



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 17, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2024

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Câncer de Mama.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o câncer de mama e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

Considerando o Registro de Deliberação nº 893/2024, o Relatório de Recomendação nº 896 - abril de 2024 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), o Relatório de Recomendação nº 789, de novembro de 2022, o Registro de Deliberação nº 786, de novembro de 2022 e a atualização da busca e avaliação da literatura científica; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), da Coordenação-Geral da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (CGCAN/SAES) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA/SAES/MS), resolvem:

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

Parágrafo único. O protocolo, objeto deste artigo, que contém o conceito geral do Câncer de mama, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponíveis no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/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 a 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 desta portaria.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 05, de 18 de abril de 2019, publicada no Diário Oficial da União nº 81, de 29 de abril de 2019, seção 1, página 44.

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

ADRIANO MASSUDA
CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
CÂNCER DE MAMA

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente em mulheres. O risco médio de câncer de mama ao longo da vida para uma mulher nos Estados Unidos foi estimado em 12,3% (ou seja, 1 em cada 8 mulheres)¹. Mundialmente, foram estimados 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama em 2020 e cerca de 645 mil óbitos decorrentes da doença². No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas de incidência de câncer de mama para o período 2023-2025 são de 73.610 casos, o que representa 30,1% dos cânceres em mulheres³. Em 2020, ocorreram 17.825 mortes de mulheres por câncer de mama no país³. Sem considerar os tumores de pele não melanomas, o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres em todas as regiões brasileiras, com risco estimado de 84,46 por 100 mil mulheres na Região Sudeste; 71,44 por 100 mil na Região Sul; 57,28 por 100 mil na Região Centro-Oeste; 52,20 por 100 mil na Região Nordeste; e 24,99 por 100 mil na Região Norte⁴.

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 progressão⁵.

A idade é considerada o principal fator de risco para o câncer de mama feminino, uma vez que as taxas de incidência aumentam a partir de 40 anos⁶. Um estudo aponta que, no Brasil, a média de idade do diagnóstico de câncer de mama foi de 54 anos⁷. Ainda, 41,1% das pacientes tinham menos de 50 anos ao diagnóstico, das quais 23,3% foram diagnosticadas no estágio I, 53,5% no estágio II e 23,2% no estágio III⁶. A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 96,84% para pacientes no estágio I, 94,16% no estágio II e 70,48% no estágio III⁷.

Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos; menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), alta densidade do tecido mamário, obesidade, urbanização e elevação do status socioeconômico⁷⁻⁹. A história familiar de câncer da mama aumenta o risco em 5,5% para mulheres com um parente de primeiro grau afetado e em 13,3%, para aquelas com dois parentes de primeiro grau^{6,8,9}.

Uma revisão sistemática sumarizou dados de 96 artigos e identificou 58 modelos prognósticos que previam mortalidade, recidiva ou ambos em pacientes com câncer de mama. Os preditores mais frequentemente identificados nessa revisão foram o estado nodal, o tamanho do tumor, o grau do tumor, a idade ao diagnóstico e o estado do receptor de estrogênio¹⁰.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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.

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

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

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

- C50.0 Neoplasia maligna do mamilo e aréola
- C50.1 Neoplasia maligna da porção central da mama
- C50.2 Neoplasia maligna do quadrante superior interno da mama
- C50.3 Neoplasia maligna do quadrante inferior interno da mama
- C50.4 Neoplasia maligna do quadrante superior externo da mama
- C50.5 Neoplasia maligna do quadrante inferior externo da mama
- C50.6 Neoplasia maligna da porção axilar da mama
- C50.8 Neoplasia maligna de mama com lesão invasiva
- C50.9 Neoplasia maligna da mama, não especificado (Câncer de Mama SOE)

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1. Rastreamento

O câncer de mama é uma das doenças mais estudadas em oncologia, considerado muito heterogêneo e, portanto, com diferentes abordagens em diretrizes e trabalhos científicos. As recomendações das diretrizes, em sua maioria, estão baseadas em ensaio clínicos randomizados de fase 3 e em revisões sistemáticas.

Em 2015, o INCA publicou a Diretriz para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil (rastreamento e diagnóstico precoce). Nesta, as estratégias adotadas para detecção precoce foram o rastreamento mamográfico em mulheres de 50 a 69 anos a cada dois anos e a conscientização sobre os sinais e sintomas suspeitos para encaminhamento ao serviço de diagnóstico de câncer mamário^{11,12}.

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 autopalpação 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 AEM, o qual apresenta técnica padronizada e periodicidade fixa¹¹.

É importante destacar que situações especiais, como o rastreamento para a população com alto risco de desenvolvimento de câncer de mama, não foram abordadas nesta Diretriz mencionada, devendo ser discutidas e apresentadas em outra oportunidade ¹¹.

Desta forma, atualmente a avaliação de risco da mulher deve ser feita de forma individualizada, levando em conta o histórico de risco familiar.

Após avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (Conitec), tornou-se pública a decisão de não ampliar o uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual e que estejam fora da faixa etária atualmente recomendada (50 a 69 anos), por meio da Portaria SCTIE/MS nº 61, de 1 de outubro de 2015¹³. As justificativas para esta recomendação foram que, segundo as evidências científicas disponíveis à época, havia incerteza sobre os benefícios, aliada ao sobrediagnóstico e o pequeno benefício da proposta acompanhado de aumento do risco por resultados falsos positivos, levando a biópsias e tratamentos desnecessários, além do aumento do risco radiológico por exposições repetidas.

Cabe ressaltar, adicionalmente 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 esta assegurada por força de dispositivo legal¹⁴.

4.2. Diagnóstico

4.2.1. Diagnóstico clínico

A recomendação atual é que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como de referência urgente para serviços de diagnóstico mamário (recomendação favorável fraca, ou seja, os possíveis benefícios provavelmente superam os possíveis danos)¹¹:

- 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.

A extensão do câncer e sua disseminação no momento do diagnóstico determinam seu estágio, que é essencial para orientar as opções de tratamento e o prognóstico. Deve-se realizar nova avaliação e exame físico completo 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 direcionado¹⁵.

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 idade¹⁶.

4.2.2. 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, devendo esta ser orientada, preferencialmente, pelos especialistas médicos mastologistas e radiologistas.

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 (HER-2)²³;
- Índice de proliferação celular (Ki67/MIB1).

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), detectado em cerca de 75-80% dos casos, seguido pelo carcinoma lobular invasivo (CLI)¹⁷. 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 estes dois tipos histológicos somente, 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 receptores hormonais (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)^{18,19}.

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 Allred²⁰⁻²³.

