linfonodo previamente positivo e marcado antes do início do tratamento. No estudo ACOSOG Z1071, a taxa de falso-negativo foi de 12,6% nas pacientes com pelo menos dois linfonodos sentinelas avaliados, sendo reduzida para 6,8% quando o linfonodo previamente positivo e marcado foi recuperado entre os linfonodos sentinelas. A combinação da BLS com a retirada direcionada do linfonodo previamente positivo e marcado, denominada dissecção axilar direcionada (*targeted axillary dissection* – TAD), demonstrou maior acurácia para avaliação da resposta axilar após a neoadjuvância. Na presença de doença linfonodal residual (ypN+), a linfadenectomia axilar permanece como abordagem padrão, enquanto estratégias de desescalada da cirurgia axilar associadas à radioterapia regional ainda estão em investigação [78,80].

LS após quimioterapia neoadjuvante:

Em pacientes sem comprometimento linfonodal (cN0), as taxas de falso-negativo são semelhantes àquelas encontradas com cirurgia primária. Algumas revisões sistemáticas com meta-análises relataram taxas gerais de falso-negativo de cerca de 10%, independentemente do uso de traçadores duplos ou do número de gânglios linfáticos removidos[81–83]. Estas taxas são semelhantes às encontrados no estudo NSABP B-32 e são consideradas seguras.

Três importantes estudos avaliaram pacientes com axila inicialmente positiva N1/N2 e LS negativo após o tratamento. As taxas gerais de falso-negativo relatadas por esses estudos foram 14,2%, 12,6% e 13,3%, respectivamente. Portanto, embora inferiores a outras taxas relatadas anteriormente, estas ainda foram superiores a 10%, que é o parâmetro especificado como seguro[77–79].

Em pacientes com linfonodos axilares inicialmente positivos N1/N2 e LS positivo após o tratamento, ainda não é possível omitir a dissecção axilar. Assim, uma discussão em conjunto com o radio-oncologista e oncologista deve ser realizada em casos selecionados.

6.2.3 Cirurgia após tratamento sistêmico neoadjuvante

Após o tratamento neoadjuvante, a cirurgia está sempre indicada[84]. Diversos estudos demonstraram segurança em realizar cirurgia conservadora da mama, mesmo em casos não elegíveis para conservação da mama antes do tratamento neoadjuvante, incluindo casos de tumores T3 e T4 inicialmente[85,86]. Neste cenário, a marcação da lesão inicial, com clip de preferência ou a pigmentação da pele na área de projeção do tumor antes do início da quimioterapia neoadjuvante, é fundamental para guiar marcação e cirurgia subsequente. Essas estratégias são especialmente importantes em lesões que tem alta chance de resposta patológica, como no caso dos tumores triplo negativos e HER2. A análise adequada da doença, com mapeamento da área correta do tumor inicial e identificação, quando for o caso, de doença residual é fundamental para a segurança do processo e seleção de terapias adicionais. Ressalta-se que não é necessário obter resposta patológica completa para realizar uma cirurgia mais

conservadora na mama. A cirurgia, após o tratamento neoadjuvante, não deveria ultrapassar um intervalo de 8 semanas. Em resumo, há maior complexidade em realizar cirurgia da mama após tratamento neoadjuvante, sendo necessário um cuidado multidisciplinar adequado (mastologia, oncologia clínica, radiologia, medicina nuclear, patologia e radioterapia).

A cirurgia axilar realizada no momento da cirurgia definitiva da mama (após a quimioterapia neoadjuvante) também é sempre recomendada. Apesar de taxas mais baixas de identificação e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes da quimioterapia, especialmente com axila inicialmente positiva: estratégias adicionais como retirada de 3 ou mais linfonodos, facilitada com a dupla marcação ou mesmo a retirada de linfonodos clipados, tornam a taxa de falso negativo similar a cirurgia primária[87]: Mais ainda, como descrito previamente, diversos estudos institucionais demonstraram segurança oncológica em realizar a biopsia do linfonodo sentinela. Portanto, pacientes cN1 ou cN2 inicial, que tiveram resposta clínica e radiológica após tratamento neoadjuvante (ycN0), podem ser submetidas à biópsia do linfonodo sentinela[88,89].

Na presença de linfonodos positivos (ypN1sn), a linfadenectomia axilar radical (mínimos níveis I e II) está, em geral, indicada, exceto na presença apenas de células tumorais isoladas, segundo resultado do estudo ICARO[90]. Na doença limitada a micrometástase no linfonodo sentinela, pode-se se discutir caso a caso a omissão da dissecção axilar, exceto na doença triplo negativa: o estudo microNAC, por exemplo, demonstrou maior recorrência axilar no grupo da omissão da dissecção em seguimento curto neste subtipo específico. Na macrometástase, em geral, a dissecção axilar deve ser realizada até dados de segurança sejam conhecidos[91].

6.2.4 Radioterapia

A radioterapia (RT) adjuvante é indicada com a finalidade de obtenção do controle locorregional, reduzindo o risco de recidiva após o tratamento cirúrgico e, para a maioria das pacientes, reduzindo também a mortalidade câncer-específica[92] .

Vários esquemas de dose e fracionamento de RT são utilizados, refletindo o papel da RT no tratamento do câncer de mama localmente avançado e em outros estádios da doença. Historicamente, empregavam-se doses totais de 50 a 50,4 Gy, com fracionamento de 1,8 a 2,0 Gy/fração. [93,94]

Atualmente, no entanto, os esquemas recomendados são o hipofracionamento moderado e o hipofracionamento extremo (ou ultra-hipofracionamento). No hipofracionamento moderado, o tratamento é realizado em 15 ou 16 frações, com dose por fração de 2,67 ou 2,66 Gy (15 x 2,67 Gy ou 16 x 2,66 Gy). Esse esquema é indicado para todas as pacientes, independentemente do estadiamento, da necessidade de irradiar as regiões linfonodais regionais e da presença ou não de reconstrução mamária imediata. Em casos selecionados, nos quais o volume alvo se restringe à mama, sem reconstrução mamária imediata, em pacientes com doença T1-3N0, pode-se optar pelo hipofracionamento extremo (5 sessões em dias consecutivos — 5 x 5,2 Gy) [95–97] .Radioterapia após cirurgia conservadora da mama, A RT adjuvante é indicada e deve ser realizada nas pacientes com cT1-4, cN0 ou cN+ [49].

6.2.4.1 Radioterapia após cirurgia conservadora da mama

A RT adjuvante deve ser realizada nas pacientes com cT1-4, cN0 ou cN+.

Em pacientes com linfonodos regionais positivos submetidas à cirurgia de princípio (upfront), as cadeias linfonodais regionais devem ser incluídas no volume alvo de tratamento. Quando pacientes selecionadas com estadiamento cT1-2N1 são submetidas ao tratamento neoadjuvante e obtêm resposta patológica completa após a cirurgia, a radioterapia das regiões linfonodais pode ser omitida, procedendo-se apenas com a irradiação de toda a mama[98] .

Ao adotar esquemas de hipofracionamento, é recomendado o uso de radioterapia conformada 3D, uma técnica que requer o uso de tomografia computadorizada para o planejamento da radioterapia e para minimizar heterogeneidade de dose e exposição aos órgãos adjacentes como o coração e o pulmão[99].

Ressalta-se que se deve considerar não realizar radioterapia da mama apenas em situações especiais, como pacientes com mais de 70 anos de idade com receptores hormonais positivos, tumores cN0, pT1 que recebam hormonioterapia adjuvante, desde que seja discutido com a própria paciente e em reunião multidisciplinar quanto ao risco aumentado de recidiva local em 10 ou mais anos, considerando a expectativa de vida, sem impacto na sobrevida global[55,100,101].

6.2.4.2 Radioterapia após mastectomia

A realização de RT após mastectomia deve considerar as seguintes situações:

- Linfonodos axilares negativos e tumor ≤ 5 cm e margens ≥ 1 mm: sem indicação de RT;
- Linfonodos axilares negativos e tumor maior que 5 cm: nessa situação, indicava-se historicamente RT sobre a parede torácica; atualmente, considera-se a omissão da RT;
- Um a 3 linfonodos axilares positivos: considerar radioterapia sobre a parede torácica e drenagem linfática;
- Quatro ou mais linfonodos axilares positivos: radioterapia sobre a parede torácica e drenagem linfática;

Margem comprometida: prefere-se a reabordagem cirúrgica para obtenção de margens negativas; caso não seja possível, considerar RT sobre a parede torácica, com ou sem irradiação da drenagem linfática. Nas pacientes que receberem tratamento sistêmico neoadjuvante, a indicação da radioterapia após mastectomia deve levar em consideração a resposta ao tratamento sistêmico e os riscos adicionais que a paciente apresenta a despeito da resposta patológica completa ter ou não sido observada. Recomenda-se uma avaliação médica especializada nesse momento[102] .

6.2.4.3 Radioterapia na doença metastática

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 dor, metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica)[98,99]. 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 estereotáxica fracionada, em casos selecionados e conforme avaliação individualizada, com o objetivo de controle local da doença[22].

6.3 Tratamento medicamentoso

Os tratamentos preconizados neste Protocolo são baseados na literatura científica atual, levando em conta as tecnologias com indicação relacionada ao câncer de mama aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e recomendadados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) – com a exceção de casos excepcionais, para os quais se admitiu o uso *off-label*, tido como consagrado na prática clínica – e que demonstram impacto na história natural da doença, com o objetivo principal de reduzir a mortalidade pelo câncer de mama.

Este PCDT abordará os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão disponíveis como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

Os cuidados paliativos integram a assistência às pessoas com câncer de mama e devem ser ofertados de acordo com as necessidades clínicas e as preferências da paciente, devendo ser consideradas de forma integrada ao tratamento e à monitorização da doença.

6.3.1 Quimioterapia

A quimioterapia é um dos recursos disponíveis na terapêutica do câncer de mama. Ela consiste na aplicação de fármacos antineoplásicos que podem ser administrados por diversas vias (venosa, oral, subcutânea), de forma isolada ou combinada, com os objetivos de impedir ou reduzir o risco da disseminação de células tumorais, reduzir o tamanho o tumor ou impedir seu crescimento.

Esta terapia não é isenta de efeitos colaterais, devendo estes serem conhecidos pelos médicos prescritores, que deverão saber manejar seus efeitos, avaliando a tolerância de cada paciente.

A finalidade de emprego nesta neoplasia pode ser neodjuvante, adjuvante ou paliativa.

6.3.2 Hormonioterapia

A hormonioterapia, também chamada de tratamento hormonal ou terapia endócrina, é um recurso importante quando o tumor expressar positividade na imunohistoquímica, para os receptores hormonais: RE e/ou RP.

As formas mais comuns de ação consistem no bloqueio da ligação dos hormônios aos receptores, nas células tumorais ou à diminuição da produção destes, pelo organismo. Devem ser considerados fatores, como status menopausal e contraindicações previstas em bula, para a melhor escolha, dentre os esquemas possíveis[100].

O estado menopausal é um importante critério para definição da hormonioterapia, sendo a menopausa comumente definida como interrupção permanente da menstruação. Contudo, durante o tratamento do câncer de mama, pode haver uma diminuição profunda e permanente na síntese de estrogênio ovariano, a qual pode ser confundida com menopausa. Assim, para determinar se a paciente está em menopausa, deve-se considerar qualquer um dos critérios definidos pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[101,102]:

- Ooforectomia bilateral prévia ou ablação OU;
- Idade maior ou igual a 60 anos OU;
- Idade menor que 60 anos e amenorreia durante 12 ou mais meses na ausência de quimioterapia, tamoxifeno ou supressão ovariana e hormônio folículo estimulante (FSH) e estradiol na pós-menopausa OU;
- Para pacientes em uso de tamoxifeno e idade menor 60 anos, nível de estradiol plasmático e de FSH compatíveis com a pós-menopausa.

Em mulheres pré-menopausa, pode-se optar pela ablação ovariana concomitante à hormonioterapia. Esta ablação pode ser cirúrgica ou com uso de radioterapia, de forma definitiva, ou química, de forma temporária, com o uso de análogos de liberação do hormônio Luteinizante (LHRH). A supressão ovariana é indicada para pacientes com maior risco clínico, como aquelas que receberam quimioterapia adjuvante e as pacientes mais jovens (< 35 anos)[103].

A resistência endócrina pode ser primária, quando há recorrência do tumor nos dois primeiros anos de tratamento adjuvante ou progressão de doença durante os seis primeiros meses de hormonioterapia de primeira linha no câncer de mama metastático; ou secundária, quando ocorre após os dois primeiros anos de hormonioterapia adjuvante e durante ou no primeiro ano após completar a terapia adjuvante ou, no caso de câncer de mama metastático, ocorra progressão de doença após os seis primeiros meses de hormonioterapia de primeira linha[104].

6.3.3 Critérios para optar pela neoadjuvância

Para pacientes com doença inicialmente inoperável por cirurgia conservadora, o uso de quimioterapia neoadjuvante é preconizado com o objetivo de converter o quadro para tumor operável. 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 global[85].

Sobre a **quimioterapia neoadjuvante**, esta é uma opção conforme a possibilidade de operar o tumor. Deve ser realizada por 6 meses para, então, se avaliar a indicação da cirurgia. A resposta deve ser monitorada clinicamente e por imagem. A avaliação por imagem deve ser realizada antes do início da quimioterapia neoadjuvante e após o término do tratamento, para documentação da extensão da doença e avaliação da resposta terapêutica. A avaliação deve incluir mamografia e ultrassonografia. A ressonância magnética das mamas pode ser utilizada para avaliação da extensão da doença e da resposta ao tratamento, especialmente quando houver disponibilidade e indicação clínica. Para pacientes com progressão da doença durante o tratamento neoadjuvante, a cirurgia deve ser indicada.

Se tumor operável menores que 2 cm, a cirurgia conservadora deve ser a primeira opção de tratamento, especialmente se RH+. Contudo, a quimioterapia neoadjuvante pode ser discutida nos seguintes casos:

- Pacientes com tumores T1c, HER2 +, RH-, mulheres jovens;
- Tumor primário grande em relação ao tamanho da mama em paciente que seja conservação da mama;
- Doença com linfonodo positivo;
- Quando é necessário tempo para decidir sobre a cirurgia;
- Tumores operáveis com características biológicas que favoreçam a indicação de quimioterapia (ex: triplo negativo, HER-2 positivo, luminal B).

Se tumor inoperável, a quimioterapia neoadjuvante pode ser discutida nos seguintes casos:

- Tumor inflamatório;
- Nódulos axilares N2 volumosos ou fundidos;
- Doença nodal N3, independente do status de RH;
- Tumores T4.

A hormonioterapia neoadjuvante é indicada como alternativa à quimioterapia neoadjuvante para pacientes pós-menopausadas com tumores RH positivos sem condição clínica ou com contraindicações para realização de quimioterapia e cujos tumores apresentam alta expressão de receptores hormonais e baixo índice proliferativo[105,106]. Em regra, também deverá ser realizada por 6 meses [107–109]. Caso após 6 meses, o paciente seja considerado inoperável por condições clínicas (idade, performance status, comorbidades, morbidade cirúrgica), a prescrição de hormonoterapia pode ser realizada como doença avançada.

Em pacientes pré-menopáusicas, a eficácia da hormonioterapia neoadjuvante parece ser inferior à da quimioterapia[110].

6.3.4 Critérios para optar pela adjuvância

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 acompanhamento[111].

Aspectos específicos relacionados à decisão ou não pela realização da adjuvância, bem como o esquema mais adequado possível, devem considerar o risco baseado no estadiamento, os biomarcadores preditivos (HER2, RE, RP), a performance do paciente e comorbidades associadas.

A terapia sistêmica adjuvante está indicada para as pacientes com câncer de mama em estádio inicial e para aquelas com doença localmente avançada submetidas à cirurgia com ou sem radioterapia.

A hormonioterapia associada à radioterapia pode ser indicada para pacientes com tumores de baixo risco de recidiva que expressem receptores hormonais, de acordo com o estado menopausa[104]. Além da radioterapia e hormonioterapia, a quimioterapia (adjuvante ou neoadjuvante) pode ser indicada para pacientes com risco de recidiva intermediário ou alto, desde que não haja contraindicação clínica (**Quadro 6**).

A **hormonioterapia adjuvante** é indicada para pacientes com RH positivo, independente da expressão de HER2, devendo a escolha do esquema e duração levar em conta o estado menopausal, as comorbidades, idade e tolerância da 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 HER2 e índice proliferativo. Estas informações são potenciais fatores prognósticos de recidiva ou mortalidade e devem ser, preferencialmente, adicionadas nas calculadoras de risco, para auxílio no direcionamento do tratamento.

Informações adicionais estão descritas no item *Classificação de risco de recidiva*. A escolha do tratamento sistêmico é apoiada pelos seguintes critérios:

- Tamanho do tumor primário;
- Grau do tumor primário;
- Situação dos linfonodos axilares;
- Status dos RH;
- Perfil IHQ (expressão do receptor HER2);
- Estado menopausal;
- Idade;
- Preferência da paciente.

6.4 Doença inicial ou localmente avançada (estádios I a III)

Tumores localmente avançados são os que apresentam fixação à parede torácica, envolvimento cutâneo, linfonodos fusionados e/ou envolvimento de fossa supraclavicular ipsilateral. O tratamento sistêmico das pacientes com tumores iniciais ou localmente avançados compreende o tratamento neoadjuvante, realizado antes da cirurgia do tumor primário e/ou tratamento adjuvante, iniciado após a cirurgia do tumor primário.

6.4.1 Câncer de mama RH positivo/HER2 negativo

6.4.1.1. Tratamento sistêmico neoadjuvante e adjuvante

Os esquemas de quimioterapia neoadjuvante e adjuvante estão descritos no **Quadro 7.**

Quadro 7. Esquemas terapêuticos para quimioterapia (adjuvante e neoadjuvante) em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado hormônio-positivo.

Possíveis esquemas
AC (doxorrubicina + ciclofosfamida)
AC-T (doxorrubicina + ciclofosfamida) seguido por paclitaxel ou docetaxel
AC em dose densa (doxorrubicina + ciclofosfamida), com ou sem fatores estimuladores de colônias de macrófagos, seguido por paclitaxel (semanal ou a cada 2 semanas) (podendo-se alterar a sequência) [a]
FAC (ciclofosfamida + doxorrubicina +fluoruracila)[b,c]
FEC (ciclofosfamida + epirrubicina + fluoruracila) [b,c]
TAC (docetaxel + doxorrubicina + ciclofosfamida)[c]
CMF (ciclofosfamida + metotrexato + fluoruracila)[c]
TC (docetaxel + ciclofosfamida)[d]

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2. [a.] Esquema preferencial [b] Há evidências de que não apresentam benefício adicional na adjuvância. [c] Podem ser úteis em casos excepcionais. [d] Utilizado em casos de linfonodos negativos ou com contraindicação à antraciclina.

Obs.: Fatores estimuladores de colônia devem ser empregados como profilaxia primária em pacientes que estejam utilizam o esquema AC-T com dose-densa

Fonte: Elaboração própria.

Uma revisão sistemática concluiu que 6 ciclos de ciclofosfamida associada a metotrexato e fluoruracila (CMF) é equivalente a 4 ciclos de doxorrubicina associada à ciclofosfamida (AC). Ambos os esquemas reduziram 20% a 25% da mortalidade das pacientes e reduziram em 30% a recidiva da doença, em oito anos. No geral, esquemas quimioterápicos com dose significativamente mais baixa por ciclo de antraciclinas foram menos efetivos, comparados a doses mais intensas[112].

Outra revisão sistemática, que utilizou dados individuais de pacientes, concluiu que aumentar a dose-densidade 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 causas[113]. Sendo assim, esquemas de quimioterapia além de 4 ciclos de AC, como por exemplo, ciclofosfamida associada à doxorrubicina e fluoruracila (FAC) por 6 ciclos; ou ciclofosfamida associada à epirrubicina e fluoruracila (FEC) por 6 ciclos; ou 4 ciclos de AC associada à taxano resultam em maior benefício com redução adicional de 15% a 20% na mortalidade[113].

A associação de taxano de forma sequencial à antraciclina mais ciclofosfamida se mostrou mais eficaz quando comparado com o esquema ACx04, sem aumentar o risco de mortalidade por leucemia ou insuficiência cardíaca, como os esquemas que avaliaram doses maiores de antraciclinas. Diferentes esquemas terapêuticos com taxanos foram avaliados, tendo se mostrado ganho em sobrevida livre de doença e sobrevida global com os esquemas que utilizaram paclitaxel semanal, por 12 semanas, paclitaxel a cada 14 dias, por 4 ciclos, ou docetaxel a cada 3 semanas, por 4 ciclos[114–116].

6.4.1.2. Hormonioterapia neoadjuvante

Os esquemas de hormonioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado hormônio-positivo estão descritos no **Quadro 8.**

Quadro 8. Esquemas terapêuticos para hormonioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado hormônio-positivo.

Esquema
Inibidor de aromatase por 6 meses

Fonte: Elaboração própria.

6.4.1.3 Hormonioterapia adjuvante

A hormonioterapia adjuvante deve ser indicada para pacientes com tumores RH+, definidos por qualquer grau de positividade na IHQ, independentemente da expressão de HER2 considerando o estado menopausal. De forma geral, observa-se que maiores níveis de expressão de receptores hormonais estão associados a maior benefício da terapia endócrina. A escolha do esquema terapêutico deve levar em consideração não apenas o status menopausal, mas também comorbidades, perfil de risco oncológico e tolerabilidade ao tratamento. A hormonioterapia adjuvante deve ser iniciada após a conclusão da quimioterapia adjuvante, quando esta estiver indicada. Embora possa ser administrada concomitantemente à radioterapia, essa associação pode estar relacionada a aumento de toxicidade, devendo a decisão ser individualizada.

Em mulheres pré-menopáusicas ao diagnóstico, a ocorrência de amenorreia após a quimioterapia não constitui um marcador confiável de menopausa definitiva, uma vez que a função ovariana pode persistir ou ser recuperada ao longo do tempo. Assim, em pacientes com amenorreia induzida por tratamento, recomenda-se:

- Avaliação seriada de FSH e estradiol, ou
- Consideração de supressão/ablação ovariana (ex: ooforectomia) para adequada definição do estado menopausal e, consequentemente, escolha da estratégia endócrina mais apropriada.

Pacientes na perimenopausa representam um grupo desafiador, frequentemente sub-representado em ensaios clínicos, sendo as recomendações geralmente extrapoladas de dados em populações pré e pós-menopáusicas. Uma coorte envolvendo

2.295 mulheres entre 45 e 50 anos com câncer de mama RE+ demonstrou que a exposição mais prolongada a inibidores de aromatase (IA) esteve associada a menores taxas de recidiva. Após cinco anos de seguimento: IA < 25% do tempo de tratamento: 29,6% de recidiva, IA entre 25% e 75%: 10,8% de recidiva, IA > 75%: 12,8% de recidiva [117]. Esses dados reforçam o potencial benefício do uso de IA nesse grupo, desde que adequadamente selecionado.

A indicação de IA em mulheres na perimenopausa deve ser feita com cautela. Isso porque pacientes com amenorreia induzida por quimioterapia podem apresentar, temporariamente, níveis hormonais compatíveis com pós-menopausa, sem que haja falência ovariana definitiva. Há risco de recuperação da função ovariana meses ou anos após a quimioterapia, o que pode comprometer a eficácia dos inibidores de aromatase, uma vez que estes dependem de um ambiente de baixa produção estrogênica ovariana. Dessa forma, recomenda-se monitoramento clínico e laboratorial periódico e considerar supressão ovariana associada ao IA, quando houver dúvida quanto ao status menopausal[118].

A adição de abemaciclibe à hormonioterapia adjuvante está indicada para pacientes com câncer de mama inicial RH positivo/HER2 negativo, linfonodo-positivo e com alto risco de recorrência. Para fins deste Protocolo, são consideradas de alto risco as pacientes com quatro ou mais linfonodos positivos ou com um a três linfonodos positivos associados a pelo menos um dos seguintes critérios: tumor ≥ 5 cm, grau histológico 3 ou índice Ki-67 ≥20%. O Ki-67 não constitui requisito obrigatório para indicação do tratamento quando os demais critérios clínico-patológicos de alto risco estiverem presentes.

O uso de abemaciclibe em associação à terapia endócrina é respaldado por evidências robustas (estudo monarchE) [119], demonstrando benefício significativo em sobrevida livre de doença invasiva em pacientes com doença de alto risco. Após avaliação da Conitec, o abemaciclibe foi incorporado ao SUS no tratamento do câncer de mama precoce, RH positivo, HER2 negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência[120]. Assim, pacientes que tenham iniciado a terapia endócrina adjuvante em até 12 semanas ainda podem iniciar o uso de abemaciclibe, em conformidade com os critérios adotados no estudo pivotal.

O tratamento deve ser iniciado em associação à hormonioterapia adjuvante, após conclusão da quimioterapia e radioterapia, quando indicadas, respeitando os critérios específicos de cada estudo clínico, e deve ser mantido por dois anos.

Mulheres na pré-menopausa

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 IA, utilizados apenas em pacientes submetidas à supressão ovariana temporária ou definitiva. Os IA incluem o anastrazol, o letrozol e o exemestano.

Em pacientes pré-menopáusicas, a supressão da função ovariana concomitante ao uso de tamoxifeno ou IA está associada a um ganho de sobrevida livre de doença, especialmente em pacientes de maior risco clínico. Os principais fatores associados à indicação de supressão ovariana incluem idade inferior a 35 anos, acometimento linfonodal positivo ou tumores maiores que 2 cm[121]. Nesses casos, a associação de gosserrelina à terapia hormonal oral pode ser considerada. 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 exemestano[103,122–124]. A indicação de supressão da função ovariana deve ser individualizada, considerando o estado menopausal, o risco de recorrência, a função ovariana após o tratamento, as comorbidades, a tolerabilidade e a preferência da paciente.

Caso a paciente entre na menopausa (confirmada por níveis hormonais) durante o tratamento com tamoxifeno, por 2 a 3 anos, este pode ser substituído por IA por mais 2 a 3 anos (até completar 5 anos). No entanto, pacientes sem estado 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 IA[125]. Portanto, em pacientes que realizam esta troca, é recomendável que a função ovariana seja monitorada para detectar possíveis reativações.

O **Quadro 9** descreve alguns dos esquemas de hormonioterapia adjuvante em mulheres na pré-menopausa.

Quadro 9. Esquemas terapêuticos para hormonioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado hormônio-positivo na pré-menopausa.

Possíveis esquemas
Mulheres na pré-menopausa
Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos
Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos + Tamoxifeno 20 mg/dia por 2 a 3 anos
Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos + Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos
Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos + IA por 2 a 3 anos, caso paciente entre na menopausa
Supressão ovariana em combinação a tamoxifeno 20 mg/dia ou IA por 2 anos[a]

Nota: [a] Em mulheres pré-menopáusicas, os inibidores de aromatase devem ser utilizados em associação à supressão ou ablação ovariana adequada. A escolha da terapia endócrina deve considerar o risco individual de recorrência, o estado funcional ovariano, as comorbidades, a tolerabilidade e a preferência da paciente.
Legenda: IA: Inibidor de aromatase
Fonte: Elaboração própria.

Mulheres na pós-menopausa

Em pacientes pós-menopáusicas, o uso de tamoxifeno ou IA são possibilidades terapêuticas (**Quadro 10**). A troca do tamoxifeno por um IA após dois a três anos de tratamento e seu uso até completar cinco anos, conhecida como *switch*, demonstrou reduzir o risco de recidiva e de morte em cinco anos comparado ao uso de tamoxifeno continuamente por cinco anos[126,127]. 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.

Pacientes com maior risco de recidiva seguem sendo candidatas à hormonioterapia adjuvante estendida, a ser discutida e avaliada individualmente.

Quadro 10. Esquemas terapêuticos para hormonioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado hormônio-positivo na pós-menopausa.

Possíveis esquemas
Mulheres na pós-menopausa
IA por 5 anos + IA por 2 anos;
IA por 2 a 3 anos seguido por tamoxifeno 20 mg/dia até completar pelo menos 5 anos de hormonioterapia (modalidade de *switch)*
Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos + IA por 5 anos[a]
Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos + Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos

Legenda: IA: Inibidor de aromatase
[a] Opção para pacientes com alto risco de recidiva.
Fonte: Elaboração própria.

A duração mínima sugerida para a adjuvância hormonal é de 5 anos, independente do tratamento escolhido (tamoxifeno, 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, como também há benefícios, com a redução do percentual de recidiva.

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[128,129]. Pacientes com linfonodos positivos apresentam benefício maior em estudos com adjuvância estendida e maior risco de recidiva após cinco anos. Assim, sugere-se a extensão de tratamento para estas pacientes[129,130].

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 IA[128]. 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 considerados na decisão terapêutica[131].

Em candidatas à extensão da adjuvância hormonal que utilizaram tamoxifeno por cinco anos, tanto a manutenção do tamoxifeno (por mais cinco anos) quanto a troca por um IA (também por mais 5 anos) são opções terapêuticas razoáveis com demonstração de diminuição de risco de morte. Esta escolha deve ser baseada em eventos adversos e preferência individual[127,132,133].

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[125,131,134]. Consistentemente, a extensão do tratamento por cinco anos adicionais também está associada a eventos adversos importantes, especialmente ósseos[135]. O uso de IA por dois anos adicionais demonstrou uma sobrevida livre de doença similar, mas com menos eventos adversos ósseos, em comparação à extensão da adjuvância por cinco anos[136]. Portanto, dois anos é o tempo de extensão sugerido após uso de cinco anos de IA[137].

6.4.2 Câncer de mama HER2 positivo

O oncogene HER2 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[138,139]. Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER2. Nestes casos, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2, demonstra benefício clínico como adjuvante ou paliativo[135,136,138,140–144].

Caso as pacientes expressem HER2 e sejam RH+, elas também são candidatas à hormonioterapia (neoadjuvante e adjuvante), descritas no item anterior.

6.4.2.1 Tratamento sistêmico neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante é preferida em relação à adjuvante para pacientes que expressam o receptor HER2 e, ao ser associada ao trastuzumabe, mostra ainda mais ganhos de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global[135]. 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 neoadjuvante[145].

Para pacientes com tumor HER2 positivo inoperável, é recomendada a neoadjuvância com quimioterapia associada à trastuzumabe, seguida 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. Verifica-se que pode existir benefício da associação de pertuzumabe (neo) adjuvante, ainda não incorporada ao SUS, na diminuição ainda maior do risco de recorrência e/ou morte, devendo a mesma passar pelos ritos de incorporação legalmente vigente. O **Quadro 11** elenca os possíveis esquemas de neoadjuvância para estas pacientes.

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 HER2 confirmada[144]. 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 taxano[145].

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 que possa existir benefício do uso de pertuzumabe no contexto neoadjuvante em combinação com trastuzumabe e quimioterapia, após a avaliação da Conitec, o esquema não foi incorporado ao SUS [146]. Assim, este Protocolo não o preconiza.

Quadro 11 Esquemas terapêuticos para quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado HER2 positivo.

Possíveis esquemas
AC-TH (doxorrubicina + ciclofosfamida) seguida por paclitaxel ou docetaxel + trastuzumabe
TH (paclitaxel + trastuzumabe) *
TCH (docetaxel ou paclitaxel + carboplatina +trastuzumabe)

Fonte: Elaboração própria.

Nota 1: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

Nota 2: Ainda que possa existir benefício do uso de pertuzumabe no contexto neoadjuvante para pacientes com lesão primária ≥ 2 cm ou linfonodo positivo, informa-se que este ainda não está incorporado ao SUS, devendo passar pelos ritos de incorporação legalmente vigentes.

Nota 3: *O esquema paclitaxel associado ao trastuzumabe (TH) apresenta evidência consolidada como estratégia adjuvante desescalonada para pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial de baixo risco, particularmente com doença estádio I e linfonodo-negativa, conforme demonstrado no estudo APT.

6.4.2.2 Tratamento sistêmico adjuvante

O tratamento padrão utilizado de maneira adjuvante constitui-se de quimioterapia, baseada ou não em antraciclinas, seguida de hormonioterapia adjuvante, quando o tumor também for RH positivo.

Os esquemas de quimioterapia tradicionalmente utilizados para o tratamento adjuvante associado ao trastuzumabe estão centrados no uso de antraciclina seguida de taxanos (AC-TH). Os principais resultados com a associação de trastuzumabe à quimioterapia baseada em antraciclina demonstram ganhos de sobrevida livre de doença e sobrevida global[142]. Outro tratamento também eficaz é a associação de trastuzumabe com docetaxel e carboplatina por 6 ciclos, sem a necessidade de uso de antraciclinas (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 pacientes[136]. Pacientes com câncer de mama localizado HER2 positivo devem realizar cirurgia conservadora seguida de adjuvância com paclitaxel semanal, durante 12 semanas, e trastuzumabe, a cada três semanas, durante um ano (**52 semanas**). Esse tratamento é preconizado por apresentar grandes benefícios de sobrevida livre de doença invasiva (93%) e sobrevida global (95%) em três anos de acompanhamento[147].

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 distância[148]. Na 110ª reunião da Conitec, o Plenário recomendou a incorporação do trastuzumabe entansina para tratamento do câncer de mama HER2 positivo em pacientes em estádio III com doença residual pós-tratamento neoadjuvante[149]. A substituição do trastuzumabe por trastuzumabe entansina é recomendada após o procedimento cirúrgico, nos casos em que houver persistência de doença residual. 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 a paciente apresentar uma dessas condições, uma alternativa é manter o uso de trastuzumabe de forma adjuvante, até completar um ano de tratamento. O **Quadro 12** apresenta os esquemas terapêuticos sugeridos em concomitância com o trastuzumabe.

Pacientes em uso de trastuzumabe podem migrar para o uso de trastuzumabe entansina durante o curso da terapia adjuvante anti-HER2, respeitando-se o limite máximo de 12 semanas após a cirurgia para início do trastuzumabe entansina, conforme os critérios adotados no estudo clínico que subsidiou sua incorporação[148].

Quadro 12. Esquemas terapêuticos para quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado HER2 positivo.

Possíveis esquemas
AC-TH (doxorrubicina + ciclofosfamida) seguida por paclitaxel ou docetaxel + trastuzumabe
TCH (docetaxel ou paclitaxel + carboplatina +trastuzumabe)
Trastuzumabe entansina (apenas estádio III)
TH (paclitaxel + trastuzumabe)
Trastuzumabe

Fonte: Elaboração própria.

Nota 1: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

Nota 2: Ainda que possa existir benefício do uso de pertuzumabe no contexto adjuvante para pacientes com lesão primária ≥ 2 cm ou linfonodo positivo, informa-se que este ainda não está incorporado ao SUS, devendo passar pelos ritos de incorporação legalmente vigentes.

6.4.2.3 Casos especiais

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 global[97]. No caso de pacientes obesas, deve-se seguir as doses preconizadas com área de superfície corporal real. Estudos com antracíclicos mostram que não há maior incidência de neutropenia febril ou maior mortalidade[150].