Na avaliação do HER2: a marcação será interpretada de acordo com as recomendações do comitê da 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 cruzeiros²⁰⁻²³.

Tanto a categoria (negativo/duvidoso/positivo para superexpressão de HER2) como o escore em cruzeiros (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".

4.3. Estadiamento

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

Tradicionalmente, o estadiamento do câncer de mama mais utilizado é o da União Internacional Contra o Câncer (UICC), a Classificação de Tumores Malignos, que utiliza as categorias T (tumor), N (acometimento linfonodal) e M (metástase a distância), chamada simplificada de TNM²⁵. Também é utilizado o sistema TNM da *American Joint Committee for Cancer* (AJCC)²⁶, 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 mamários²⁶:

- Axilares homolaterais: linfonodos interpeitorais (Rotter) e linfonodos ao longo da veia axilar e suas tributárias, que podem ser divididos nos seguintes níveis:

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

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

- Nível III (axilar apical): linfonodos apicais e aqueles situados medialmente à margem medial do músculo pequeno peitoral incluindo os linfonodos infraclaviculares homolaterais.

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

- Supraclaviculares homolaterais.

4.3.1. Classificação clínica TNM da UICC

Nos **Quadros 1 e 2** está apresentada a Classificação Clínica TNM da UICC^{25,26}, 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 União Internacional Contra o Câncer (UICC).

CATEGORIA T (TUMOR)	
Tx	O tumor não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
Tis (CDIS)	Carcinoma intraductal in situ; restringe-se somente ao CDIS. O carcinoma lobular in situ é considerado uma doença benigna 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 endurecido difuso e intenso da pele da mama com bordas erisipeloides, geralmente sem massa tumoral subjacente. Se a biópsia da pele for negativa e não existir tumor primário localizado mensurável, o carcinoma inflamatório clínico (cT4d) é classificado patologicamente como pTX. A retração da pele e do mamilo ou outras alterações cutâneas, exceto aquelas incluídas em T4b e T4d, podem ocorrer em T1, T2 ou T3, sem alterar a classificação.

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

***** Metástase detectada clinicamente é definida como por exame clínico ou de imagem (exceto linfocintilografia), tendo características altamente suspeitas de malignidade, ou uma micrometástase patologicamente presumida, baseada em punção aspirativa por agulha fina e exame citológico. A confirmação de metástase clinicamente detectada por punção aspirativa por agulha fina, sem biópsia excisional, é designada com um sufixo (f), por exemplo cN3a(f). A biópsia excisional de um linfonodo ou a biópsia de um linfonodo sentinela, na ausência de uma designação para pT, é uma classificação clínica para N, por exemplo cN1. A classificação patológica (pN) é usada para a excisão de um linfonodo ou biópsia de um linfonodo sentinela, somente em associação com a designação patológica do T. Fonte: Brierley et al, 2016²⁵.

4.3.2. Classificação clínica anatômica TNM em estádios

O agrupamento do sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença é baseado na avaliação obtida antes do início do tratamento. 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. Embora possam ser realizados, ressalta-se que os exames de imagem não são necessários para a determinação de uma categoria clínica. O estágio clínico anatômico somente deverá ser utilizado nos locais nos quais o estadiamento clínico prognóstico não for possível²⁶.

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
Estádio	T	N	M
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 Clínica²⁷.

4.3.3. Classificação clínica prognóstica TNM

O agrupamento do sistema TNM para descrever o prognóstico de um caso tem como objetivos relatar o provável curso clínico de cada paciente, possibilitar a comparação com outros casos similares e auxiliar na tomada de decisão clínica do profissional. A classificação clínica prognóstica (pré-tratamento), designada TNM (ou cTNM) e apresentada no Quadro 3, tem por base o resultado da biópsia, especificamente o grau histológico e os marcadores imunohistoquímicos (RE, RP e HER-2) 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	HER-2	RE	RP	Estádio
TisN0M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1/G2	+	+	+	IA
				-	
			-	+	
				-	
		-	+	+	IB
			-	-	

	G3	+	+	+	IA
				-	
			-	+	
		-	+	-	IB
			-	+	
				-	
T0N1*M0 T1N1*M0 T2N0M0	G1	+	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	
				-	
	G2	+	+	+	IB
				-	IIA

TNM	Grau	HER-2	RE	RP	Estádio
			-	+	
				-	
		-	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	
				-	IIB
	G3	+	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IIB
				-	
			-	+	
				-	
T2N1**M0 T3N0M0	G1	+	+	+	IB
				-	IIA

			-	+	
				-	IIB
			+	+	IIA
				-	IIB
		-	-	+	
				-	
	G2	+	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	
				-	IIB
		-	+	+	IIA
				-	IIB
			-	+	
				-	IIIB
	G3	+	+	+	IB
				-	IIB
			-	+	
				-	
		-	+	+	
				-	IIIA
			-	+	
				-	IIIB
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1**M0 T3N2M0	G1/G2	+	+	+	IIA
				-	IIIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IIA
				-	IIIA
			-	+	
				-	IIB
	G3	+	+	+	IIB
				-	IIIA
TNM	Grau	HER-2	RE	RP	Estádio
			-	+	
				-	
		-	+	+	

T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 qqTN3M0	G1/G2	+	-	-	IIIB
			-	+	IIIB
			-	-	IIIC
		-	+	+	IIIA
			-	-	IIIB
			-	+	IIIB
	G3	+	-	-	IIIB
			+	+	IIIB
			-	-	IIIB
		-	+	+	IIIB
			-	-	IIIB
			-	-	IIIC
qqTqqNM1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV

Legenda:

Grau*: O patologista atribui uma nota para o câncer, que é baseada em quão a amostra de biópsia se parece com o tecido mamário normal e à rapidez com que as células cancerígenas se dividem. O grau pode prever o prognóstico de uma paciente. Em geral, menor grau (1) indica um câncer de crescimento mais lento e é menos provável que se dissemine, enquanto um grau mais alto (3) indica um câncer de crescimento mais rápido, mais provável de se disseminar. T1 inclui T1mic

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

N**: Tumores cT2N1mic, cT3N1mic, e cT4N1mic em termos do estadiamento prognóstico são incluídos conjuntamente com os tumores cT2N1, cT3N1 e cT4N1 com os mesmos fatores prognósticos (grau, RE, RP e HER-2). Legenda: HER-2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona.

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica²⁷.

4.3.4. Classificação patológica prognóstica

A classificação patológica prognóstica, realizada após o tratamento cirúrgico, deve ser precedida pela letra “p”, sendo que os critérios para a classificação do tumor (T) e metástase à distância (M) são iguais aos da classificação clínica. Essa classificação inclui os dados patológicos pós-tratamento cirúrgico e os dados prognósticos imunohistoquímicos (RE, RP, progesterona e HER-2)^{25,26}.

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^{25,26}.

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 Clínica²⁷.

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	HER-2	RE	RP	Estádio
TisN0M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	+	+	+	IB
				-	IA
		-	-	+	
				-	
			+	+	
				-	
	G2	+	+	+	
				-	
		-	-	+	
				-	
			+	+	
				-	
	G3	+	+	+	IA
				-	
		-	-	+	
				-	
			+	+	
				-	
			+	+	IB
				-	
T0N1*M0	G1	+	+	+	IA
T1N1*M0				-	IB

T2N0M0			-	+	
				-	IIA
		-	+	+	IA
				-	IB
			-	+	

TNM	Grau	HER-2	RE	RP	Estádio
	G2	+		-	IIA
			+	+	IA
				-	IB
				+	
			-	-	IIA
		-	+	+	IA
				-	IIA
			-	+	
				-	
			-	-	
	G3	+	+	+	IA
				-	IIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IB
				-	IIA
			-	+	
				-	
T2N1**M0 T3N0M0	G1	+	+	+	IA
				-	IIB
			-	+	
				-	
		-	+	+	IA
				-	IIB
			-	+	
				-	
	G2	+	+	+	IB
				-	IIB
			-	+	
				-	

		-	+	+	IB
				-	IIB
			-	+	
		G3	+	+	IB
				-	IIB
			-	+	
				-	
			+	+	IIA
				-	IIB
			-	+	
				-	IIIA
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1**M0 T3N2M0	G1	+	+	+	IB
				-	IIIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IB
				-	IIIA
			-	+	
TNM	Grau	HER-2	RE	RP	Estádio
	G2	+		-	
			+	+	IB
				-	IIIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IB
				-	IIIA
			-	+	
				-	IIIB
	G3	+	+	+	IIA
				-	IIIA
			-	+	
				-	
		-	+	+	IIB
				-	IIIA
			-	+	

				-	IIIC
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 qqTN3M0	G1	+	+	+	IIIA
				-	IIIB
			-	+	
				-	
		-	+	+	IIIA
				-	IIIB
			-	+	
				-	
	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 HER-2).

N**: Tumores cT2N1mic, cT3N1mic, e cT4N1mic em termos do estadiamento prognóstico são incluídos conjuntamente com os tumores cT2N1, cT3N1 e cT4N1 com os mesmos fatores prognósticos (grau, RE, RP e HER-2). Legenda: HER-2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RE = receptor de estrogênio; RP = receptor de progesterona.

Fonte: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica²⁷.

4.3.5. 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 estágio 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).

4.3.6. Considerações adicionais

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

4.4. Avaliação diagnóstica complementar

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

Nos casos de pacientes com FA aumentada, com dores ósseas ou a partir do estágio IIB, recomenda-se realizar também a cintilografia óssea e a ultrassonografia (US) abdominal.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdômen superior podem ser acrescentadas na avaliação dos pacientes a partir do estágio IIB. Um estudo que analisou 173 pacientes nesta condição mostrou que, após estudo tomográfico, cerca de 7,5% (13 pacientes) foram estagiadas como estágio IV²⁸.

A ressonância magnética (RM) não faz parte da rotina de estadiamento, nem de seguimento pós-tratamento. No entanto, em casos específicos, podem ser utilizados para complementar o diagnóstico de doença na síndrome de compressão medular e na metástase cerebral^{29,30}.

4.5. Classificação de risco de recidiva

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

Conforme os critérios, 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 2007³¹, atualizado em 2013, para definições clínico-patológicas de subtipos e suas implicações para a seleção do tratamento sistêmico do carcinoma de mama³⁰.

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 HER-2/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 HER-2/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 HER-2/neu negativo
Alto *	Linfonodo positivo (1 a 3 positivos) e um seguintes critérios: - RE ou RP negativos; ou - Gene HER-2/neu positivo. Ou - Linfonodo positivo (4 ou mais positivos)

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

Fonte: Adaptação da 10ª reunião de consenso de especialistas em Saint Gallen (Suíça)³¹.

* 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.

5. 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).

6. 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.

7. ABORDAGEM COMPLEMENTAR

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 de Dor Crônica vigente.

Nesse sentido, destaca-se a importância do cuidado integral à paciente que deve incluir acompanhamento por uma equipe multiprofissional integrada.

8. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

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

8.1. Cirurgia

A cirurgia continua sendo o principal tratamento do câncer de mama e pode ser dividida em tratamento conservador ou radical. 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 de linfonodos). As abordagens cirúrgicas podem ser parciais ou totais, dependendo das características clínicas do tumor e do prognóstico de cada paciente. Ao longo do tempo, os procedimentos cirúrgicos evoluíram de tratamentos mais agressivos para menos invasivos, apresentando maior ganho estético, sem afetar os desfechos de cura³². A indicação da cirurgia deve incluir exames (clínico e de imagem) e pode ser apoiada pelos seguintes critérios:

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

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 igual ou superior à da mastectomia em pacientes candidatas a esta técnica e foi estudado por Veronesi e colaboradores no estudo Milan 1³³. 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. 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 cosmético adequado.

Embora não tenha sido observada diferença na sobrevida livre de doença à distância e na sobrevida global, a taxa de recorrência local foi significativamente maior no grupo tratado com tumorectomia em um seguimento médio de cinco anos (3% versus 8%)^{34,35}. 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 livre de neoplasia.

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.

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 global³⁶⁻⁴¹.

Também representam contraindicação os tumores com comprometimento inicial extenso da pele da mama (T4B/T4D), conhecidos como carcinomas inflamatórios, primários ou secundários. Pacientes com múltiplas lesões em diferentes quadrantes das mamas também devem ser considerados não candidatos à cirurgia conservadora. Doenças autoimunes em atividade, como lúpus e esclerose sistêmica, são consideradas contraindicações absolutas ao tratamento conservador, devido à necessidade de radioterapia.

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 músculos³².

A reconstrução de mama pode ser imediata ou tardia. Esse processo decisório deve considerar a vontade da paciente, a disponibilidade da técnica no centro de referência e a necessidade de tratamento local complementar. A cirurgia da mama contralateral pode ser necessária para “simetrização” estética, tendo esta garantia legal, porém dependente de fatores regulatórios locais^{1,42}.

8.1.1. 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 prever 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 casos³⁵. 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^{43,44}. Apesar disso, ainda persiste como o principal fator prognóstico no câncer de mama, com importância fundamental para a escolha da terapia adjuvante⁴⁵⁻⁵⁰.