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 algumas 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 axila[151–154]. É recomendado o acompanhamento cardiológico e ginecológico, em parceria com o mastologista, oncologista e pediatra, além do monitoramento precoce da possibilidade de metástase.

A quimioterapia não deve ser realizada 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 neonatais[151–154].

O uso de trastuzumabe durante a gravidez é contraindicado, pois a exposição ao medicamento pode provocar oligoidrâmnio, 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].

6.4.3 Câncer de mama triplo negativo

6.4.3.1 Tratamento neoadjuvante

A maioria das pacientes com câncer de mama triplo-negativo deve receber tratamento de quimioterapia neoadjuvante, ou seja, aquelas com tumores maiores que 1 cm ou axila positiva. 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 há indicação de tratamento sistêmico, sugere-se que este seja realizado de forma neoadjuvante, especialmente, para estádio II ou III. Para pacientes com tumores em estádio I e tumores maiores do que 1 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- negativo[157]. Outra alternativa é o esquema AC a cada 21 dias (por quatro ciclos), seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas ou docetaxel a cada 21 dias (por quatro ciclos), realizando cirurgia com ou sem radioterapia na sequência. A utilização de esquema AC dose densa a cada 14 dias, seguido de fator de crescimento de colônias de granulócitos, deve ser considerada pois demonstrou superioridade em relação aos esquemas convencionais, com redução de risco de recidiva, mortalidade câncer-específica e sobrevida global em 10 anos.

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[158,159]. 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 estádio II e III, com ou sem mutação BRCA[160,161].

Embora haja evidências sobre potencial benefício do pembrolizumabe sobre o aumento da resposta patológica nesta população[162,163], informa-se que este medicamento ainda está em avaliação pela Conitec e, desta forma, este Protocolo não o preconiza.

O **Quadro 13** descreve os esquemas possíveis.

Quadro 13 Esquemas terapêuticos para quimioterapia (neoadjuvante e adjuvante) em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado triplo-negativo.

Possíveis esquemas
AC (doxorrubicina + ciclofosfamida)
AC-T (doxorrubicina + ciclofosfamida) seguido de docetaxel ou paclitaxel
AC em dose densa (doxorrubicina + ciclofosfamida), com ou sem fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos, seguido por paclitaxel (semanal ou a cada 2 semanas) (podendo-se alterar a sequência)
CMF (ciclofosfamida + metotrexato + fluoruracila)
TC (docetaxel + ciclofosfamida)
Capecitabina (doença residual)
T seguido de AC (paclitaxel seguido de doxorrubicina + ciclofosfamida
CMF (ciclofosfamida associada ao metotrexato + fluoruracila) (pacientes idosas)
PCb (paclitaxel associado à carboplatina) com ou sem sequenciamento de AC
Docetaxel + carboplatina

Nota: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

Esquemas com carboplatina devem ser preferenciais para pacientes com axila positiva.

Fonte: Elaboração própria.

6.4.3.2 Tratamento adjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo operadas inicialmente.

Pacientes com tumores iniciais maiores que 1 cm ou axila positiva que foram operadas inicialmente devem utilizar quimioterapia adjuvante com os mesmos esquemas possíveis para a neoadjuvância (**Quadro 13**) e realizando radioterapia na sequência.

6.4.3.3 Tratamentos adjuvante após quimioterapia neoadjuvante do câncer de mama triplo negativo

A presença de neoplasia residual na peça cirúrgica, após a neoadjuvância, é um marcador desfavorável para o risco de recidiva. Nestes casos, existe evidência que demonstre que o uso de capecitabina de forma adjuvante por oito ciclos aumenta a sobrevida livre de doença e a sobrevida global. Ressalta-se que esta indicação não tem previsão na bula vigente[128,164].

6.5 Doença 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 por meio da via linfática ou hematogênica. Mesmo sem a perspectiva de cura, o câncer de mama metastático é tratável.

6.5.1 Critérios que apoiam a escolha e da terapia sistêmica

A escolha do tratamento para pacientes com câncer de mama metastático depende de diversos fatores, como[165]:

- Características da paciente e do tumor;
- Localização de uma ou mais metástases;
- Agressividade da doença;
- Resposta às terapias anteriores;
- Tempo desde a última exposição à quimioterapia ou hormonioterapia;
- Agentes antineoplásicos usados previamente e as suas doses cumulativas;
- Preferências individuais da paciente;
- Possíveis eventos adversos;
- Adesão ao tratamento;
- Disponibilidade regional dos medicamentos;
- Necessidade de internação;
- Tempo de infusão e via de administração dos medicamentos;
- Comorbidades;
- Qualidade de vida.

6.5.2 Quimioterapia e hormonioterapia

Os objetivos do tratamento sistêmico são aumentar a sobrevida, aliviar sintomas e melhorar ou manter a qualidade de vida. 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 HER2. No momento do diagnóstico, as pacientes com câncer de mama recorrente ou estádio 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 pelo perfil RH do tumor e pelo status de HER2. 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 tratamento[166].

6.5.3 Câncer de mama avançado RH positivo

A hormonioterapia combinada com inibidores de quinase dependentes de ciclina 4 e 6 (iCDK4/6), abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe[167], é o tratamento de escolha inicial em pacientes com câncer de mama RH-positivo avançado e **HER2 negativo**, por ser eficaz e melhor tolerado em comparação com quimioterapia. Estes podem ser usados em mulheres com pouco

volume de doença não visceral e perfil de sensibilidade à hormonioterapia (doença *de novo*, intervalo longo após hormonioterapia adjuvante, comportamento indolente).

Os três medicamentos (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) foram avaliados pela Conitec e incorporados ao SUS para o tratamento de mulheres adultas com câncer de mama avançado ou metastático, com receptor hormonal positivo (HR+) e HER2 negativo (HER2-) por meio da Portaria SCTIE/MS nº 73/2021 [168]. Inexiste evidência de superioridade clínica consistente entre os inibidores de CDK4/6 e estudos que demonstrem benefício exclusivo de um agente específico. Além disso, os mecanismos de ação e os benefícios clínicos observados nos estudos pivotais são semelhantes. Assim, uma vez que a incorporação não os distinguiu, se necessário, a substituição entre os medicamentos dessa classe terapêutica é tecnicamente aceitável, desde que preservados os critérios de indicação, o cenário clínico, a associação com terapia endócrina apropriada e considerados o perfil de toxicidade, as interações medicamentosas, as comorbidades, as contraindicações, as intolerâncias e as preferências da paciente[169].

A substituição entre os inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe) pode ser considerada em situações de intolerância, toxicidade persistente ou contraindicação específica ao agente em uso, após avaliação individualizada. A transição deve ocorrer após interrupção do medicamento anterior e resolução da toxicidade que motivou a troca para grau ≤1 ou para níveis considerados clinicamente seguros, não havendo equivalência de dose entre os diferentes inibidores. O medicamento deve ser iniciado na dose recomendada para aquele agente, com eventuais reduções definidas de acordo com as características clínicas do paciente, toxicidades prévias, comorbidades, função hepática e renal, interações medicamentosas e recomendações específicas de cada fármaco. Antes e após a transição, recomenda-se hemograma e avaliação da função hepática, além de monitoramento direcionado ao perfil de toxicidade do agente: neutropenia e outras citopenias, particularmente com palbociclibe e ribociclibe; intervalo QTc, eletrólitos e hepatotoxicidade com ribociclibe; e diarreia, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos com abemaciclibe. Para ribociclibe, deve-se realizar eletrocardiograma e corrigir distúrbios eletrolíticos antes do início do tratamento, mantendo-se o monitoramento subsequente conforme recomendação específica.

As pacientes HER2 positivo não possuem indicação para o uso dos iCDK4/6, uma vez que estes medicamentos não são aprovados para esta população e a incorporação no SUS também não incluiu estas pacientes.

Pacientes com receptor hormonal positivo com crise visceral ou resistência à terapia hormonal devem ser tratadas com quimioterápicos para rápida resposta, conforme quimioterapia preconizada às pacientes com câncer de mama avançado triplo negativo (**Quadro 17**). Importante ressaltar que crise visceral é definida como uma disfunção orgânica severa na qual a paciente apresenta sinais e sintomas de disfunção de órgãos e alterações em exames que indicam rápida progressão da doença com risco de morte e urgente necessidade de resposta clínica[23,24,30,170]. Diferentemente, existem situações de acometimento visceral que não se caracterizam como crise visceral, dado que o acometimento não gera uma disfunção do órgão acometido e não existem alterações relevantes em exames que indicam rápida progressão da doença [23–25,101,171–173].

Em pacientes com câncer de mama avançado com receptores hormonais positivos e HER2 negativo, a terapia endócrina, associada ou não a terapias-alvo, deve ser priorizada sempre que houver expectativa de benefício clínico, inclusive na presença de doença visceral. A resistência à terapia endócrina, isoladamente, não constitui indicação automática de quimioterapia, devendo a escolha do tratamento subsequente considerar os tratamentos previamente utilizados, a duração do benefício obtido, as alternativas endócrino-dirigidas disponíveis, biomarcadores preditivos, a extensão e a velocidade de progressão da doença, a presença de sintomas e a condição clínica da paciente. Nos casos de doença rapidamente progressiva ou crise visceral, caracterizada por disfunção orgânica grave e progressiva associada à doença e necessidade de resposta tumoral rápida, deve-se priorizar tratamento sistêmico com elevada probabilidade e rapidez de resposta, que pode incluir quimioterapia. A presença de metástases viscerais, na ausência de comprometimento funcional significativo do órgão, não caracteriza, isoladamente, crise visceral [174,175].

6.5.3.1 Pacientes pós-menopáusicas

Primeira linha terapêutica

Após avaliação da Conitec, a classe de inibidores de ciclinas (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) foi incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com RH+ e HER2 negativo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021[168].

Existe evidência que demonstre que a associação de inibidores de ciclina (CDK4/6) com IA é superior ao uso de IA em monoterapia, podendo esta combinação ser priorizada se houver condição clínica ou tolerância [176–178],.

Até o presente momento, não há uma comparação direta entre os inibidores CDK4/6 comercialmente disponíveis: palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe. Porém, uma revisão sistemática com meta-análise em rede mostrou que não há superioridade de um agente sobre outro em termos de sobrevida livre de progressão[179,180]. Não parece haver superioridade de um agente em relação aos demais IA, portanto, qualquer medicamento desta classe pode ser utilizado em primeira linha terapêutica[181]. A combinação de fulvestranto com os inibidores CDK4/6 ou este em monoterapia, devem ser os esquemas priorizados em pacientes que apresentaram recidiva após uso de inibidor da aromatase adjuvante ou até 12 meses após o término da adjuvância.

Há possibilidade do uso de tamoxifeno em monoterapia, nesta linha, ressalvando-se de que a associação deste com inibidores de ciclina, até o momento, não tem previsão regulatória.

Assim, para a primeira linha terapêutica, as opções terapêuticas incluem tratamento hormonal e inibidores de ciclina, conforme **Quadro 14**.

Pacientes que não tenham realizado tratamento prévio, que tenham realizado hormonioterapia prévia com tamoxifeno ou que tenham utilizado inibidor da aromatase a mais de 12 meses, devem iniciar o tratamento com **inibidor de aromatase + iCDK4/6**. Já em casos de redicivas em pacientes em vigência de uso de inibidor da aromatase adjuvante ou até 12 meses após o término do uso de inibidor de aromatase adjuvante, deve-se optar por **fulvestranto + iCDK4/6**.

Quadro 14 Esquemas terapêuticos de primeira linha para pacientes (pós- menopausa) com câncer de mama avançado (estádio IV) RH positivo e HER2 negativo.

Possíveis esquemas
iCDK 4/6 + IA ou fulvestranto ou
IA ou
Fulvestranto ou
Tamoxifeno

Legenda: iCDK 4/6: abemaciclibe (150 mg duas vezes ao dia, sem interrupção), palbociclibe (125 mg uma vez ao dia por 3 semanas e pausa de 1 semana) ou ribociclibe (600 mg por 1x dia por 3 semanas e pausa de 1 semana). IA (anastrozol, letrozol ou exemestano); fulvestranto (dose mensal de 500 mg por via intramuscular).

Fonte: Elaboração própria.

Segunda linha terapêutica

Caso não tenha sido utilizado na primeira linha de tratamento, a opção é o uso de fulvestranto na dose de 500 mg , por ser mais eficaz que a dose de 250 mg[182,183.182]

Na falha de inibidor não esteroidal, como anastrozol ou letrozol, ainda pode ser utilizado um inibidor esteroidal, como exemestano[184]. Os dados de uso de tamoxifeno nesta situação demonstram um benefício restrito à taxa de resposta[185].

Na segunda linha terapêutica, os iCDK4/6 demonstraram aumento de sobrevida livre de progressão e melhora da taxa de resposta objetiva quando utilizados em associação ao fulvestranto. Porém, não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados[186,187]. Após avaliação da Conitec, a classe de iCDK4/6 (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) foi

incorporada ao SUS para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com RH+ e HER2 negativo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021[168], independentemente da linha terapêutica.

Ainda que possa existir benefício no uso de everolimo e alpelisibe[188,189], informa-se que os medicamentos não incorporados ao SUS, devendo passar pelos ritos de incorporação legalmente vigentes.

Assim, as alternativas terapêuticas aceitas para segunda linha que inclui tratamento hormonal, estão apresentadas no **Quadro 15.**

Quadro 15 Esquemas terapêuticos de segunda linha para pacientes (pós-menopausa) com câncer de mama avançado (estádio IV) RH positivo e HER2 negativo.

Possíveis esquemas
- Inibidor CDK 4/6 (se não tiver sido usado na 1ª linha) + fulvestranto
- Inibidor CDK 4/6 (se não tiver sido usado na 1ª linha) + IA
- Fulvestranto ou
- Exemestano ou
- IA ou
- Tamoxifeno

Legenda: Inibidor CDK 4/6: palbociclibe e ribociclibe (ciclo completo de 28 dias, sendo 21 dias consecutivos, seguido por sete dias sem tratamento – esquema 3/1) ou abemaciclibe (em ciclos mensais); Fulvestranto (dose mensal de 500 mg por via intramuscular); Exemestano: 25 mg/dia em monoterapia.
Fonte: Elaboração própria.

6.5.3.2 Pacientes pré-menopáusicas

Pacientes na pré-menopausa têm as mesmas indicações terapêuticas que as mulheres na pós-menopausa. Contudo, aquelas com indicação de uso de IA ou fulvestranto devem ser submetidas à indução de menopausa temporária ou definitiva com uma de três possíveis estratégias e, a partir de então, estas pacientes são tratadas como pós- menopáusicas[165]:

- Ooforectomia cirúrgica bilateral;
- Ooforectomia actínica bilateral;
- Administração mensal de 3,6 mg de análogo de LHRH, preferencialmente com gosserrelina.

O risco de infertilidade induzida pelo tratamento deve ser discutido com todas as pacientes em idade reprodutiva no momento do diagnóstico, especialmente considerando que os procedimentos de preservação da fertilidade realizados antes do tratamento oncológico são mais efetivos [190] . Recomenda-se a supressão da função ovariana com análogos de GnRH, preferencialmente gosserrelina, conforme indicação clínica e disponibilidade assistencial.

6.5.4 Câncer de mama avançado HER2 positivo

A via de sinalização HER2 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.

O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que se liga em um domínio extracelular distinto do trastuzumabe e previne sua dimerização com HER3. 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 em estudos observacionais[191–193].

São candidatas ao duplo bloqueio em 1ª linha pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes), 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 meses[194].

Cerca de 10% das pacientes do estudo CLEOPATRA foram previamente expostos ao trastuzumabe e um estudo recente relatou benefícios muito menores da adição de pertuzumabe às pacientes com câncer de mama metastático expostos ao trastuzumabe no tratamento de segunda linha[195].

O duplo bloqueio da via HER2 associado a docetaxel deve ser utilizado em primeira linha terapêutica. Na indisponibilidade de pertuzumabe, o uso de quimioterapia e trastuzumabe é o tratamento de escolha.

O uso de trastuzumabe e quimioterapia sem pertuzumabe é inferior à quimioterapia associada ao duplo bloqueio da via HER2. 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[196,197].

Os esquemas terapêuticos para estas pacientes estão descritos no **Quadro 16**.

Quadro 16 Esquemas terapêuticos para em pacientes com câncer de mama avançado (estádio IV) HER2 positivo.

Possíveis esquemas
Trastuzumabe + pertuzumabe + docetaxel[a]
Trastuzumabe + pertuzumabe + paclitaxel
Trastuzumabe + paclitaxel ± carboplatina
Trastuzumabe + docetaxel
Trastuzumabe + vinorelbina
Trastuzumabe + capecitabina
Trastuzumabe

Legenda: [a] Mantendo-se o tratamento até que se verifique progressão da doença.

Nota: Trastuzumabe também pode ser associado a cisplatina, gencitabina, vinorelbina, fluoruracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida e metotrexato.

Fonte: Elaboração própria.

Caso as pacientes expressem HER2 e sejam RH+, elas também são candidatas à hormonioterapia descritas no item anterior, com exceção dos iCDK4/6, uma vez que esta classe não possui indicação aprovada para uso em câncer de mama HER2 positivo.

Para os casos de progressão tumoral após o uso de trastuzumabe em pacientes com doença metastática ou recidivada, o uso de trastuzumabe-entansina foi avaliado pela Conitec, recebendo recomendação desfavorável à sua incorporação. Assim, conforme Portaria SCTIE/MS nº 99/2022190, o medicamento não foi incorporado ao SUS para essa indicação. Ainda, em que pese possa existir potencial benefício do trastuzumabe deruxtecana para tal indicação191, este ainda não incorporado ao SUS, devendo passar pelos ritos de incorporação legalmente vigentes. Por fim, acrescenta-se que medicamentos tais como o lapatinibe192,193 possuem aprovação regulatória esta finalidade, porém também ainda devem ser submetidos aos ritos de incorporação legalmente vigentes. Portanto, **o presente Protocolo não preconiza alternativas terapêuticas específicas para pacientes nestas condições devido à não incorporação de tecnologias que atendam às suas necessidades, mas reforça que os protocolos institucionais dos serviços em que as pacientes são atendidas devem estabelecer condutas aceitáveis até que atualização deste enderece apropriadamente a lacuna.**

6.5.5 Câncer de mama avançado triplo negativo e linhas subsequentes

Pacientes com câncer de mama triplo-negativo não são candidatas às terapias anti-HER2 ou hormonal, uma vez que a ausência destes biomarcadores prediz não resposta ao bloqueio da via HER2 e à hormonioterapia, respectivamente. Portanto,

pacientes com tumores triplo-negativos apresentam piores prognósticos, devendo ser tratadas com quimioterápicos para rápida resposta.

Os fármacos associados à maior efetividade para essas pacientes são os antracíclicos (doxorrubicina ou epirrubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel). Outros agentes quimioterápicos com atividade em doença metastática são: capecitabina, gencitabina, metotrexato, fluoruracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, carboplatina, doxorrubicina lipossomal. Destaca-se que as novas terapias de alto custo como a ixabepilona, a primulina, o paclitaxel ligado à albumina (nabpaclitaxel)[165], possuem aprovação regulatória, porém ainda não foram submetidos à análise de avaliação de incorporação pela Conitec.

Para pacientes com câncer de mama metastático que já utilizaram antraciclinas e taxanos há menos de um ano a capecitabina e a vinorelbina são opções de tratamento adequadas. Destaca-se que novas terapias de alto custo como a eribulina, possuem aprovação regulatória, porém ainda não foram submetidos à análise de avaliação de incorporação pela Conitec. 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 alopecia[165].

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 decisão pela 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 inaceitável[179].

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 linha é aceito em consensos internacionais com a intenção de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida[165].

Existem outras classes de medicamentos ainda não avaliadas para a incorporação de tratamento do câncer de mama, como a imunoterapia[202–204], anti-angiogênico e inibidores de PARP[194,205].

Os esquemas terapêuticos para esta indicação estão descritos no **Quadro 17**.

Quadro 17 Esquemas terapêuticos para pacientes com câncer de mama avançado (estádio IV) triplo negativo.

Possíveis esquemas
Inicial: paclitaxel, docetaxel, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, epirubicina, capecitabina, gencitabina, carboplatina, cisplatina Se paciente for refratário a antracíclicos: paclitaxel ou docetaxel docetaxel + capecitabina docetaxel + gencitabina paclitaxel + gencitabina ciclofosfamida + metotrexato + fluoruracila Se paciente for refratário a antracíclicos e taxanos:

Monoterapia com capecitabina, eribulina, gencitabina, carboplatina, cisplatina ou vinorelbina
capecitabina + vinorelbina
cisplatina + gencitabina
carboplatina + gencitabina
ciclofosfamida + metotrexato + fluoruracila
Podem ser usados:
FAC (fluoruracila + doxorrubicina + ciclofosfamida)
AC (doxorrubicina + ciclofosfamida)
carboplatina + paclitaxel

Nota: Trastuzumabe também pode ser associado a cisplatina, gencitabina, vinorelbina, fluoruracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida e metotrexato.
Fonte: Elaboração própria.

6.6 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 uma ou mais metástases ósseas devem receber o inibidor de osteólise, conforme protocolo institucional, associado a um efetivo tratamento sistêmico e radioterapia, quando indicada. Os inibidores de osteólise 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[206,207]. Assim, é recomendado o acompanhamento odontológico prévio e durante o tratamento oncológico, além da reavaliação e manutenção do inibidor de osteólise ao longo do tratamento.

7. MONITORAMENTO

O tratamento do câncer de mama não deve ser direcionado apenas à sobrevida, mas também ao resgate da autonomia, da funcionalidade e do bem-estar biopsicossocial da paciente. O seguimento deve contemplar, além da vigilância oncológica, a identificação e o controle dos efeitos tardios e de longo prazo do tratamento, promoção de hábitos de vida saudáveis, saúde mental, saúde sexual e reprodutiva e controle das comorbidades [208,209] .

O seguimento clínico deve ser periódico: a cada 3 a 6 meses nos primeiros três anos, a cada 6 a 12 meses nos anos 4 e 5 e, posteriormente, anual, podendo ser individualizado conforme o risco de recorrência, tratamentos realizados e necessidades clínicas. A mamografia anual de rastreio ou vigilância constitui a base para a detecção precoce de recidivas e novos tumores primários. Na ausência de sinais ou sintomas sugestivos de recorrência, não se recomenda a realização rotineira de exames laboratoriais, marcadores tumorais ou exames de imagem sistêmicos para rastreamento de doença metastática [208,209] .

As pacientes podem apresentar linfedema secundário à abordagem cirúrgica axilar ou à radioterapia regional. Assim, a equipe deve estar atenta aos sinais e sintomas e aos fatores de risco para seu desenvolvimento. Quando possível, recomenda-se avaliação basal dos membros superiores antes do tratamento axilar, permitindo comparação durante o seguimento. O linfedema pode ser identificado por alterações no perímetro ou volume do membro, devendo pacientes com aumento de volume, sensação de peso, edema, desconforto ou redução funcional ser avaliadas precocemente e encaminhadas para reabilitação quando indicado. A atividade física, incluindo exercícios progressivos de resistência, é segura e deve ser estimulada, não devendo o risco de linfedema constituir, isoladamente, motivo para restrição do exercício [208,209] .

Também podem ocorrer limitações da amplitude de movimento do ombro devido à aderência cicatricial ou à fibrose induzida por radiação. Assim, a equipe deve estar atenta aos sinais e sintomas, perguntando ativamente sobre limitações funcionais no braço, ombro e tórax durante o acompanhamento. Uma das estratégias para identificar essas limitações é avaliar a amplitude de movimento em flexão, abdução e rotações do ombro em comparação ao lado não afetado. Nesses casos, a reabilitação físico-funcional com fisioterapia pode promover ganho de mobilidade articular, fortalecimento, liberação miofascial e dessensibilização tecidual, conforme a necessidade individual [208,209] . Caso a paciente relate dor, deve ser direcionada aos cuidados preconizados no PCDT da Dor Crônica.

A prática regular de atividade física deve ser incentivada durante e após o tratamento, de forma individualizada e considerando as condições clínicas, limitações funcionais e preferências da paciente. Recomenda-se combinar exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular, com progressão gradual conforme tolerância. A atividade física contribui para redução da fadiga, melhora da capacidade cardiorrespiratória, força muscular, função física, sintomas de ansiedade e depressão e qualidade de vida. Estudos observacionais em sobreviventes de câncer de mama demonstram ainda associação entre maiores níveis de atividade física após o diagnóstico e menor mortalidade por câncer de mama e por todas as causas, além de sugerirem menor risco de recorrência[210] .

O controle da composição corporal, por meio de atividade física e alimentação adequada, deve priorizar a manutenção de peso corporal saudável e a preservação ou recuperação da massa muscular, evitando ganho excessivo de peso, sarcopenia e obesidade sarcopênica. Recomenda-se padrão alimentar saudável, com predomínio de alimentos de origem vegetal, frutas, hortaliças, leguminosas, cereais integrais e fontes adequadas de proteínas, limitando alimentos ultraprocessados e bebidas alcoólicas[211] .

Fadiga, distúrbios do sono, sintomas de ansiedade e depressão e alterações cognitivas devem ser avaliados durante o seguimento e gerenciados conforme sua intensidade e impacto funcional. Além da investigação e correção de causas clínicas potencialmente reversíveis, intervenções não medicamentosas devem ser consideradas. Exercício físico, terapia cognitivo-comportamental e intervenções baseadas em atenção plena (mindfulness) podem ser utilizadas para o controle da fadiga relacionada ao câncer e redução de sintomas de ansiedade e depressão. A acupuntura pode ser considerada como estratégia complementar para o controle de sintomas específicos, especialmente dor e ansiedade após o tratamento, quando disponível e realizada por profissional habilitado. Essas intervenções devem complementar, e não substituir, a investigação e o tratamento convencional das causas dos sintomas [212] .

O monitoramento e a prevenção de eventos cardiometabólicos e ósseos são fundamentais, dada a cardiotoxicidade potencial de agentes sistêmicos, como antraciclinas e agentes anti-HER2, e a perda de densidade mineral óssea associada à privação estrogênica. Assim, devem ser avaliados periodicamente pressão arterial, peso corporal e fatores de risco cardiovascular, incluindo perfil lipídico, glicemia e hemoglobina glicada, conforme indicação clínica e risco individual. A paciente deve ser orientada sobre cessação tabágica e controle adequado da hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus para prevenção de eventos cardiovasculares. Se necessário, o cuidado dessas condições deve seguir os respectivos PCDT vigentes[208,209] .

Pacientes em uso de hormonioterapia prolongada podem apresentar sintomas climatéricos, como fogachos, alterações de humor e disfunção geniturinária, que podem ser manejados por meio de intervenções não hormonais e suporte comportamental. O monitoramento deve incluir avaliação da saúde óssea, com densitometria basal, antes do início do tratamento com inibidores da aromatase ou supressão ovariana, e reavaliação conforme o risco individual, geralmente em intervalos de 1 a 2 anos. Recomenda-se ainda orientar atividade física com exercícios de resistência e impacto quando clinicamente apropriados, ingestão adequada de cálcio e vitamina D e redução de outros fatores modificáveis de risco para fraturas. Em caso de osteoporose ou osteopenia, a paciente pode ser tratada conforme o PCDT da Osteoporose vigente, a fim de prevenir fraturas de fragilidade [208,209].

Além do aconselhamento reprodutivo às pacientes em idade fértil antes do início da quimioterapia, a equipe assistente deve identificar e acolher as demandas relacionadas à sexualidade, fertilidade e hipoestrogenismo/menopausa prematura, uma vez que o tratamento pode impactar a função ovariana e a saúde vulvovaginal. Recomenda-se abordar ativamente sintomas como redução da libido, dispareunia, ressecamento vaginal, alterações do orgasmo e sintomas geniturinários, respeitando a preferência da paciente e oferecendo encaminhamento especializado quando necessário. Medidas não hormonais, como o gel lubrificante vaginal, constituem abordagem inicial para sintomas vulvovaginais. Em algumas condições clínicas, como vaginismo, a fisioterapia pélvica deve ser indicada. Na persistência de sintomas apesar das medidas não hormonais, terapias hormonais vaginais de baixa dose podem ser consideradas de forma individualizada, após discussão dos potenciais riscos e benefícios, particularmente nas pacientes com tumores hormônio-dependentes [208,209].

7.1 Avaliação da resposta terapêutica

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 tratamento200.

Por meio da Portaria SCTIE/MS nº 25/2026 [36], foi incorporado o teste de detecção das variantes patogênicas nos genes BRCA 1/2 em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. A linha de cuidado para atender a esta população ainda está sendo estruturada.

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. O acompanhamento desses pacientes deve ocorrer de forma integrada aos cuidados paliativos, conforme as orientações apresentadas em *Cuidados Paliativos*), considerando as necessidades clínicas, o controle de sintomas e as preferências da paciente. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta em pacientes com câncer de mama localizado, mas o benefício é incerto para doença metastática165,166,201.

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 sua tolerância ao tratamento, que deve ser mantido até progressão ou toxicidade inaceitável201.

Considerando que a necessidade de ajuste de dose e os eventos adversos ocorrem mais frequentemente no início do tratamento com os iCDK 4/6, recomenda-se:

- Uma avaliação da paciente a cada 2 semanas, nos primeiros dois meses;
- Uma avaliação mensal entre o terceiro e o sétimo mês de tratamento;
- A partir do oitavo mês, as avaliações médicas devem ocorrer a cada dois meses, ou conforme prática clínica institucional.

Os iCDK 4/6 são medicamentos orais e o paciente é acompanhado dentro do fluxo das quimioterapias, ainda que esteja utilizando hormonioterapia associada. O monitoramento da paciente é simples e poucos exames são requeridos, porém são necessários para garantir a segurança da paciente. Estes incluem realização de eletrocardiograma (não de rotina), hemograma e bioquímica (TGO, TGP, bilirrubinas, creatinina, sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo).

7.2 Redução de dose dos iCDK 4/6

Caso as pacientes em uso de iCDK 4/6 apresentem eventos adversos intoleráveis ou toxicidade, pode ser necessária a interrupção ou a redução da dose.

A redução da dose de abemaciclibe devem ocorrer em 50 mg por vez. Caso as pacientes não tolerem o uso de 50 mg duas vezes ao dia, o uso do medicamento deve ser interrompido.

Em pacientes em uso de ribociclibe, caso seja necessária a redução da dose do medicamento, esta deve ocorrer em 200 mg por vez. Caso as pacientes não tolerem o uso de 200 mg por dia, o uso do medicamento deve ser interrompido.

Em relação ao palbociclibe, a redução de dose, se necessária, deve ocorrer em 25 mg por vez. Caso as pacientes não tolerem o uso de 75 mg por dia, o uso do medicamento deve ser interrompido.

7.3 Critérios de interrupção de tratamento

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 tratamento202.

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 considerar o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício clínico atingido pelo paciente[216].

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[217,218].

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% das 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 apropriadas[216].

Em pacientes com Fração de ejeção (FE) normal, o monitoramento da função cardíaca com ecocardiograma durante o uso de trastuzumabe é recomendado a cada 3 meses[219]. Em pacientes com alteração de FE ou FE limítrofe (50% a 55%), a periodicidade de monitoramento ecocardiográfico deve seguir as recomendações da Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia. É importante o seguimento das orientações quanto à periodicidade do ecocardiograma, além da avaliação de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca206.

A cardiotoxicidade do trastuzumabe é reversível na maioria dos casos e envolve a interrupção do uso do medicamento por cerca de 3 semanas206,207. Caso a FE caia de 10 a 15 pontos em relação ao valor inicial ou fique abaixo de 50%, o trastuzumabe pode ser reiniciado. Caso contrário, o tratamento deve ser interrompido definitivamente.

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 interrompido.

Trastuzumabe entansina

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 potencial 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 do medicamento. 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 suspensa a administração na presença de reações à infusão potencialmente fatais.

Tem sido observado nas pacientes com câncer de mama HER2 positivo um risco maior do que o habitual de desenvolver uma ou mais metástases no SNC, região santuário, não alcançada pela maioria dos medicamentos antineoplásicos usados na quimioterapia adjuvante. Se a paciente desenvolver metástase isolada no SNC durante a terapia com trastuzumabe entansina, o tratamento precisa ser substituído por um apropriado (cirurgia ou radioterapia). 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 entansina originalmente programado. Se a paciente desenvolver metástase no SNC e em outro órgão, durante o tratamento com trastuzumabe entansina, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não reiniciado.

7.4 Acompanhamento pós-tratamento

Pacientes que realizaram o tratamento de câncer de mama localizado devem ser acompanhadas 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. Ressalva-se que as pacientes com tumores triplo negativos devem ser seguidas com intervalo mais próximo, pelo alto risco de recidiva nos primeiros anos da doença.

O seguimento destas pacientes deve incluir a mamografia de rastreamento, anualmente, começando um ano após a mamografia inicial, e com RM ou US conforme risco familiar e genético, idade ao diagnóstico e densidade mamária. 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, ultrassonografia 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 assintomáticas em uso de tamoxifeno não se beneficiam de ecografia transvaginal ou biópsias endometriais de rotina208.

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 anos[222]. Pacientes em uso de IA também apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares, por isso, é aconselhável monitorar presença de dislipidemia medicamentosa e risco cardiovascular.

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 escolhido.

Ressalta-se que o uso de bifosfonatos parenterais para prevenção de perda óssea em pacientes em hormonioterapia não está incorporado ao SUS.

Em relação ao cuidado integral e sobrevivência após o tratamento (*survivorship*), é recomendada a elaboração de um plano individualizado de seguimento, com coordenação multiprofissional entre oncologia, atenção primária e áreas como ginecologia, cardiologia, endocrinologia, fisioterapia, nutrição e psicologia, quando pertinente. A abordagem deve considerar

características clínicas, tratamentos prévios, sintomas e preferências da paciente, favorecendo a continuidade do cuidado e a qualidade de vida no longo prazo.

8. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, 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, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes, femininos ou masculinos. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento e controle dos eventos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos pacientes, além de facilitar as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala ECOG); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos pacientes.

A assistência farmacêutica em oncologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) é organizada pelo Componente da Assistência Farmacêutica em Oncologia (AF-ONCO), instituído pela Portaria GM/MS nº 8.477/2025, e regulamentado por atos normativos complementares, que estabelecem as diretrizes, as modalidades de aquisição e as responsabilidades das três esferas de gestão para a garantia do acesso aos medicamentos oncológicos incorporados ao SUS.