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 tumoral⁵¹. 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 prévias⁵².

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^{32,53–55}.

Pacientes com recidiva local após cirurgia conservadora ou mastectomia, se clinicamente operáveis, podem se beneficiar de cirurgia de resgate ou salvamento. Já o tratamento da doença local em pacientes com diagnóstico de doença metastática é um foco de intensa discussão. Estudos mostraram que a ressecção do tumor primário com margens negativas pode reduzir o risco de morte mesmo para as pacientes com estágio IV^{56,57}. Um estudo retrospectivo, que avaliou 3.956 pacientes com câncer de mama e metástase óssea, corroborou os resultados dos estudos já citados. A sobrevida global no grupo de cirurgia foi de 50 meses *versus* 31 meses no grupo de não cirurgia¹⁸. Porém, esta prática não está preconizada para o tratamento de pacientes com doença metastática, até que estudos prospectivos em curso confirmem estes achados⁵⁸.

LS após quimioterapia neoadjuvante:

Em pacientes com axila inicialmente negativa (cN0), as taxas de falso-negativo são semelhantes às encontradas com cirurgia inicial. 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^{59–61}. 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^{62–64}.

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

8.2. Radioterapia

A radioterapia (RT) é parte do tratamento locorregional dos tumores de mama. As indicações de radioterapia variam conforme os diferentes cenários possíveis.

8.2.1. Radioterapia após cirurgia conservadora da mama e estadiamento axilar

As artérias mamárias internas, artéria mamária externa ou a artéria torácica lateral são responsáveis pela maior parte da provisão de sangue para as mamas, apoiadas pela irrigação proveniente de outras artérias e pequenos vasos. Grande parte dos tumores malignos é identificada na localização ductal terminal dos lobos mamários. As axilas são as preferências da drenagem linfática local, seguidas por outras cadeias, a exemplo da cadeia mamária interna e fossa supraclavicular (FSC).⁶⁵

A RT adjuvante é indicada com a finalidade de obtenção do controle locorregional, reduzindo o risco de recidiva local após o tratamento cirúrgico. Deve ser realizada nas pacientes com cT1-4, cN0 ou cN+.

Vários esquemas de dose e fracionamento de RT são utilizados, reforçando o papel da RT no tratamento do câncer de mama localmente avançado e em outros estádios da doença. Doses totais de 45 Gy a 50 Gy ou fracionamento padrão (1,8–2,0 Gy/fração) tem sido empregados em grandes centros mundiais e em ensaios randomizados seminais.^{65,66}

Salienta-se que o procedimento de radioterapia de mama disponível no SUS não faz menção a nenhuma técnica ou dose, podendo ser utilizado nas diferentes modalidades mencionadas. Adicionalmente, destaca-se que, caso disponível localmente, a técnica de radioterapia hipofracionada deve ser usada como esquema preferencial, pois foi demonstrado ser segura e efetiva quando comparado ao fracionamento convencional. O hipofracionamento permite propor aos pacientes tratamentos mais curtos, porque inclui esquemas com menor número de frações, maior dose por fração e menor dose total, consistindo em 15 ou 16 frações de aproximadamente 2,7 Gy/dia até doses totais de 40,0 Gy ou 42,5 Gy^{67–69}. Esquemas de dose e fracionamento convencionais, com 50 Gy em 25 sessões podem ser usados em pacientes selecionadas. Ultra-hipofracionamento, em 5 sessões, pode ser considerado em pacientes selecionadas com T1/T2/N0⁷⁰. Ao adotar esquemas de hipofracionamento, é recomendado o uso de radioterapia conformal 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 pulmão⁷¹.

Ressalta-se que 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, levando em consideração a expectativa de vida, sem impacto na sobrevida global^{38,72,73}.

8.2.2. Radioterapia após mastectomia e estadiamento axilar com ou sem reconstrução

A realização de radioterapia após mastectomia e estadiamento axilar, com ou sem reconstrução deve considerar as seguintes situações, conforme características apresentadas:

- Linfonodos axilares negativos e tumor ≤ 5 cm e margens ≥ 1 mm, sem necessidade de radioterapia: pode-se considerar radioterapia em subgrupo de pacientes de alto risco, incluindo tumores centrais/mediais, T3 ou maiores ou iguais a 2 cm com menos de 10 linfonodos removidos e pelo menos um dos seguintes: grau 3, RE negativo ou invasão linfovascular;
- Linfonodos axilares negativos, tumor ≤ 5 cm, mas margem < 1 mm: considerar radioterapia sobre a parede torácica.
- Linfonodos axilares negativos e tumor maior que 5 cm: considerar radioterapia sobre a parede torácica;
- 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: preferência por reabordagem para obter margens negativas. Caso não seja possível, considerar radioterapia sobre a parede torácica com ou sem drenagem linfática.

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

8.2.3. 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 neoplásica)^{74,75}. 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, com baixa morbidade e excelente controle tumoral a longo prazo¹⁷.

9. 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 recomendados 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.

9.1. 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 neoadjuvante, adjuvante ou paliativa.

9.2. 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 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 possíveis⁷⁶.

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)*⁷⁷:

- 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 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 linha⁷⁸.

9.3. 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 global⁷⁹.

Sobre a **quimioterapia** neoadjuvante, esta é uma opção conforme a possibilidade de operar o tumor. Deve ser realizada por 6 meses para, então, avaliar a indicação da cirurgia. Para pacientes com progressão da doença durante o tratamento neoadjuvante, a cirurgia deve ser considerada.

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

- Pacientes com tumores T1c HER-2, RH-, mulheres jovens;
- Tumor primário grande em relação ao tamanho da mama em paciente que deseja 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

- 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^{80,81}. Em regra, também deverá ser realizada por 6 meses, sendo que justificadas circunstâncias excepcionais podem motivar ampliação do período de neoadjuvância por até 12 meses.

Em pacientes pré-menopáusicas, a eficácia da hormonioterapia neoadjuvante parece ser inferior à da quimioterapia⁸².

9.4. 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 acompanhamento⁸³.

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 (HER-2, RE, RP), a performance do paciente e comorbidades associadas.

A terapia sistêmica adjuvante está indicada para as pacientes com câncer de mama em estágio inicial e para aquelas com doença localmente avançada submetidas à cirurgia conservadora 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 menopausal⁸⁴. 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 uma opção para pacientes com Receptor Hormonal (RH) positivo, independente da expressão de HER-2, devendo a escolha do esquema levar em conta o estado menopausal, as co-morbidades 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 HER-2 e índice proliferativo. Estas informações são potenciais fatores prognósticos de recidiva ou mortalidade que, além de direcionar o tratamento, podem ser avaliadas com ou sem o auxílio de calculadoras de risco. Preconiza-se o uso de calculadoras de risco extensamente validadas, como a ferramenta PREDICT, especialmente na impossibilidade de realizar perfis de expressão gênica que guiem a terapêutica⁸⁵⁻⁸⁹. 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.