Os estabelecimentos de saúde credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pela assistência prestada, devendo registrar os respectivos procedimentos, incluindo os relativos à administração e à dispensação de medicamentos oncológicos, permitindo o monitoramento, o controle da produção assistencial, a rastreabilidade e a qualificação do financiamento, independentemente da modalidade de aquisição adotada. Deve-verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) a modalidade de aquisição para cada medicamento: aquisição centralizada, negociação nacional ou aquisição descentralizada. Para a administração e a dispensação de medicamentos oncológicos de aquisição centralizada, de altíssimo custo ou de outros medicamentos sujeitos à verificação do cumprimento dos critérios de elegibilidade para uso, é obrigatório o registro da solicitação de autorização prévia no Sistema Nacional de Autorização Prévia para Medicamentos Oncológicos, bem como do número da APAC Onco Exclusiva no respectivo sistema de informação. No caso de medicamentos infusionais, deve-se atentar à possibilidade de compartilhamento de doses e à observância das normas vigentes relativas às centrais de diluição.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01), cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) e de medicamentos antineoplásicos com registro individualizado (Grupo 06, Subgrupo 05) 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://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp), com versão mensalmente atualizada.

9. REFERÊNCIAS

1. Devi S. Projected global rise in breast cancer incidence and mortality by 2050. Lancet Oncol. 2025 Apr 1;26(4):417. doi:10.1016/S1470-2045(25)00136-6

2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2026- Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2026 [cited 2026 May 5]. Available from: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%20%281%29.pdf

3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Controle do câncer de mama no Brasil: dados e número 2025 [Internet]. 2025 [cited 2026 Jun 23]. Available from: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/controle-do-cancer-de-mama-no-brasil-dados-e-numeros-2024

4. Dong G, Wang D, Liang X, Gao H, Wang L, Yu X, et al. Factors related to survival rates for breast cancer patients. Int J Clin Exp Med. 2014;7(10):3719.

5. CDC. Breast Cancer Risk Factors [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 4]. Available from: https://www.cdc.gov/breast-cancer/risk-factors/index.html

6. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. The Breast. 2019;44:113–9. doi:https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.008

7. Coates AS, Hürny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(22):3768–74.

8. Ries LKCHBMBCLMAFMFEEB. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. [Internet]. 2003 [cited 2026 Jan 4]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2000

9. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. The Lancet. 2005 May 14;365(9472):1727–41. doi:10.1016/S0140-6736(05)66546-4

10. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. BMC Cancer. 2019;19(1):230.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica nº 626/2025-CGCAN/DECAN/SAES/MS [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 4]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2025/nota-tecnica-no-626-2025-cgcan-decan-saes-ms.pdf

12. CBR, Febrasgo, Sociedade Brasileira de Mastologia. NOTA TÉCNICA DA COMISSÃO NACIONAL DE MAMOGRAFIA SOBRE O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NO BRASIL [Internet]. 2025 [cited 2026 Sep 22]. Available from: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2025/01/Nota-tecnica-da-Comissao-Nacional-de-Mamografia-sobre-o-rastreamento-do-Cancer-de-Mama-no-Brasil.pdf

13. Brasil. Ministério da Saúde. Painel oncologia - Brasil - Datasus [Internet]. 2026 [cited 2026 May 5]. Available from: https://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def

14. Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II-Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saude Publica. 2018;34:e00074817.

15. Brasil. Lei nº 14.355, de 10 de maio de 2022. Altera a Lei no 11.664, de 29 de abril de 2008, para dispor sobre a atenção integral à mulher na prevenção dos cânceres do colo uterino, de mama e colorretal [Internet]. 2022 [cited 2026 Jan 4]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2022/Lei/L14335.htm

16. Lehman CD, Monsees B, Niell BL, Parker CC. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(11):1362–89.

17. Alves LES, Carvalho FL, de Andrade LG. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE CÂNCER DE MAMA. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2023;9(11):479–500.

18. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018/11/18. 2018;16(11):1362–89. doi:10.6004/jnccn.2018.0083 PubMed PMID: 30442736.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Parâmetros técnicos para detecção precoce do câncer de mama [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 4]. Available from: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama

20. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. Journal of clinical oncology. 2008;26(8):1275–81.

21. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(12):1346–66.

22. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A V, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(25):2830–8.

23. Wang K, Zhu GQ, Shi Y, Li ZY, Zhang X, Li HY. 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):e101–15.

24. Huang Z, Zhou X, Tong Y, Zhu L, Zhao R, Huang X. Surgery for primary tumor benefits survival for breast cancer patients with bone metastases: a large cohort retrospective study. BMC Cancer. 2021;21(1):222.

25. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clinical cancer research. 2004;10(16):5367–74.

26. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, Van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. PLoS Med. 2010;7(5):e1000279.

27. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(10):736–50.

28. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, 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):93–9.

29. Brierley JD GMWC. TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley & Sons. 2016.

30. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - Mama: Rastreamento e Estadiamento [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 24]. Available from: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/01/Mama-estadiamento.pdf

31. Kim H, Han W, Moon HG, Min J, Ahn SK, Kim TY, 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. 2011/02/08. 2011;126(3):637–41. doi:10.1007/s10549-011-1368-7 PubMed PMID: 21298335.

32. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T, Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines I. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ. 2001/06/05. 2001;164(10):1439–44. PubMed PMID: 11387916.

33. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, 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. 2013/08/07. 2013;24(9):2206–23. doi:10.1093/annonc/mdt303 PubMed PMID: 23917950.

34. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação PROCEDIMENTO Nº 1.095 Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para o diagnóstico do câncer de mama metastático (quando os exames de imagem convencionais apresentarem achados equívocos [Internet]. 2026 [cited 2026 May 6]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2026/relatorio-de-recomendacao-no-1-095-tomografia-por-emissao-de-positrons-pet-ct

35. Brasil. PORTARIA SCTIE/MS Nº 23, DE 2 DE ABRIL DE 2026 [Internet]. 2026 [cited 2026 May 6]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2026/portaria-sctie-ms-no-23-de-2-de-abril-de-2026

36. Brasil. PORTARIA SCTIE-MS Nº 25, DE 11 DE MAIO DE 2026 [Internet]. [cited 2026 Jun 24]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2026/portaria-sctie-ms-no-25-de-11-de-maio-de-2026

37. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol. 2007/08/07. 2007;18(7):1133–44. doi:10.1093/annonc/mdm271 PubMed PMID: 17675394.

38. de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJ, Putter H, van de Velde CJ, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. Br J Cancer. 2016/01/20. 2016;114(4):395–400. doi:10.1038/bjc.2015.466 PubMed PMID: 26783995.

39. Gray E, Marti J, Brewster DH, Wyatt JC, Hall PS, Group SA. Independent validation of the PREDICT breast cancer prognosis prediction tool in 45,789 patients using Scottish Cancer Registry data. Br J Cancer. 2018/09/18. 2018;119(7):808–14. doi:10.1038/s41416-018-0256-x PubMed PMID: 30220705.

40. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer Res. 2010/01/08. 2010;12(1):R1. doi:10.1186/bcr2464 PubMed PMID: 20053270.

41. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2011/03/05. 2011;37(5):411–7. doi:10.1016/j.ejso.2011.02.001 PubMed PMID: 21371853.

42. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. Br J Cancer. 2012/08/02. 2012;107(5):800–7. doi:10.1038/bjc.2012.338 PubMed PMID: 22850554.

43. International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC). Consensus-Based Definition of Palliative Care. . Houston: IAHPC. 2018.

44. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.681, de 7 de maio de 2024. Institui a Política Nacional de Cuidados Paliativos no SUS. . Ministério da Saúde. Brasília; 2024.

45. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients with Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2023;9(11). doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759

46. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial. New England Journal of Medicine. 2025;392(11). doi:10.1056/nejmoa2412063

47. Park KU, Somerfield MR, Anne N, Brackstone M, Conlin AK, Couto HL, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(14). doi:10.1200/JCO-25-00099

48. Burstein HJ, Curigliano G, Gnant M, Loibl S, Regan MM, Loi S, et al. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. Annals of Oncology. 2025;36(12). doi:10.1016/j.annonc.2025.09.007

49. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, 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. 2005/12/20. 2005;366(9503):2087–106. doi:10.1016/S0140-6736(05)67887-7 PubMed PMID: 16360786.

50. Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986;12(5):717–20.

51. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, Conti AR, Rovini D, Cusumano F, et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. Eur J Cancer. 1998;34(8):1156–62.

52. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol. 1990;26(6):671–3.

53. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med. 2004/09/03. 2004;351(10):971–7. doi:10.1056/NEJMoa040587 PubMed PMID: 15342805.

54. Liu Y, Wang M, Morris AD, Doney ASF, Leese GP, Pearson ER, et al. Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy: a longitudinal cohort study in GoDARTS. Diabetes Care. 2013;36(12):3979–84.

55. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. Journal of clinical oncology. 2013;31(19):2382–7.

56. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(3):266–73.

57. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. New England Journal of Medicine. 1993;328(22):1587–91.

58. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. New England Journal of Medicine. 1981;305(1):6–11.

59. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. The American journal of surgery. 1999;177(3):184–8.

60. Tasmuth T, Von Smitten K, Kalso E. Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. Br J Cancer. 1996;74(12):2024–31.

61. Veronesi U, Galimberti V, Zurrida S, Merson M, Greco M, Luini A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. The Breast. 1993;2(4):224–8.

62. Lagares-Garcia JA, Garguilo G, Kurek S, Leblond G, Diaz F. Axillary lymph node dissection in breast cancer: An evolving question? Am Surg. 2000;66(1):66–72.

63. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2001;19(18):3817–27.

64. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. New England Journal of Medicine. 1998;339(14):974–84.

65. Dent DM. Axillary lymphadenectomy for breast cancer: Paradigm shifts and pragmatic surgeons. Archives of Surgery. 1996;131(11):1125–7.

66. Greco M, Agresti R, Raselli R, Giovanazzi R, Veronesi U. Axillary dissection can be avoided in selected breast cancer patients: analysis of 401 cases. Anticancer Res. 1996;16(6C):3913–7.

67. Giuliano A, Kirgan D, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann surg. 1994;220:391–8.

68. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer—not yet the standard of care. New England Journal of Medicine. Mass Medical Soc; 1998. p. 990–5.

69. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. Ann Surg. 1907/07/01. 1907;46(1):1–19. doi:10.1097/00000658-190707000-00001 PubMed PMID: 17861990.

70. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. Cancer. 1981/01/01. 1981;47(1):170–5. doi:10.1002/1097-0142(19810101)47:1<170::aid-cncr2820470128>3.0.co;2-c PubMed PMID: 7459805.

71. Turner L, Swindell R, Bell WG, Hartley RC, Tasker JH, Wilson WW, et al. Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. Ann R Coll Surg Engl. 1981/07/01. 1981;63(4):239–43. PubMed PMID: 7247286.

72. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1380–8.

73. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. Ann Surg Oncol. 2018;25(11):3141–9.

74. King TA, Lyman JP, Gonen M, Voci A, De Brot M, Boafo C, et al. Prognostic impact of 21-gene recurrence score in patients with stage IV breast cancer: TBCRC 013. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(20):2359–65.

75. Xie N, Hu X, Tang Y, Tian C, He Y, Hu ZY, et al. Impact of surgical management of primary tumors in stage IV breast cancer patients: A retrospective observational study based on SEER database. BMJ Open. 2022;12(2). doi:10.1136/bmjopen-2021-054135

76. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, Cil T, Mac Gregor MC, Dayes IS, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(27). doi:10.1200/JCO.21.00934

77. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, 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):609–18.

78. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013;310(14):1455–61.

79. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(3):258–64.

80. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013;310(14):1455–61.

81. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer: sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy—systematic review and meta analysis. Acad Radiol. 2009;16(5):551–63.

82. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative–A systemic review and meta-analysis. Journal of Research in Medical Sciences. 2019;24(1):18.

83. van Deurzen CHM, Vriens BEPJ, Tjan-Heijnen VCG, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. Eur J Cancer. 2009;45(18):3124–30.

84. ATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). NCT03667262- A Randomized Phase II Trial of De-Escalated Targeted Axillary Therapy in Women With Clinically Node-Positive (cN+) Breast Cancer Who Convert to Node Negative (cN0) After Neoadjuvant Chemotherapy and Are Planned for Breast Conserving Surgery and Radiation (NRG-BR007). [Internet]. 2000 [cited 2026 Jun 24]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04852887

85. 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. 2017/12/16. 2018;19(1):27–39. doi:10.1016/S1470-2045(17)30777-5 PubMed PMID: 29242041.

86. Cavalcante FP, Zerwes FP, Alcantara R, Millen EC, Mattar A, Antonini M, et al. Oncological outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy following neoadjuvant chemotherapy in a contemporary multicenter cohort. Sci Rep. 2025;15(1). doi:10.1038/s41598-025-93491-7

87. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008/02/09. 2008;26(5):814–9. doi:10.1200/JCO.2007.15.3510 PubMed PMID: 18258991.

88. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013/05/21. 2013;14(7):609–18. doi:10.1016/S1470-2045(13)70166-9 PubMed PMID: 23683750.

89. Boughey JC, Ballman K V, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, 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. 2015/12/10. 2016;263(4):802–7. doi:10.1097/SLA.0000000000001375 PubMed PMID: 26649589.

90. Montagna G, Laws A, Ferrucci M, Mrdutt MM, Sun SX, Bademler S, et al. Nodal Burden and Oncologic Outcomes in Patients With Residual Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy (ypN0i+): The OPBC-05/ICARO Study. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(7). doi:10.1200/JCO.24.01052

91. Montagna G, Alvarado M, Myers S, Mrdutt MM, Sun SX, Sevilimedu V, et al. Oncological outcomes with and without axillary lymph node dissection in patients with residual micrometastases after neoadjuvant chemotherapy (OPBC-07/microNAC): an international, retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2026;27(1). doi:10.1016/S1470-2045(25)00598-4

92. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. The Lancet. 2014;383(9935). doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8

93. Silva JCC. Radioterapia adjuvante de mama: e rotina com planejamento e tratamento técnico em (SSD) E (SAD) [Internet] [Trabalho de Conclusão de Curso.]. [Rio de Janeiro]: Instituto Nacional do Câncer [Internet]. 2019 [cited 2026 Jan 5]. Available from: Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/14623/3/Radioterapia%20adjuvante%20de%20 mama %20e%20rotina%20com%20planejamento%20e%20tratamento%20t%C3%A9cnico%20em% 20%28SSD%29%20e%20%28SAD%29.pdf

94. Shah C, Bauer-Nilsen K, McNulty RH, Vicini F. Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment. Semin Oncol. 2020;47(4):209–16. doi:https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.05.003

95. Lee SF, Kennedy SKF, Caini S, Wong HCY, Yip PL, Poortmans PM, et al. Randomised controlled trials on radiation dose fractionation in breast cancer: systematic review and meta-analysis with emphasis on side effects and cosmesis. BMJ. 2024. doi:10.1136/bmj-2023-079089

96. Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. The Lancet Oncology. 2022. doi:10.1016/S1470-2045(21)00539-8

97. Freitas NMA, Rosa AA, Castilho MS, Hanna SA, Campos CS, de Andrade Carvalho H, et al. Hypofractionated whole and partial breast irradiation: Brazilian Society of Radiotherapy (SBRT) consensus. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2025;30(2):236–45.

98. Mamounas EP, Bandos H, White JR, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SF, et al. Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. New England Journal of Medicine. 2025;392(21). doi:10.1056/nejmoa2414859

99. SBRT BS of R, Freitas NMA, Rosa AA, Marta GN, Hanna SA, Hanriot RM, et al. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. Rev Assoc Med Bras (1992). 2019/01/24. 2018;64(9):770–7. doi:10.1590/1806-9282.64.09.770 PubMed PMID: 30672995.

100. Kunkler IH, Williams LJ, Jack W, Cameron DA, Dixon M. Abstract GS2-03: Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): Wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women =/> 65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. Cancer Res. 2021;81(4_Supplement):GS2-03-GS2-03. doi:10.1158/1538-7445.Sabcs20-gs2-03

101. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, 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. 2012/04/04. 2012;13(4):e148-60. doi:10.1016/S1470-2045(11)70383-7 PubMed PMID: 22469125.

102. Marta GN, Kaidar-Person O, Meattini I, Poortmans P. De-escalating locoregional radiation therapy in breast cancer: balancing promises and prudence. Expert Rev Anticancer Ther. 2026;26(5). doi:10.1080/14737140.2025.2604616

103. Yee C, Alayed Y, Drost L, Karam I, Vesprini D, McCann C, et al. Radiotherapy for patients with unresected locally advanced breast cancer. Ann Palliat Med. 2018/09/06. 2018;7(4):373–84. doi:10.21037/apm.2018.05.13 PubMed PMID: 30180725.

104. Grewal AS, Freedman GM, Jones JA, Taunk NK. Hypofractionated radiation therapy for durable palliative treatment of bleeding, fungating breast cancers. Pract Radiat Oncol. 2019/01/23. 2019;9(2):73–6. doi:10.1016/j.prro.2018.11.003 PubMed PMID: 30665864.

105. Reinbolt RE, Mangini N, Hill JL, Levine LB, Dempsey JL, Singaravelu J, et al. Endocrine therapy in breast cancer: the neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. Semin Oncol Nurs. 2015/05/09. 2015;31(2):146–55. doi:10.1016/j.soncn.2015.02.002 PubMed PMID: 25951743.

106. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(5):331–57.

107. NCCN. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Versão 5.2025 . 2025.

108. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014/06/03. 2014;371(2):107–18. doi:10.1056/NEJMoa1404037 PubMed PMID: 24881463.

109. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. Breast Care (Basel). 2020/09/29. 2020;15(4):347–54. doi:10.1159/000508675 PubMed PMID: 32982644.

110. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014/02/18. 2014;384(9938):164–72. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8 PubMed PMID: 24529560.

111. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. J Clin Oncol. 2006/03/01. 2006;24(7):1037–44. doi:10.1200/JCO.2005.02.6914 PubMed PMID: 16505422.

112. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): A double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(4). doi:10.1016/S1470-2045(11)70373-4

113. Fontein DBY, Charehbili A, Nortier JWR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Kroep JR, Putter H, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients - A phase II trial. Eur J Cancer. 2014;50(13). doi:10.1016/j.ejca.2014.05.010

114. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol. 2002/02/02. 2001;12(11):1527–32. doi:10.1023/a:1013128213451 PubMed PMID: 11822750.

115. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, 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. 2012/06/08. 2012;23(12):3069–74. doi:10.1093/annonc/mds132 PubMed PMID: 22674146.

116. 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. 2005/05/17. 2005;365(9472):1687–717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0 PubMed PMID: 15894097.

117. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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. 2011/12/14. 2012;379(9814):432–44. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5 PubMed PMID: 22152853.

118. 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. 2019/02/12. 2019;393(10179):1440–52. doi:10.1016/S0140-6736(18)33137-4 PubMed PMID: 30739743.

119. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, 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. 2009/02/11. 2009;27(8):1177–83. doi:10.1200/JCO.2008.18.4028 PubMed PMID: 19204201.

120. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol. 2006/12/01. 2006;24(34):5381–7. doi:10.1200/JCO.2006.06.5391 PubMed PMID: 17135639.

121. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007/10/19. 2007;(4):CD004421. doi:10.1002/14651858.CD004421.pub2 PubMed PMID: 17943815.

122. Dackus G, Jozwiak K, Sonke GS, van der Wall E, van Diest PJ, Siesling S, et al. Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 2021/06/09. 2021;113(11):1506–14. doi:10.1093/jnci/djab091 PubMed PMID: 34101806.

123. Klar N, Adams S. RE: Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 2021/08/17. 2022;114(1):165–6. doi:10.1093/jnci/djab152 PubMed PMID: 34396392.

124. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(25). doi:10.1200/JCO.2017.73.7585

125. Brasil. PORTARIA SECTICS/MS Nº 88, DE 30 DE OUTUBRO DE 2025 [Internet]. 2025 [cited 2026 May 6]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2025/portaria-sectics-ms-no-88-de-30-de-outubro-de-2025

126. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. In: Journal of Clinical Oncology. 2023. doi:10.1200/JCO.22.01064

127. Kim HJ, Noh WC, Nam SJ, Park BW, Lee ES, Im SA, 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. 2021/05/20. 2021;151:190–200. doi:10.1016/j.ejca.2021.03.017 PubMed PMID: 34010788.

128. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, Fetting JH, Cella D, Wagner LI, 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. 2014/10/29. 2014;32(35):3948–58. doi:10.1200/JCO.2014.55.6993 PubMed PMID: 25349302.

129. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018/06/05. 2018;379(2):122–37. doi:10.1056/NEJMoa1803164 PubMed PMID: 29863451.

130. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, Swinkels ACP, Smorenburg CH, van der Sangen MJC, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017/10/17. 2017;18(11):1502–11. doi:10.1016/S1470-2045(17)30600-9 PubMed PMID: 29031778.

131. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015/07/28. 2015;386(10001):1341–52. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1 PubMed PMID: 26211827.

132. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2003/10/11. 2003;349(19):1793–802. doi:10.1056/NEJMoa032312 PubMed PMID: 14551341.

133. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, 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. 2019/08/03. 2019;30(10):1541–57. doi:10.1093/annonc/mdz235 PubMed PMID: 31373601.

134. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017/11/09. 2017;377(19):1836–46. doi:10.1056/NEJMoa1701830 PubMed PMID: 29117498.

135. Laenkholm A V, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, 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. 2018/01/26. 2018;36(8):735–40. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586 PubMed PMID: 29369732.

136. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, Liefers GJ, et al. Treatment decisions and the impact of adverse events before and during extended endocrine therapy in postmenopausal early breast cancer. Eur J Cancer. 2018/04/11. 2018;95:59–67. doi:10.1016/j.ejca.2018.03.014 PubMed PMID: 29635145.

137. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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. 2012/12/12. 2013;381(9869):805–16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1 PubMed PMID: 23219286.

138. Goss PE. Changing clinical practice: extending the benefits of adjuvant endocrine therapy in breast cancer. Semin Oncol. 2005/02/22. 2004;31(6 Suppl 12):15–22. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.09.022 PubMed PMID: 15719597.

139. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 2016/06/07. 2016;375(3):209–19. doi:10.1056/NEJMoa1604700 PubMed PMID: 27264120.

140. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010/02/02. 2010;375(9712):377–84. doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4 PubMed PMID: 20113825.

141. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011/10/14. 2011;365(14):1273–83. doi:10.1056/NEJMoa0910383 PubMed PMID: 21991949.

142. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, Steger GG, Greil-Ressler S, Balic M, et al. Duration of Adjuvant Aromatase-Inhibitor Therapy in Postmenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2021/07/29. 2021;385(5):395–405. doi:10.1056/NEJMoa2104162 PubMed PMID: 34320285.

143. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, 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. 1999/04/29. 1999;96(9):4995–5000. doi:10.1073/pnas.96.9.4995 PubMed PMID: 10220407.

144. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. Am J Pathol. 1997/12/24. 1997;151(6):1523–30. PubMed PMID: 9403702.

145. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005/10/21. 2005;353(16):1659–72. doi:10.1056/NEJMoa052306 PubMed PMID: 16236737.

146. Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK, et al. HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. JAMA. 2004/04/29. 2004;291(16):1972–7. doi:10.1001/jama.291.16.1972 PubMed PMID: 15113815.

147. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr. CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005/10/21. 2005;353(16):1673–84. doi:10.1056/NEJMoa052122 PubMed PMID: 16236738.

148. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006/02/24. 2006;354(8):809–20. doi:10.1056/NEJMoa053028 PubMed PMID: 16495393.

149. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol. 2009/11/18. 2009;27(36):6129–34. doi:10.1200/JCO.2009.23.0946 PubMed PMID: 19917839.

150. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs. 2011/01/11. 2011;22(2):128–35. doi:10.1097/cad.0b013e32834120aa PubMed PMID: 21218604.

151. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação MEDICAMENTO Nº 1.082 Pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial [Internet]. 2026 [cited 2026 May 6]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2026/relatorio-tecnico-no-1082-pertuzumabe

152. Tolaney SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, 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. 2019/04/03. 2019;37(22):1868–75. doi:10.1200/JCO.19.00066 PubMed PMID: 30939096.

153. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2018/12/06. 2019;380(7):617–28. doi:10.1056/NEJMoa1814017 PubMed PMID: 30516102.

154. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosCN de I de T– CONITEC. Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_751_transtuzumabe_entancila.pdf

155. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2012/04/05. 2012;30(13):1553–61. doi:10.1200/JCO.2011.39.9436 PubMed PMID: 22473167.

156. Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? Clin Imaging. 2018/07/31. 2018;52:123–36. doi:10.1016/j.clinimag.2018.07.003 PubMed PMID: 30059952.

157. Thomassin-Naggara I, Lalonde L, David J, Darai E, Uzan S, Trop I. A plea for the biopsy marker: how, why and why not clipping after breast biopsy? Breast Cancer Res Treat. 2011/11/02. 2012;132(3):881–93. doi:10.1007/s10549-011-1847-x PubMed PMID: 22042370.

158. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kuhn T, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2017/10/01. 2017;86:59–81. doi:10.1016/j.ejca.2017.08.017 PubMed PMID: 28963914.

159. Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. Cancer. 2007/10/18. 2007;110(11):2420–7. doi:10.1002/cncr.23068 PubMed PMID: 17941034.

160. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol. 2004/05/04. 2004;5(5):283–91. doi:10.1016/S1470-2045(04)01466-4 PubMed PMID: 15120665.

161. Khera SY, Kiluk J V, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. Breast J. 2008/05/15. 2008;14(3):250–4. doi:10.1111/j.1524-4741.2008.00570.x PubMed PMID: 18476883.

162. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer Jr. CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol. 2017/04/12. 2017;35(23):2647–55. doi:10.1200/JCO.2016.71.4147 PubMed PMID: 28398846.

163. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014/05/06. 2014;15(7):747–56. doi:10.1016/S1470-2045(14)70160-3 PubMed PMID: 24794243.

164. Sikov WM. Assessing the role of platinum agents in aggressive breast cancers. Curr Oncol Rep. 2015/02/11. 2015;17(2):3. doi:10.1007/s11912-014-0428-7 PubMed PMID: 25665554.

165. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. Ann Oncol. 2018/10/20. 2018;29(12):2341–7. doi:10.1093/annonc/mdy460 PubMed PMID: 30335131.

166. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017/07/18. 2017;3(10):1378–85. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1007 PubMed PMID: 28715532.

167. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022/02/10. 2022;386(6):556–67. doi:10.1056/NEJMoa2112651 PubMed PMID: 35139274.

168. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020/02/27. 2020;382(9):810–21. doi:10.1056/NEJMoa1910549 PubMed PMID: 32101663.

169. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017/06/01. 2017;376(22):2147–59. doi:10.1056/NEJMoa1612645 PubMed PMID: 28564564.

170. Cardoso F, Wilking N, Bernardini R, Biganzoli L, Espin J, Miikkulainen K, et al. A multi-stakeholder approach in optimising patients' needs in the benefit assessment process of new metastatic breast cancer treatments. Breast. 2020/05/26. 2020;52:78–87. doi:10.1016/j.breast.2020.04.011 PubMed PMID: 32450470.

171. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano 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. 2013/11/26. 2014;50(2):277–89. doi:10.1016/j.ejca.2013.10.004 PubMed PMID: 24269135.

172. (Brasil) M da S. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211207_relatorio_678_abemaciclibe_palbociclibe_ribociclibe_carcinoma_mama_final.pdf

173. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 73, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2021 [Internet]. 2021 [cited 2026 Jun 24]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2021/prt0073_07_12_2021.html

174. Beshr MS, Fahaid A, Shembesh RH, Valachis A, Lambertini M, Cortesi L, et al. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine monotherapy in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: a reconstructed individual patient data meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2026 May;27(5):592–603. doi:10.1016/S1470-2045(26)00053-7

175. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - MAMA: ESTADIAMENTO. [Internet]. 2021 [cited 2026 Jan 4]. Available from: https://sboc.org.br/images/25.-Diretrizes-SBOC-2021---Mama-estadiamento-FINAL-2.pdf.

176. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Mama: doença metastática [Internet]. [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 5]. Available from: https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023--Mama-avanada-v5 FINAL.pdf

177. Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC). Diretrizes de tratamento oncológicos - Mama: Doença metastática [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 24]. Available from: https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/05/Diretrizes-SBOC-2026-Mama-doen%E2%94%9Coa-metast%E2%94%9Citica-v6-VERS%E2%94%9CaO-FINAL.pdf

178. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology. 2020;31(12). doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010

179. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). Breast. 2024;76. doi:10.1016/j.breast.2024.103756

180. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA, et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women with Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(23). doi:10.1200/JCO.24.00144

181. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017/10/03. 2017;35(32):3638–46. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155 PubMed PMID: 28968163.

182. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2016;375(18). doi:10.1056/nejmoa1609709

183. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2016;375(20). doi:10.1056/nejmoa1607303

184. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol. 2011/04/06. 2011;29(16):2144–9. doi:10.1200/JCO.2010.31.5374 PubMed PMID: 21464403.

185. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, 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. 2019/09/09. 2019;20(10):1360–9. doi:10.1016/S1470-2045(19)30420-6 PubMed PMID: 31494037.

186. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006/09/21. 2006;98(18):1285–91. doi:10.1093/jnci/djj357 PubMed PMID: 16985247.

187. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol. 2008/03/05. 2008;26(10):1664–70. doi:10.1200/JCO.2007.13.5822 PubMed PMID: 18316794.

188. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol. 2004/05/01. 2004;22(9):1605–13. doi:10.1200/JCO.2004.02.112 PubMed PMID: 15117982.

189. Beresford M, Tumur I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. 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). 2010/12/08. 2011;23(3):209–15. doi:10.1016/j.clon.2010.11.005 PubMed PMID: 21134732.

190. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholtz JM, Buzdar A, Bonneterre J, Arimidex Study G. 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. 2003/10/15. 2003;39(16):2310–7. doi:10.1016/s0959-8049(03)00602-6 PubMed PMID: 14556922.

191. Malorni L, Curigliano G, Minisini AM, Cinieri S, Tondini CA, D'Hollander K, 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. 2018/06/13. 2018;29(8):1748–54. doi:10.1093/annonc/mdy214 PubMed PMID: 29893790.

192. Hamilton E, Cortes J, Dieras V, Ozyilkan O, Chen SC, Petrakova K, et al. NextMONARCH 1: Phase 2 study of abemaciclib plus tamoxifen or abemaciclib alone in HR+, HER2-advanced breast cancer. Cancer Res. 2019;79(4). doi:10.1158/15387445.SABCS18-PD1-11

193. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019/05/16. 2019;380(20):1929–40. doi:10.1056/NEJMoa1813904 PubMed PMID: 31091374.

194. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, 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. 2020/11/28. 2021;32(2):208–17. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.011 PubMed PMID: 33246021.

195. NCCN. NCCN Guidelines Version 3.2026- Survivorship: Fertility [Internet]. 2026 [cited 2026 Sep 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf?utm_source=openevidence#page=142

196. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, 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. 2020/03/17. 2020;21(4):519–30. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0 PubMed PMID: 32171426.

197. De Placido S, Giuliano M, Schettini F, Von Arx C, Buono G, Riccardi 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. 2017/12/30. 2018;38:86–91. doi:10.1016/j.breast.2017.12.012 PubMed PMID: 29287189.

198. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015/02/19. 2015;372(8):724–34. doi:10.1056/NEJMoa1413513 PubMed PMID: 25693012.

199. Frich L, Hagen G, Brabrand K, Edwin B, Mathisen O, Aaløkken TM, et al. Local tumor progression after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: evaluation of ablative margin and three-dimensional volumetric analysis. J Vasc Interv Radiol. 2007/09/07. 2007;18(9):1134–40. doi:10.1016/j.jvir.2007.06.007 PubMed PMID: 17804776.

200. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. J Clin Oncol. 2017/04/25. 2017;35(26):3030–8. doi:10.1200/JCO.2016.70.6267 PubMed PMID: 28437161.

201. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006/12/29. 2006;355(26):2733–43. doi:10.1056/NEJMoa064320 PubMed PMID: 17192538.

202. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014/06/13. 2014;(6):CD006242. doi:10.1002/14651858.CD006242.pub2 PubMed PMID: 24919460.

203. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA SCTIE/MS Nº 99, DE 9 DE SETEMBRO DE 2022 [Internet]. 2022 [cited 2026 Jun 24]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2022/prt0099_12_09_2022.html

204. Cortes J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022/03/24. 2022;386(12):1143–54. doi:10.1056/NEJMoa2115022 PubMed PMID: 35320644.

205. Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, 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. 2013/03/20. 2013;31(16):1947–53. doi:10.1200/JCO.2011.40.5241 PubMed PMID: 23509322.

206. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Zvirbule Z, Bines J, Arbushites MC, 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. 2008/10/29. 2008;26(34):5544–52. doi:10.1200/JCO.2008.16.2578 PubMed PMID: 18955454.

207. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018/05/02. 2018;24(5):628–37. doi:10.1038/s41591-018-0009-7 PubMed PMID: 29713086.

208. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022/07/21. 2022;387(3):217–26. doi:10.1056/NEJMoa2202809 PubMed PMID: 35857659.

209. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast

cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020/12/07. 2020;396(10265):1817–28. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9 PubMed PMID: 33278935.

210. Robson M Senkus E Xu B Domchek SM Masuda N Delaloge S Li W Tung N Armstrong A Wu W Goessl C Runswick S Conte P ISA. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017/08/10. 2017;377(17):1700. doi:10.1056/NEJMx170012 PubMed PMID: 28792849.

211. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020/08/18. 2020;31(12):1650–63. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019 PubMed PMID: 32801018.

212. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clezardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. Nat Rev Dis Primers. 2020/10/17. 2020;6(1):83. doi:10.1038/s41572-020-00216-3 PubMed PMID: 33060614.

213. Sanft T, Day AT, Ansbaugh SM, Ariza-Heredia EJ, Armenian S, Baker KS, et al. NCCN guidelines® insights: survivorship, version 2.2025: featured updates to the NCCN guidelines®. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2025;23(6):208–17.

214. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. CA Cancer J Clin. 2016;66(1). doi:10.3322/caac.21319

215. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, et al. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2022;72(3):230–62.

216. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(22):2491–507.

217. Bower JE, Lacchetti C, Alici Y, Barton DL, Bruner D, Canin BE, et al. Management of fatigue in adult survivors of cancer: ASCO–Society for Integrative Oncology guideline update. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(20):2456–87.

218. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017/07/04. 2017;29(10):642–52. doi:10.1016/j.clon.2017.06.003 PubMed PMID: 28669449.

219. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Breast. 2016/12/09. 2017;31:244–59. doi:10.1016/j.breast.2016.10.001 PubMed PMID: 27927580.

220. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. Oncologist. 2009/01/17. 2009;14(1):1–11. doi:10.1634/theoncologist.2008-0137 PubMed PMID: 19147689.

221. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012/04/20. 2012;(4):CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2 PubMed PMID: 22513938.

222. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. J Clin Oncol. 2010/06/10. 2010;28(21):3422–8. doi:10.1200/JCO.2009.26.0463 PubMed PMID: 20530280.