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 HER-2);
- Estado menopausal;
- A preferência da paciente.

9.5. 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 episilateral. O tratamento sistêmico das pacientes com tumores iniciais ou localmente avançados compreende a quimioterapia e hormonioterapia que podem ser realizadas antes da cirurgia do tumor primário (neoadjuvante) ou após a cirurgia e a radioterapia (adjuvante).

9.5.1. Câncer de mama RH positivo/HER-2 negativo

9.5.1.1 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 (doxorubicina + ciclofosfamida) seguido por paclitaxel
AC-T (doxorubicina + ciclofosfamida) com ou sem fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos -G-CSF- seguido de docetaxel ou paclitaxel
AC em dose densa (doxorubicina + ciclofosfamida) seguido por paclitaxel (semanal ou a cada 2 semanas) (podendo-se alterar a sequência)
FAC (ciclofosfamida + doxorubicina +5-fluorouracil) ^{a,b}
FEC (ciclofosfamida + epirrubicina + 5-fluorouracil) ^{a,b}
TAC (docetaxel + doxorubicina + ciclofosfamida) ^b
CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracil) ^b
TC (docetaxel + ciclofosfamida) ^c

Legenda: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

^a Há evidências de que não apresentam benefício adicional na adjuvância.

^b Podem ser úteis em casos excepcionais.

^c 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 utilizando o esquema AC-T com dose-densa

Fonte: Elaboração própria.

Uma revisão sistemática concluiu que 6 ciclos de ciclofosfamida associada a metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) é equivalente a 4 ciclos de doxorubicina 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 anos⁹⁰. No geral, esquemas quimioterápicos com dose significativamente mais baixa por ciclo de antraciclina foram menos efetivos, comparados a doses mais intensas⁹⁰.

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 causas⁹¹. Sendo assim, esquemas de quimioterapia além de 4 ciclos de AC, como por exemplo, ciclofosfamida associada à doxorubicina e 5-fluorouracil (FAC) por 6 ciclos; ou ciclofosfamida associada à epirrubicina e 5-fluorouracil (FEC) por 6 ciclos; ou 4 ciclos de AC associada à taxano resultam em maior benefício com redução adicional de 15% a 20% na mortalidade⁹¹.

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 antraciclina. 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^{4,92,93}.

9.5.1.2 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.

9.5.1.3 Hormonioterapia adjuvante

A hormonioterapia adjuvante deve ser indicada para pacientes RE+, independente da expressão de HER-2 ou RP, considerando o estado menopausal. A escolha do esquema também deve considerar as possíveis comorbidades associadas e o perfil de tolerância da paciente. Ressalta-se que é necessário finalizar o curso de quimioterapia adjuvante antes de iniciar a hormonioterapia adjuvante. A realização de hormonioterapia concomitantemente à radioterapia pode resultar em uma maior toxicidade, ampliando os eventos adversos associados a ambos os tratamentos.

Em mulheres que estejam na pré-menopausa no início da quimioterapia adjuvante, a amenorreia não é um indicador confiável do estado menopausal, pois a função ovariana pode ainda estar intacta ou ser retomada apesar da anovulação/amenorreia após a quimioterapia. Portanto, para mulheres com amenorreia induzida por terapia, a ooforectomia ou a dosagem em série de FSH e estradiol são necessárias para definir o estado de pós-menopausa.

O tratamento recomendado para pacientes na perimenopausa, geralmente, é extrapolado de estudos em mulheres em pré ou pós-menopausa. Uma coorte envolvendo 2.295 mulheres, com idade entre 45 e 50 anos e diagnóstico de câncer de mama RE+, avaliou pacientes que receberam quimioterapia adjuvante seguida de tratamento endócrino. O tratamento endócrino consistiu em tamoxifeno, inibidor de aromatase (IA) ou a associação dos dois medicamentos, sendo que a maioria das pacientes alternou entre as modalidades de tratamento endócrino. Os resultados foram sumarizados de acordo com o tempo do tratamento endócrino. No final do acompanhamento de cinco anos, as mulheres que receberam um IA por tempo inferior a 25% da duração do tratamento endócrino experimentaram 29,6% de recidiva da doença em comparação com 10,8% e 12,8% em mulheres tratadas com IA por tempo entre 25% e 75% e IA maior que 75% do tempo de tratamento endócrino, respectivamente⁹⁴.

A recomendação de IA na perimenopausa precisa ser cautelosa, pois essas mulheres podem estar com amenorreia induzida por quimioterapia. Tanto nos casos de ausência de reserva ovariana quanto de amenorreia induzida por quimioterapia, a menstruação cessará e os níveis de gonadotrofina (hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante e estradiol) estarão na faixa pós-menopausa. A preocupação é que nos meses a anos após a quimioterapia, a função ovariana possa se recuperar em pacientes com amenorreia induzida por quimioterapia, tornando a terapia de IA ineficaz. Por este motivo, o monitoramento destas pacientes é de extrema importância⁹⁵.

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 anastrozol, 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. 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 exemestano⁹⁶⁻⁹⁹.

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 IA¹⁰⁹. 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 prémenopausa.

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

Possíveis esquemas
<u>Mulheres na pré-menopausa</u> 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 O uso de inibidores de aromatase combinada à supressão ovariana está indicado apenas para pacientes com até 45 anos e com uso prévio de quimioterapia.

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^{100,101}. 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
<u>Mulheres na pós-menopausa</u> 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 <i>switch</i>) 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^{102,103}. 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^{103,104}.

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 IA¹⁰². 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 terapêutica¹⁰⁵.

Em candidatas à extensão da adjuvância hormonal que utilizaram tamoxifeno por cinco anos, tanto a continuação de 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^{100,106,107}.

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^{105,108,109}. Consistentemente, a extensão do tratamento por cinco anos adicionais também está associada a eventos adversos importantes, especialmente ósseos¹¹⁷. 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 anos¹¹⁸. Portanto, dois anos é o tempo de extensão sugerido após uso de cinco anos de IA¹¹⁰.

9.5.2. Câncer de mama HER-2 positivo

O oncogene HER-2 é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosinoquinase intracelular. Essa codificação é fundamental para a ativação de vias de sinalização associadas à proliferação e diferenciação celular^{111,112}. Cerca de 20% das pacientes com câncer de mama invasivo apresentam superexpressão ou amplificação do HER-2. Nestes casos, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2, demonstra benefício clínico como adjuvante ou paliativo^{111,113–119}.

Caso as pacientes expressem HER-2 e sejam RH+, elas também são candidatas à hormonioterapia (neoadjuvante e adjuvante), descritas no item anterior.

9.5.2.1 Tratamento sistêmico neoadjuvante

A quimioterapia neoadjuvante é preferida em relação à adjuvante para pacientes que expressam o receptor HER-2 e, ao ser associada ao trastuzumabe, mostra ainda mais ganhos de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global¹¹⁷. 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 neoadjuvante¹²⁰.

Para pacientes com tumor HER-2 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 HER-2 confirmada¹²¹. 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 taxano¹²⁰.

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.

Quadro 11. Esquemas terapêuticos para quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado HER-2 positivo.

Possíveis esquemas
AC-TH (doxorrubicina + ciclofosfamida) seguida por paclitaxel + trastuzumabe TH (paclitaxel + trastuzumabe)
TCH (docetaxel + 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 adjuvante ou 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. Assim, os esquemas TCHP (durante seis ciclos) ou AC-THP (durante quatro ciclos) de forma neoadjuvante, aos moldes dos tratamentos realizados de forma adjuvante, são esquemas aceitáveis.

9.5.2.2 Tratamento sistêmico adjuvante

O tratamento padrão utilizado de maneira adjuvante constitui-se de quimioterapia, baseada ou não em antraciclina, e hormonioterapia adjuvante.

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 global¹¹⁴. Outro tratamento também eficaz é a associação de trastuzumabe com docetaxel e carboplatina por 6 ciclos, sem a necessidade de uso de antraciclina (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 pacientes¹¹⁸. Pacientes com câncer de mama localizado HER-2 positivo devem realizar cirurgia conservadora seguida de adjuvância com paclitaxel semanal, durante 12 semanas, e trastuzumabe, a cada três semanas, durante um ano. Esse tratamento é preconizado por apresentar grandes benefícios de sobrevida livre de doença invasiva (93%) e sobrevida global (95%) em três anos de acompanhamento¹²².

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 distância¹²³. Na 110ª reunião da Conitec, o Plenário recomendou a incorporação do trastuzumabe entansina para tratamento do câncer de mama HER-2 positivo em pacientes em estágio III com doença residual pós-tratamento neoadjuvante¹²⁴. 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.

Quadro 12. Esquemas terapêuticos para quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado HER-2 positivo.

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

9.5.2.3 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 global⁷³. 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 mortalidade¹²⁵.

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^{126–129}.

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^{126–129}.

O uso de trastuzumabe durante a gravidez é contraindicado, pois a exposição ao medicamento pode provocar oligodrâmnio, 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^{130,131}.

9.5.3. Câncer de mama triplo negativo

9.5.3.1 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 estágio II ou III. Para pacientes com tumores em estágio 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-negativo¹³². 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^{133,134}. A carboplatina pode ser utilizada tanto na posologia a cada três semanas quanto semanal e seu uso parece ser justificado em pacientes com tumores em estágio II e III, com ou sem mutação BRCA135,136.

Embora haja evidências sobre potencial benefício do pembrolizumabe sobre o aumento da resposta patológica nesta população^{137,138}, informa-se que este medicamento ainda não se encontra incorporado ao SUS para esta indicação, devendo o mesmo passar pelos ritos de incorporação legalmente vigentes.

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 (doxorubicina + ciclofosfamida)
Possíveis esquemas
AC-T (doxorubicina + ciclofosfamida) com ou sem fatores estimuladores de colônias de macrófagos/granulócitos seguido de docetaxel ou paclitaxel
AC em dose densa (doxorubicina + ciclofosfamida) seguido por paclitaxel (semanal ou a cada 2 semanas) (podendo-se alterar a sequência)
CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracil)
TC (docetaxel + ciclofosfamida)
Capecitabina (doença residual)
T seguido de AC (paclitaxel seguido de doxorubicina + ciclofosfamida)
CMF (ciclofosfamida associada ao metotrexato + 5-fluorouracil) (pacientes idosas) PCb (paclitaxel associado à carboplatina)
Docetaxel + carboplatina

Nota: Os esquemas estão descritos no Apêndice 2.

Esquemas com carboplatina devem ser preferenciais para pacientes com axila positiva. Fonte: Elaboração própria.

9.5.3.2 Cirurgia após tratamento sistêmico neoadjuvante

Após o tratamento neoadjuvante de pacientes com câncer de mama triplo negativo, com tumores maiores que 0,5 cm ou axila positiva, a cirurgia está indicada. A pesquisa de LS realizada no momento da cirurgia definitiva (após a quimioterapia

neoadjuvante) resultou em taxas mais baixas de identificação e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes da quimioterapia¹³⁹.

Pacientes cN1 ou cN2, que converteram para ycN0 após quimioterapia neoadjuvante, devem ser submetidas à BLS^{140,141}. Na presença de linfonodos positivos (ypN1sn), a linfadenectomia axilar radical (mínimos níveis I e II) está indicada. Porém, há controvérsias na literatura sobre a possibilidade de omitir a linfadenectomia radical em pacientes com linfonodo sentinela positivo pós neoadjuvância. Somente as pacientes sem resposta devem ser submetidas ao esvaziamento axilar.

Em pacientes com axila cN1, resposta clínica completa e evidência patológica de doença, o esvaziamento axilar ainda é o tratamento padrão. Apesar disso, a irradiação axilar é uma alternativa, considerando os riscos de uma nova abordagem cirúrgica. Para pacientes candidatas a não realização de esvaziamento axilar, sugere-se que a identificação de ao menos três linfonodos sentinelas, sem presença de doença, seja suficiente para prescindir de tratamento cirúrgico adicional¹⁰².

9.5.3.3 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.

9.5.3.4 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^{102,142}.

9.6. 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.

9.6.1. Critérios que apoiam a escolha e da terapia sistêmica

A escolha do tratamento para pacientes com câncer de mama metastático depende de diversos fatores, como¹⁴³:

- 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.

9.6.2. 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 HER-2. No momento do diagnóstico, as pacientes com câncer de mama recorrente ou estágio IV são inicialmente estratificadas de acordo com a presença de metástases ósseas. Esses dois subconjuntos de pacientes (aqueles com e sem metástases ósseas) são, então, estratificados, principalmente pelo perfil RH do tumor e pelo status de HER-2. Ressalta-se que a discordância na expressão destes marcadores entre lesão primária e metástase pode chegar a até 30%, mas é de grande importância para decisões de tratamento¹⁴⁴.