223. Curigliano G, de Azambuja E, Lenihan D, Calabro MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, Monitoring, and Management of Cardiac Dysfunction in Patients with Metastatic Breast Cancer. Oncologist. 2019/05/09. 2019;24(11):e1034–43. doi:10.1634/theoncologist.2018-0773 PubMed PMID: 31064888.

224. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 115, n. 4, p. 876-901, out. 2020. [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 5]. Available from: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/2020/09/AOP-diretriz-cardio-oncologia-portugues.x12760.pdf

225. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. Journal of Clinical Oncology. 2026 Jan 6;23(31):7820–6. doi:10.1200/JCO.2005.13.300

226. Shapiro CL. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. Cancers (Basel). 2020/10/30. 2020;12(11). doi:10.3390/cancers12113094 PubMed PMID: 33114141.

227. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. Bmj. 2018/10/10. 2018;363:k3845. doi:10.1136/bmj.k3845 PubMed PMID: 30297439.

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama – 2026

1. Escopo e Finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Câncer de Mama contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos da especialidade oncologistas clínicos, mastologistas e radioterapeuta.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

1.1 Etapas do Processo de Elaboração

O processo de atualização do PCDT do Câncer de mama foi demandado pela decisão de incorporação do abemaciclibe para o tratamento do câncer de mama em estágio inicial, receptor hormonal positivo, HER2 negativo, com envolvimento linfonodal e alto risco de recorrência, conforme Portaria SECTICS/MS nº 88/2025.

A proposta inicial de atualização do PCDT do Câncer de Mama foi discutida durante a reunião de escopo, ocorrida em 18 de dezembro de 2025. A reunião teve a participação de 18 participantes, contando com a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e especialistas convidados.

A dinâmica da reunião de escopo foi conduzida com base no PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 17, de 25 de novembro de 2024. Cada seção do documento foi brevemente apresentada pelo Grupo Elaborador, com destaque para os pontos-chave necessários à revisão do PCDT, incluindo a atualização referente à tecnologia já incorporada (abemaciclibe) e a menção a outras quatro tecnologias que, na data da reunião, encontravam-se em avaliação pela Conitec (PET-CT, teste BRCA, pembrolizumabe e pertuzumabe).

1.2 Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Câncer de Mama foi apresentada na 137ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2026. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação m Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

1.3 Consulta pública

A Consulta Pública nº 87/2026, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama, foi realizada entre os dias 18 de agosto de 2026 e 08 de setembro de 2026. Foram recebidas 215 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2026/cp-87-2026-pcdt-do-cancer-de-mama.pdf/@@display-file/file.

1.4 Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro A).

Quadro A. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	( ) Sim ( ) Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	( ) Sim ( ) Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	( ) Sim ( ) Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	( ) Sim ( ) Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	( ) Sim ( ) Não
f) Algum outro benefício financeiro	( ) Sim ( ) Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	( ) Sim ( ) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	( ) Sim ( ) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	( ) Sim ( ) Não
d) Partido político	( ) Sim ( ) Não

e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	( ) Sim ( ) Não
f) Outro grupo de interesse	( ) Sim ( ) Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	( ) Sim ( ) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	( ) Sim ( ) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	( ) Sim ( ) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	( ) Sim ( ) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	( ) Sim ( ) Não

2. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde [1], que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (Quadro A).

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

2.1 Busca por diretrizes

Para embasar a escrita deste documento foi realizada em busca sistemática na literatura por diretrizes nacionais e internacionais, publicadas.

As buscas foram conduzidas no dia 12 de novembro de 2025, sem restrição de data, nas seguintes plataformas: PubMed, *Trip Database* e GIN *library*. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. A estratégia de busca utilizada para cada base de dados está descrita no Quadro B.

Quadro B. Estratégias de busca

Plataformas de busca	**Estratégia de busca**	**Número de registros**
PubMed	#1 "Breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm*"[Title/Abstract] OR "breast cancer*"[Title/Abstract] OR "breast tumo*"[Title/Abstract] OR "breast carcinoma*"[Title/Abstract] #3 "Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH Terms] Filtro de data: 2024-2025	235
EMBASE	#1 'breast tumor'/exp OR 'breast neoplasm*':ti,ab OR 'breast cancer*':ti,ab OR 'breast tumo*':ti,ab OR 'breast carcinoma':ti,ab #2 'diagnosis'/exp OR 'diagnos*':ti,ab OR 'treatment'/exp OR 'treat*':ti,ab #3 'practice guideline'/exp OR 'practice guideline':ti,ab OR 'guidelines':ti,ab OR 'guidelines as topic':ti,ab OR 'best practice':ti,ab #4 [article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim #5 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) Filtro de data: [2024-2025]/py	870
GIN	breast cancer Filtro: guidelines Filtro de data: 2024-atual	0
TripDatabase	"breast cancer" AND ("diagnosis" OR "treatment") Filtro: guidelines Filtro de data: 2024-atual	277
Total		**1.382**

Fonte: Fonte: Elaboração própria**.**

Legenda: GIN: *Guidelines International Network*; Trip Database: *Trip medical database*.

A seleção das diretrizes elegíveis foi realizada por um avaliador, seguindo as etapas de triagem (leitura de títulos e resumos) e avaliação de elegibilidade (leitura do texto completo). O processo de exclusão de duplicatas, triagem e elegibilidade foi conduzido integralmente no software Rayyan por um único revisor. Além disso, foi realizada busca manual nas listas de referências dos documentos incluídos, com o objetivo de identificar potenciais diretrizes não localizadas nas bases de dados eletrônicas. Os critérios de elegibilidade foram definidos conforme a pergunta de pesquisa estruturada a seguir:

- **População:** indivíduos com diagnóstico de câncer de mama.
- **Intervenção:** quaisquer intervenções de interesse, incluindo medicamentos, exames diagnósticos e outras abordagens terapêuticas.
- **Conteúdo:** diretrizes que apresentassem recomendações sobre aspectos essenciais do cuidado do câncer de mama, como diagnóstico, estadiamento, tratamento não medicamentoso e medicamentoso.

- **Atributos da diretriz:** publicações em idiomas que utilizam o alfabeto romano, com data de publicação a partir de 2024.
    - *Idiomas:* publicações em alfabeto romano
    - *Ano de publicação:* 2024 a 2025 (desde a data da última publicação do PCDT)
    - *País:* sem restrições geográficas.
    - *Versão do documento:* apenas a versão mais atual disponível.
    - *Processo de desenvolvimento:* diretrizes explicitamente baseadas em evidências científicas.
    - *Sistema de avaliação de evidências:* não era obrigatório a utilização de um sistema para classificar o nível de evidência por trás das recomendações, mas seria desejável que isso fosse relatado.
- **Recomendações**: ao menos uma recomendação relevante deveria estar presente, podendo ser sobre:
    - *Diagnóstico*: definições e critérios diagnósticos para o câncer de mama.
    - *Estadiamento*: definições e critérios para estadiamento de câncer de mama
    - *Tratamento*: abordagens não farmacológicas e farmacológicas, incluindo o momento indicado para cada procedimento.
    - *Nível de confiança*: quando disponível, o grau de confiança ou força da recomendação deveria ser informado.
    - *Intervenções*: discussão explícita de pelo menos uma intervenção de interesse (medicamentos, exames, procedimentos).
    - *Comparadores*: sem restrição, visto que nem todas as recomendações exigem comparação direta entre intervenções.
    - *Localização*: recomendações poderiam estar descritas em qualquer parte do documento, incluindo texto principal, tabelas ou algoritmos de decisão.

Foram excluídas diretrizes focadas exclusivamente em câncer de mama in situ, bem como resumos e pôsteres de eventos científicos que não resultaram em publicações completas. Também não foram considerados documentos disponibilizados apenas em formato preprint (sem revisão por pares), consensos, declarações científicas e documentos de posicionamento, por não atenderem aos critérios metodológicos desta revisão. Diretrizes voltadas exclusivamente para uma única tecnologia (por exemplo, PET-CT) igualmente foram excluídas.

Após a remoção das duplicatas, foram identificados 1.366 registros. Destes, 36 estudos avançaram para a etapa de elegibilidade, com avaliação do texto completo. Os estudos excluídos e suas respectivas justificativas estão apresentados no Quadro C.

Quadro C. Estudos excluídos na fase de elegibilidade (leitura na íntegra) e respectivo motivo de exclusão.

Estudos excluídos	**Motivo da exclusão**
[Guideline for the management path and quality control of breast cancer prevention and treatment in China's counties (2023 edition)]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2024;46(1):1-18.	Recomendação
Clinical practice guideline for post mastectomy breast reconstruction (2025 edition). Chinese Journal of Plastic Surgery. 2025;41(6):553-76.	Conteúdo
Adomah SD, Cruickshank S. Guidelines on Lifestyle Changes and Breast Cancer-where are we up to and how does this Apply to Black Women with Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 2025;27(8):1031-9.	Recomendação

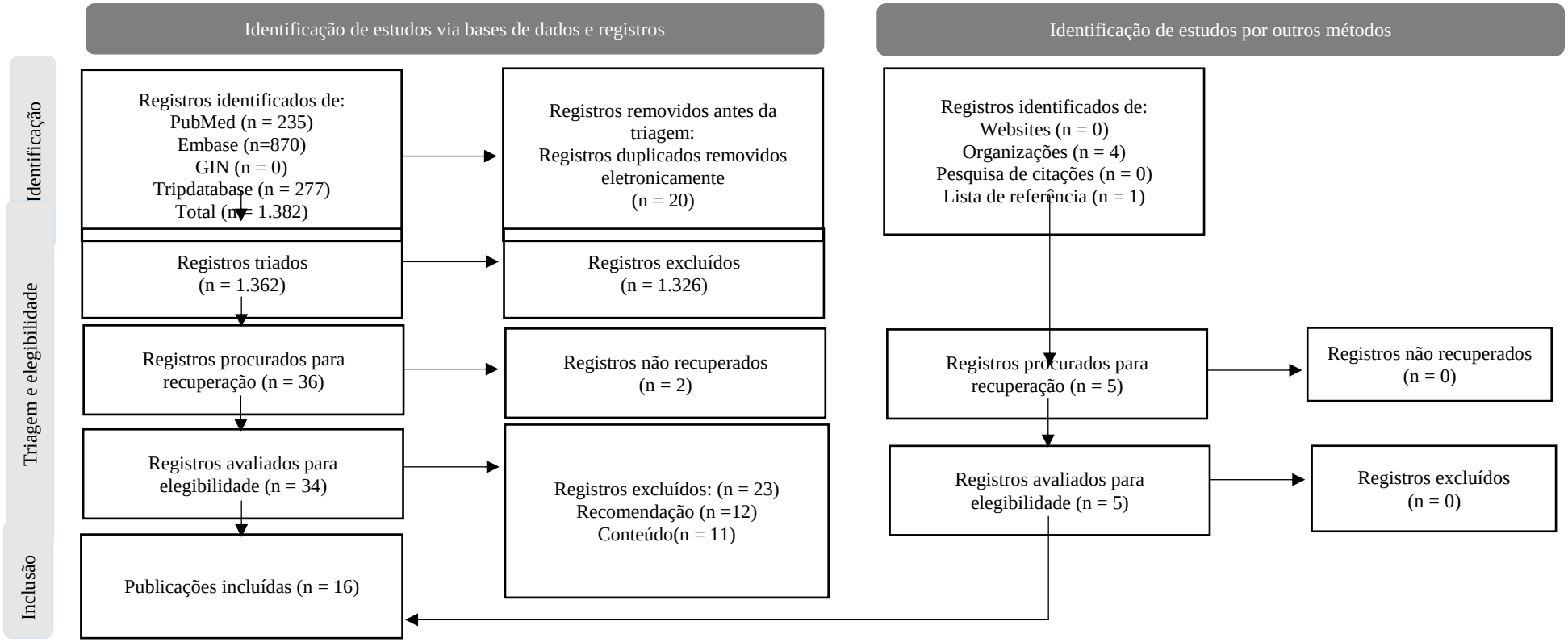
Estudos excluídos	Motivo da exclusão
Agabejli S, Forberger A, Linge A, Kuhlmann JD, Wimberger P, Link T. Metastatic breast cancer guideline update. Best Practice Onkologie. 2025;20(3):64-77.	Recomendação
Al Sukhun S, Koczwara B, Temin S, Arun BK. Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline Q and A. JCO Glob Oncol. 2024;10:e2300411.	Recomendação
Chun SJ, Park S, Kim YB, Ahn SJ, Kim K, Shin KH. Impact of the ASTRO 2024 Guideline on Partial Breast Irradiation Eligibility in Breast Cancer Patients (KROG 24-01). Pract Radiat Oncol. 2025;15(3):e230-e9.	Conteúdo
Dennett A. Appraisal of Clinical Practice Guideline: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. J Physiother. 2025;71(2):138.	Conteúdo
Forrai G, Ujlaki M, Kovács E, Barta M, Ambrózay É, Ormándi K, et al. [Use of imaging methods in the current screening, diagnostics and treatment of breast cancer - Professional guidelines. 5th Breast Cancer Consensus Meeting (2025)]. Magy Onkol. 2025;69(3):217-41.	Sem acesso
Hamel C, Avard B, Flegg C, Freitas V, Hapgood C, Kulkarni S, et al. Canadian Association of Radiologists Breast Disease Imaging Referral Guideline. Can Assoc Radiol J. 2024;75(2):287-95.	Conteúdo
Honma N, Yoshida M, Kinowaki K, Horii R, Katsurada Y, Murata Y, et al. The Japanese breast cancer society clinical practice guidelines for pathological diagnosis of breast cancer, 2022 edition. Breast Cancer. 2024;31(1):8-15.	Conteúdo
Jerzak KJ, Sehdev S, Boileau JF, Brezden-Masley C, Califaretti N, Edwards S, et al. Multidisciplinary Practical Guidance for Implementing Adjuvant CDK4/6 Inhibitors for Patients with HR-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer in Canada. Curr Oncol. 2025;32(8).	Recomendação
Jimenez RB, Abdou Y, Anderson P, Barry P, Bradfield L, Bradley JA, et al. Postmastectomy Radiation Therapy: An ASTRO-ASCO-SSO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2025;43(30):3292-311.	Recomendação
Lee SC, Park YH, Singer CF, Balmaña J, Dent RA, Tan VKM, et al. Part I: consensus statements and expert recommendations for HER2-negative early breast cancer in the Asia-Pacific region: diagnosis and risk assessment. Frontiers in Oncology. 2025;15.	Recomendação
McDevitt T, Durkie M, Arnold N, Burghel GJ, Butler S, Claes KBM, et al. EMQN best practice guidelines for genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer. Eur J Hum Genet. 2024;32(5):479-88.	Recomendação
Parikh PM, Vora A, Yadav R, Kapoor A, Sahoo T, Rajappa S, et al. Consensus Guidelines for the Use of Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitors in the Management of Hormone Receptor Positive (HR+ve), Her2-ve Early Breast Cancer (EBC). South Asian Journal of Cancer. 2024;14(1):45-52.	Recomendação
Park YH, Lee SC, Singer CF, Balmaña J, Dent RA, Tan VKM, et al. Part II: consensus statements and expert recommendations for BRCA-associated breast cancer in the Asia-Pacific region: clinical management. Frontiers in Oncology. 2025;15.	Recomendação
Pennell L, Price K, Lapreze J. Breast Cancer Screening and Treatment Update. 2024. p. HS-1-HS-10. Outro tipo de publicacao	Conteúdo
The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2022 edition	Conteúdo

Estudos excluídos	Motivo da exclusão
Semiglazov VF, Krivorotko PV, Semiglazova TY, Artamonova EV, Artemyeva AS, Bagrova SG, et al. 1st Saint Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024». Voprosy Onkologii. 2024;70(6):1175-88.	Conteúdo
Somashekhar SP, Garg PK, Deo SVS, Devanhalli V, Kaur N, Agrawal SK, et al. ABSI 2025 Consensus Guidelines on the Management of Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries. Indian Journal of Surgical Oncology. 2025.	Sem acesso
Untch M, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Denkert C, Fasching PA, Haidinger R, et al. Treatment of Patients with Early Breast Cancer 19th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Discussed against the Background of German Treatment Recommendations. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2025;85(7):677-93.	Conteúdo
Yamamoto Y, Yamauchi C, Toyama T, Nagai S, Sakai T, Kutomi G, et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer, 2022 Edition: changes from the 2018 edition and general statements on breast cancer treatment. Breast Cancer. 2024;31(3):340-6.	Conteúdo
Yoshimura M, Yamauchi C, Sanuki N, Hamamoto Y, Hirata K, Kawamori J, et al. The Japanese breast cancer society clinical practice guidelines for radiation treatment of breast cancer, 2022 edition. Breast Cancer. 2024;31(3):347-57.	Conteúdo
Zambelli A, Gerosa R, Cinquini M, Di Maio M, Miglietta F, Arecco L, et al. The use of bone-modifying agents in early breast cancer: AIOM Guidelines update and perspectives. Tumori. 2025;111(5):366-78.	Recomendação
Zhang J, Wang T, Wang Z, Fan J, Xu X, Kong J, et al. Clinical practice guidelines for neoadjuvant therapy in patients with early-stage breast cancer: Chinese Society of Breast Surgery practice guidelines 2022. Chin Med J (Engl). 2024;137(12):1387-8.	Recomendação

Fonte: Elaboração própria**.**

Ao final do processo de seleção, 16 publicações foram incluídas a partir da busca nas bases de dados e 5 publicações por meio da busca manual, totalizando 16 estudos selecionados (Figura A). As diretrizes incluídas são descritas no Quadro D, juntamente com os pontos abordados por estas diretrizes.

Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

Quadro D. Estudos incluídos para atualização do texto do PCDT

País	Diretrizes incluídas	Ano	Grupo elaborador	Seções abordadas
China	*CACA Guidelines for Holistic Integrative Management of Breast Cancer*	2024	China Anti-Cancer Association (CACA)	Diagnóstico Estadiamento Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso
	Guidelines for diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 edition)	2024	Breast Cancer Expert Committee of National Quality Control Center for Cancer; Breast Cancer Expert Committee of China Anti-Cancer Association; Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association	Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso
Estados Unidos	Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology	2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN	Diagnóstico Estadiamento Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso Monitorização
Europa	Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up	2024	European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Committee	Diagnóstico Estadiamento Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso Monitorização
Varios países	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with early breast cancer	2024	Oncological societies of China (CSCO), Indonesia (ISHMO), India (ISMPO), Japan (JSMO), Korea (KSMO), Malaysia (MOS), the Philippines (PSMO), Singapore (SSO), Taiwan (TOS) and Thailand (TSCO), co-ordinated by European Society for Medical Oncology (ESMO and KSMO	Diagnóstico Estadiamento Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso Monitorização

País	Diretrizes incluídas	Ano	Grupo elaborador	Seções abordadas
India	Indian Society of Medical and Paediatric Oncology (ISMPO)—Breast Cancer in Young Guidelines	2025	Indian Society of Medical and Pediatric Oncology (ISMO)	Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso
	ISMPO Guidelines for Diagnosis and Management of Early Breast Cancer	2025		Diagnóstico Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso Monitorização
Reino Unido	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management	2025	National Institute for Health and Care Excellence	Diagnóstico Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso Monitorização
Canada	Guidance for Canadian Breast Cancer Practice: National Consensus Recommendations for Clinical Staging of Patients Newly Diagnosed with Breast Cancer	2025	Research Excellence, Active Leadership (REAL) Canadian Breast Cancer Alliance	Estadiamento
	Guidance for Canadian Breast Cancer Practice: National Consensus Recommendations for the Systemic Treatment of Patients with HER2+ Breast Cancer in Both the Early and Metastatic Setting	2025		Tratamento
Alemanha	AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2025	2025	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (German Gynecological Oncology Group, AGO	Diagnóstico Tratamento não medicamentoso Tratamento medicamentoso Monitorização
	AGO Breast Commission recommendations for the surgical therapy of breast cancer: Working Group on Gynecologic Cancers (AGO) update 2025	2025		Tratamento não medicamentoso

País	Diretrizes incluídas	Ano	Grupo elaborador	Seções abordadas
Brasil	Diretrizes de tratamentos oncológicos – Mama: rastreamento e estadiamento	2025	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)	Estadiamento
	Diretrizes de tratamentos oncológicos – Mama: doença localizada neoadjuvância	2025		Tratamento medicamentoso
	Diretrizes de tratamentos oncológicos – Mama: doença localizada adjuvância	2025		Tratamento medicamentoso
	Diretrizes de tratamentos oncológicos – Mama: doença metastática	2025		Tratamento medicamentoso

Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama – 2024

1 Escopo e finalidade do Protocolo

A elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Câncer de Mama iniciou-se com a demanda oriunda da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde para alteração do formato do documento aprovado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), por meio do Relatório de Recomendação nº 789, de novembro de 2022, e para incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde.

Este PCDT aborda os procedimentos e esquemas terapêuticos atualmente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Alguns medicamentos citados no texto não possuem recomendação favorável de incorporação e, portanto, não estão indicados como alternativas terapêuticas no SUS. Os esquemas terapêuticos já incorporados ao SUS estão destacados nos quadros de acordo com as linhas de tratamento. As novas tecnologias em fase de avaliação ou que serão demandadas para análise pela Conitec serão incluídas nas versões subsequentes para garantir a sua atualização constante.

2 Equipe de elaboração e partes interessadas

O Grupo Elaborador dessa atualização foi a Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

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

A proposta de elaboração do PCDT do Câncer de Mama foi apresentada na 111ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em janeiro de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS), Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Saúde Indígena (SESAI). Foram solicitados ajustes textuais. O Protocolo foi aprovado para avaliação da Conitec.

4 Consulta Pública

A Consulta Pública nº 04/2024, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Câncer de Mama, foi realizada entre os dias 19/02/2024 a 11/03/2024. Foram recebidas 92 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2024/cp-04-2024contribuicoes-da-consulta-publica-pcdt-de-cancer-de-mama.

5 Busca da evidência e recomendações

O objetivo desta atualização rápida foi incluir orientações sobre os esquemas quimioterápicos a serem preconizados pelo Sistema Único de Saúde. Para identificá-los, foi realizado um levantamento do tratamento medicamentoso (quimioterapia) preconizado em três diretrizes clínicas e em três protocolos de unidades prestadoras de serviço ao SUS, quais sejam:

- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) 2023;
- Diretrizes da European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- Diretriz da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020;
- Hospital de Amor (Barretos);
- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP); - Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Após o levantamento dos medicamentos preconizados por cada diretriz e seus critérios de uso, os dados foram apresentados a um painel de especialistas convidados, a fim de auxiliar a discussão.

As reuniões para discussão ocorreram, em caráter virtual, nos dias 10 de outubro de 2023, 07 de novembro de 2023 e 12 de dezembro de 2023. Não foram considerados medicamentos que não possuíam registro válido pela Anvisa, que não foram avaliados pela Conitec para a indicação ou que, após avaliação pela Conitec, receberam recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS.

Por fim, o texto aprovado pela Conitec, por meio do Relatório de Recomendação nº 789, de novembro de 2022, foi revisado e as informações oriundas da discussão com o painel de especialistas foram incluídas.

Atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama – 2022

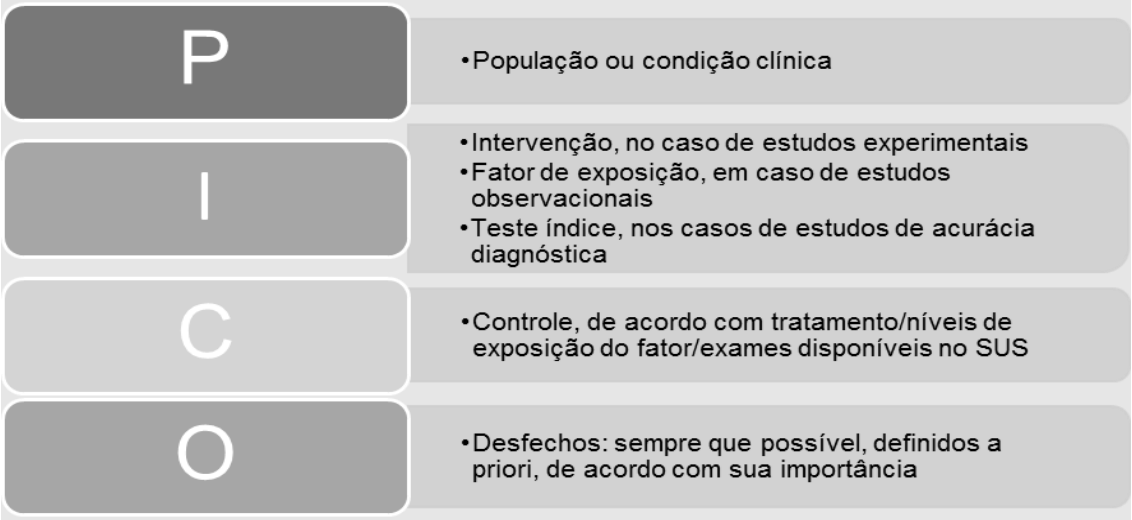
1 Escopo e finalidade da Diretrizes

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 Protocolo.

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 nas DDTs vigentes (Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 5, de 18 de abril de 2019) e na estrutura definida pela Portaria SAS/MS n° 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 Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas vigentes à época. 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 B). 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 B. Definição da questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO



Ao final dessa dinâmica, três questões de pesquisa foram definidas (Quadro E).

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

Número	Descrição	Seção
1	Qual a efetividade, segurança e custo efetividade da mamotomia como biópsia 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 RH+ 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 gosserrelina comparado com letrozol ou fulvestranto, TMX e gosserrelina em pacientes com câncer de mama metastático com RH+ e HER-2 negativo?	Tratamento

A pergunta 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, somente a pergunta de pesquisa 3, relacionada ao tratamento da doença, foi desenvolvida avaliada pela Conitec.

Ainda, durante a atualização do Protocolo, a Conitec recebeu, por demanda externa, duas solicitações de avaliação de trastuzumabe entansina, para as seguintes indicações:

– Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado iressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, e;

– Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante.

Após avaliação das tecnologias, os membros do Plenário da Conitec deliberaram em:

– Não recomendar a incorporação ao SUS de trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado iressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, conforme Relatório de Recomendação nº 752/2022, disponível em:

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_752_t-dm1_metastatico.pdf, e;

– Recomendar a incorporação ao SUS de trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante, conforme Relatório de Recomendação nº 751/2022, disponível em:

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_751_transtuzumabe_entansina.pdf.

Esta diretriz adotou as mesmas recomendações. Não foram realizadas buscas adicionais na literatura, uma vez que as buscas foram consideradas recentes, utilizando as sínteses de evidências disponíveis nos respectivos Relatórios de Recomendação.

2 Equipe de elaboração e partes interessadas

O Grupo Elaborador dessa atualização foi o Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Todos os membros do Grupo Elaborador preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, os quais 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); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) 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 Consulta pública

A Consulta Pública nº 65/2022, para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma de Mama, foi realizada entre os dias 20/09/2022 e 10/10/2022. Foram recebidas 75 scontribuições, que podem ser verificadas em:

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/contribuicoes/2022/CP_CONITEC_065_2022_Atualizao_das_Diretrizes.pdf.

5 Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento deste Protocolo seguiu as recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde223. Também foram consideradas as evidências presentes no Relatório de Recomendação nº 678/2021, que recomendou a incorporação da classe inibidores de ciclina (abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe) para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático com RH+ e HER-2 negativo, de acordo com a assistência oncológica no SUS e as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde.

APÊNDICE 2

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

Protocolo	**Descrição**
T	Paclitaxel 80 mg/m^2 , semanalmente, por 12 semanas
Tdd	Paclitaxel 175 mg/m^2 com suporte de fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos (G-CSF), quando disponível, a cada 2 semanas, por 4 ciclos
TC ou CT	Docetaxel 75 mg/m² associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias, por 4 a 6 ciclos
AC	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
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 GCSF, 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 100 mg/m² (D1 a D14) associada ao metotrexato 40 mg/m² (D1 e D8) mais 5fluorouracil 600 mg/m² (D1 e D8) a cada 28 dias, por 6 ciclos.
FAC	Doxorrubicina 50 mg/m² associado à ciclofosfamida 500 mg/m² associado à fluoruracila 500 mg/m² IV no D1, a cada 21 dias, por 6 ciclos.
FEC	Ciclofosfamida 500 mg/m² associado à fluoruracila 500 mg/m² no D1 e D4 associado à epirrubicina 75 mg/m² IV no D1. Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclo
AC-T (paclitaxel a cada 2 semanas)	Doxorrubicina 60 mg/m² associado à ciclofosfamida 600 mg/m², a cada 14 dias, por 4 ciclos, seguido de paclitaxel: 175 mg/m² a cada 14 dias por 4 ciclos. Associar filgrastim 300 mcg do D3 ao D10
AC-T (paclitaxel semanal)	Doxorrubicina 60 mg/m² associado à ciclofosfamida 600 mg/m², a cada 14 dias, por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanalmente por 12 semanas. Associar filgrastim 300 mcg do D3 ao D10
EC	Epirrubicina 90 mg/m² a cada 21 dias associado à ciclofosfamida 600 mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos.
TAC	Doxorrubicina 50 mg/m² associado à docetaxel 75 mg/m² associado à ciclofosfamida 500 mg/m². Associar filgrastim 300 mcg SC do D2 ao D14 e ciprofloxacino 500 mg VO 12/12h do D5 ao D14. Repetir o ciclo a cada 21 dias, por 6 ciclos
AC-TH	Esquema AC-T 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 AUC[1] 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.

Protocolo	Descrição
T-DM1	Dose máxima recomendada 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.
TH	Paclitaxel 80 mg/m² semanalmente por 12 semanas + trastuzumabe a cada 3 semanas, por 6 ciclos, sendo 8 mg/kg na dose de ataque) e 6 mg/kg nas doses seguintes
Acdd seguido de T	Doxorrubicina 60 mg/m² associado à ciclofosfamida 600 mg/m², a cada 14 dias, por 4 ciclos. Associar filgrastim: 300 mcg SC do D3 ao D10, seguido de: paclitaxel: 175 mg/m² IV no D1 a cada 14 dias por 4 ciclos ou paclitaxel: 80 mg/m² IV semanalmente por 12 semanas.
CaT	Paclitaxel 80 mg/m² , associado à carboplatina AUC 2, semanalmente, por 12 semanas.
PCb	Paclitaxel 80 mg/m² D1, D8 e D15, associado à carboplatina AUC 2 D1, D8 e D15, a cada 28 dias, por 6 ciclos.
Capecitabina	Capecitabina 1.000–1.250 mg/m2 VO duas vezes ao dia nos dias 1–14, a cada 21 dias, por 6 a 8 ciclos.
Pertuzumabe/ Trastuzumabe e docetaxel	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.
Trastuzumabe (mono ou poliquimioterapia paliativa de 1ª linha)	Um dos 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 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 900 mg, enquanto AUC 5 é de 750 mg.

APÊNDICE 3

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	**Principais alterações**	**Tecnologias avaliadas pela Conitec**	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	**Não incorporação ou não alteração no SUS**
Relatório de Recomendação nº 1.159/2026	Atualização devido à incorporação de tecnologias	Sequenciamento de Nova Geração (NGS) para identificação de mutação nos genes BRCA1/2 em mulheres com câncer [Relatório de Recomendação nº 1097/2026; Portaria SCTIE/MS nº 25/2026] Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) para o diagnóstico do câncer de mama metastático (quando os exames de imagem convencionais apresentarem achados equívocos) [Relatório de Recomendação nº 1095/2026; Portaria SCTIE/MS nº 23/2026] Abemaciclibe para o tratamento de câncer de mama precoce, receptor hormonal positivo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, linfonodo positivo e com alto risco de recorrência [Relatório de Recomendação nº 1055/2025; Portaria SCTIE/MS nº 88/2025]	Pertuzumabe em combinação com trastuzumabe e quimioterapia no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial [Relatório de Recomendação nº 1082/2026; Portaria SCTIE/MS nº 12/2026] Pertuzumabe e trastuzumabe em dose fixa subcutânea para o tratamento metastático de pacientes com câncer de mama HER2-positivo em primeira linha [Relatório de Recomendação nº 928/2024; Portaria SCTIE/MS nº 51/2024] Pertuzumabe e trastuzumabe em combinação de dose fixa subcutânea no tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama HER2-positivo [Relatório de Recomendação nº 929/2024; Portaria SCTIE/MS nº 50/2024]
Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 17/2024 [Relatório de Recomendação nº 896/2024]	Ajustes na redação do PCDT para melhorar a sua compreensão		
	Alteração do formato do documento para PCDT		
Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 17/2024 [Relatório de Recomendação nº 789/2022]	Inclusão dos medicamentos trastuzumabe entansina e dos inibidores de ciclina	Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento	Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	**Não incorporação ou não alteração no SUS**
		neoadjuvante [Relatório de Recomendação nº 751/2022; Portaria SCTIE/MS nº 98/2022] Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2- [Relatório de Recomendação nº 678/2021; Portaria SCTIE/MS nº 73/2021]	iressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano [Relatório de Recomendação nº 752/2022; Portaria SCTIE/MS nº 99/2022
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 05, de 18 de abril de 2019 [Relatório de Recomendação nº 439/2019]	Alteração das descrições de procedimentos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (Portaria SAS/MS nº 523/2019)	Dispensa da obrigatoriedade da realização de exame molecular para confirmação de HER2 quando o resultado do exame de imunohistoquímica for de 3 cruzes [Registro de Deliberação nº 428/2019]	
Portaria Conjunta SASSCTIE/MS nº 19, de 03 de julho de 2018	Inclusão do duplo bloqueio HER2	Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel [Relatório de Recomendação nº 319/2017; Portaria SCTIE/MS nº 57/2017]	
Portaria Conjunta SASSCTIE/MS nº 04, de 23 de janeiro de 2018	Inclusão do trastuzumabe para tratamento de câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento	Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento [Relatório de Recomendação nº 287/2017; Portaria SCTIE/MS nº 29/2017]	Radioterapia Intraoperatória de Tumores de Mama [Relatório de Recomendação nº 228/2016; Portaria SCTIE/MS nº 32/2016] Mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual fora da faixa etária atualmente recomendada (50 a 69 anos) [Relatório de

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
			Recomendação nº 178/2015; Portaria SCTIE/MS nº 61/2015
Portaria SAS/MS nº 1.008, de 30 de setembro de 2015	Modificação do formato do documento para Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas	Hormonioterapia prévia (préoperatório, neoadjuvante) do câncer de mama [Relatório de Recomendação nº 116/2014; Portaria SCTIE/MS nº 22/2014]	Everolimo para tratamento do câncer de mama avançado na pós-menopausa [Relatório de Recomendação nº 91/2013; Portaria SCTIE/MS nº 04/2014]
Portaria SAS/MS nº 73, de 30 de janeiro de 2013	Primeira versão do documento - Protocolo de Uso de Trastuzumabe da Quimioterapia do CA de Mama receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) Positivo	Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial [Relatório de Recomendação nº 07/2013; Portaria SCTIE/MS nº 19/2012] Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado [Relatório de Recomendação nº 08/2013; Portaria SCTIE/MS nº 18/2012]	