9.6.3. Câncer de mama avançado RH positivo

A hormonioterapia combinada com inibidores de quinase dependentes de ciclina 4 e 6 (iCDK4/6), abemaciclibe, ribociclibe e palbociclibe¹⁴⁵, é o tratamento de escolha inicial em pacientes com câncer de mama RH-positivo avançado e **HER-2 negativo**, por ser eficaz e melhor tolerado em comparação com quimioterapia. Estes podem ser usados isoladamente, ou em combinação com a hormonioterapia, 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).

As pacientes HER-2 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^{18,19,27}. 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^{18–20,146–148}.

9.6.3.1 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 HER-2 negativo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021.

Existe evidência que demonstre que a associação de inibidores de ciclina (CDK4/6) com IA é superior ao uso de IA em monoterapia¹⁶⁷⁻¹⁶⁹, podendo esta combinação ser priorizada se houver condição clínica ou tolerância.

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^{149,150}. Não parece haver superioridade de um agente em relação aos demais IA, portanto, qualquer medicamento desta classe pode ser utilizado em primeira linha

terapêutica¹⁵¹. 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 recidivas 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 HER-2 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 250 mg que, apesar de menos eficaz que a dose de 500 mg^{152,153}, mostrou ser igualmente eficaz em comparação ao uso de exemestano¹⁵².

Na falha de inibidor não esteroideal, como anastrozol ou letrozol, ainda pode ser utilizado um inibidor esteroideal, como exemestano¹⁵⁴. Os dados de uso de tamoxifeno nesta situação demonstram um benefício restrito à taxa de resposta¹⁵⁵.

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^{156,157}. 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 HER-2 negativo, conforme Portaria SCTIE/MS nº 73/2021, independentemente da linha terapêutica.

Ainda que possa existir benefício no uso de everolimo¹⁵⁸ e alpelisibe^{159,160}, 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 HER-2 negativo.

Possíveis esquemas

Inibidor CDK 4/6 (se não tiver sido usado na 1ª linha) + fulvestranto ou IA ou - 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 250 mg por via intramuscular)

Exemestano: 25 mg/dia em monoterapia.

Fonte: Elaboração própria.

9.6.3.2. 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-menopáusicas¹⁴³:

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

9.6.4. Câncer de mama avançado HER-2 positivo

A via de sinalização HER-2 é extremamente importante no processo da oncogênese tumoral, o que torna terapias direcionadas para o bloqueio da via eficazes. Assim, terapias anti-HER-2 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 HER-3. A adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel demonstrou grande benefício de sobrevida global sem maior incidência de insuficiência cardíaca sintomática ou queda da fração de ejeção, em comparação com placebo associado ao trastuzumabe e docetaxel. Estes resultados de eficácia e segurança foram observados também em estudos observacionais ^{161–163}.

São candidatas ao duplo bloqueio em 1ª linha pacientes com carcinoma de mama com superexpressão de HER-2 (em exame de IHQ com resultado de duas cruzes confirmado por técnica molecular ou de três cruzes), na ausência de doença cardíaca sintomática, com fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe e com comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 6 meses¹⁶⁴.

Cerca de 10% das pacientes do estudo CLEOPATRA foram previamente expostas ao trastuzumabe e um estudo recente relatou benefícios muito menores da adição de pertuzumabe às pacientes com câncer de mama metastático expostas ao trastuzumabe no tratamento de segunda linha¹⁶⁵.

O duplo bloqueio da via HER-2 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 HER-2. Contudo, há extensa literatura sobre a superioridade do uso de trastuzumabe combinado à quimioterapia em comparação com quimioterapia isolada. Não foi demonstrada evidência científica que embase o uso de trastuzumabe além da progressão^{166,167}.

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) HER-2 positivo.

Possíveis esquemas
Trastuzumabe + pertuzumabe + docetaxel ^a Trastuzumabe + pertuzumabe + paclitaxel
Trastuzumabe + paclitaxel ± carboplatina
Trastuzumabe + docetaxel
Trastuzumabe + vinorelbina
Possíveis esquemas
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, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida e metotrexato.

Fonte: Elaboração própria.

Caso as pacientes expressem HER-2 e sejam RH+, elas também são candidatas à hormonioterapia (neoadjuvante e adjuvante), descritas no item anterior, com exceção dos iCDK4/6, uma vez que esta classe não possui indicação aprovada para uso em câncer de mama HER-2 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 99/2022, o medicamento não foi incorporado ao SUS para essa indicação. Ainda, em que pese possa existir potencial benefício do trastuzumabe deruxtecana para tal indicação¹⁶⁸, este ainda não incorporado ao SUS, devendo passar pelos ritos de incorporação legalmente vigentes. Por fim, acrescenta-se que medicamentos tais como o lapatinibe^{169,170} 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.**

9.6.5. Câncer de mama avançado triplo negativo e linhas subsequentes

Pacientes com câncer de mama triplo-negativo não são candidatas às terapias anti-HER-2 ou hormonal, uma vez que a ausência destes biomarcadores prediz não resposta ao bloqueio da via HER-2 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, 5-fluorouracil, 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)¹⁴³, 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 antraciclina 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 alopecia¹⁴³.

O uso de esquemas em monoterapia sequenciais é preferencial por prover palição 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 inaceitável¹⁴⁹.

O grau de toxicidade deve ser definido, com cada paciente, conforme sua qualidade de vida, objetivos do tratamento paliativo e valores individuais. O tratamento de pacientes com câncer de mama metastático com esquemas em terceira ou quarta linhas é aceito em consensos internacionais com a intenção de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida¹⁴³.

Existem outras classes de medicamentos ainda não avaliadas para a incorporação de tratamento do câncer de mama, como a imunoterapia^{171,172,173}, anti-angiogênico e inibidores de PARP^{174,164}.

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
<u>Inicial:</u> paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, doxorubicina lipossomal, epirubicina, capecitabina, gencitabina, carboplatina, cisplatina
<u>Se paciente for refratário a antracíclicos:</u> paclitaxel ou docetaxel docetaxel + capecitabina docetaxel + gencitabina paclitaxel + gencitabina ciclofosfamida + metotrexato + 5 fluorouracila
<u>Se paciente for refratário a antracíclicos e taxanos:</u> Monoterapia com capecitabina, eribulina, gencitabina, carboplatina, cisplatina ou vinorelbina capecitabina + vinorelbina cisplatina + gencitabina carboplatina + gencitabina ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracila
Possíveis esquemas

Podem ser usados:

FAC (5-fluorouracil + doxorrubicina/ciclofosfamida)

AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) carboplatina + paclitaxel

Nota: Trastuzumabe também pode ser associado a cisplatina, gencitabina, vinorelbina, 5-fluorouracila, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida e metotrexato.

Fonte: Elaboração própria.

9.7. 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, 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^{175,176}.

10. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

10.1. 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 tratamento¹⁷⁷.

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados com exames de imagem (preferencialmente TC) para avaliação da resposta terapêutica a cada 6 a 12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta em pacientes com câncer de mama localizado, mas o benefício é incerto para doença metastática^{27,178}.

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, preconizase um total de 6 a 8 ciclos, conforme a sua tolerância ao tratamento, que deve ser mantido até progressão ou toxicidade inaceitável¹⁷⁸.

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).

10.2. 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 abemaciclib deve 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 ribociclib, 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 palbociclib, 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.

10.3. 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 tratamento¹⁷⁹.

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 paciente¹⁸⁰.

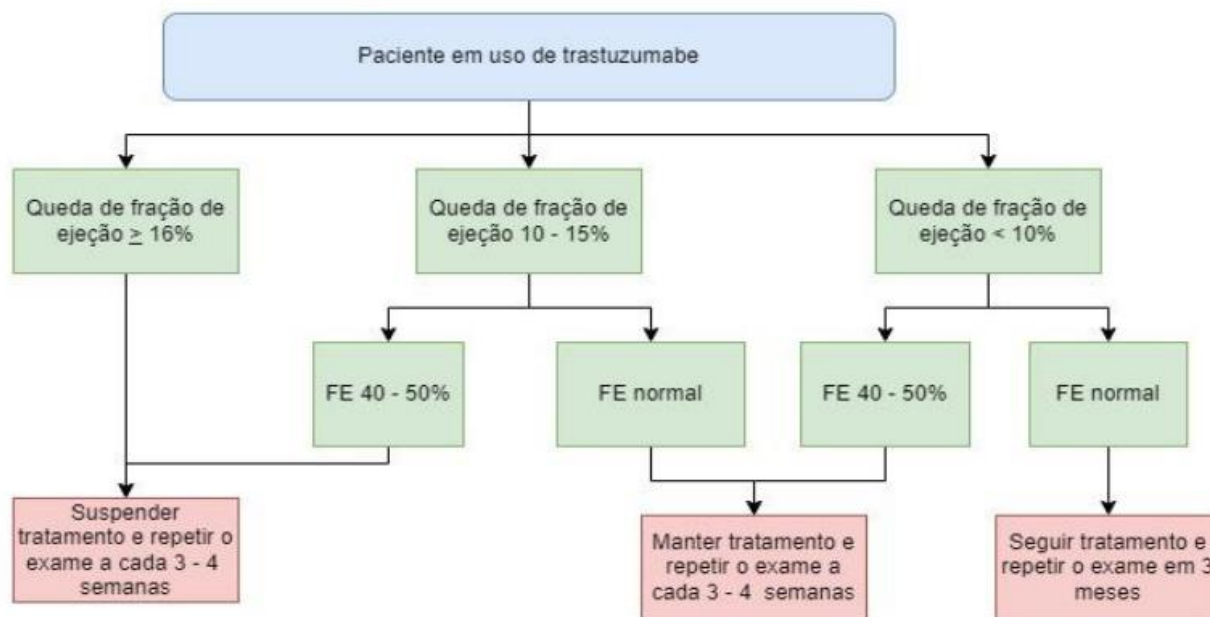
Trastuzumabe

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^{181,182}.

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 apropriadas¹⁸⁰.

Deve ser realizado ecocardiograma antes do início do tratamento com trastuzumabe e a cada três meses de tratamento. Nas pacientes que apresentarem insuficiência cardíaca sintomática ou fração de ejeção abaixo de 40% com o uso de trastuzumabe, o medicamento deverá ser permanentemente interrompido. Para as demais pacientes, as condutas a seguir devem ser adotadas de acordo com os ecocardiogramas de monitoramento. Na **Figura 1** está apresentado o monitoramento da fração de ejeção durante o uso de trastuzumabe^{180,183}.

Figura 1. Critérios de monitoramento da fração de ejeção durante o tratamento com trastuzumabe.



Legenda: FE: fração de ejeção ventricular.

Fonte: Elaboração própria baseada no estudo de Martin e colaboradores, 2009¹⁸⁰.

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

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 HER-2 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 quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, 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 originalmente programado. Se a paciente desenvolver metástase no SNC e em outro órgão, durante a quimioterapia adjuvante com trastuzumabe, o uso deste medicamento deve ser interrompido e não reiniciado.

10.4. 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. 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 rotina¹⁸⁴.

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 anos¹⁸⁵. Pacientes em uso de IA também apresentam risco aumentado de eventos cardiovasculares, por isso, é aconselhável monitorar presença de dislipidemia medicamentosa e risco cardiovascular¹⁸⁶.

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 se encontra incorporado ao SUS.

11. GESTÃO E CONTROLE

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 a garantia do atendimento aos pacientes e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se 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) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e

administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a capacidade funcional (escala de Zubrod), a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos doentes

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. As exceções atuais e futuras de compras centralizadas pelo Ministério da Saúde estão ou estarão definidas em atos normativos publicados pela União. Os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

12. REFERÊNCIAS

1. Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2005/04/06 ed 2005;115(5):1289–96.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021/02/05 ed 2021;71(3):209–49.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2022 [citado 2 de abril de 2024]. 160 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
4. 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 ed 2006;24(34):5381–7.
5. 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.* 2014/11/25 ed 2014;7(10):3719–24.
6. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. *Lancet.* 2005/05/17 ed 2005;365(9472):1727–41.
7. 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. *Breast.* 2019/02/10 ed 2019; 44:113–9.
8. Coates AS, Hurny 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. International Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000/11/15 ed 2000;18(22):3768–74.
9. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Fay MP, Feuer EJ, Edwards BK (eds) EMP. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2000/, 2003.
10. Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2019/03/16 ed 2019;19(1):230–230.
11. 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. *Cadernos de Saúde Pública.* 2018;34: e00074817–e00074817.

12. Brasil. Ministério da Saúde. IN de CJAG da S. Detecção precoce do câncer. 2021;72–72.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosCN de I de T– CONITEC. Mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres com idade abaixo dos 50 anos, entre 50 e 69 anos e com mais de 70 anos. 2015;
14. 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.
15. 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 ed 2018;16(11):1362–89.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Parâmetros técnicos para detecção precoce do câncer de mama [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. 48 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama>
17. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, 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. J Clin Oncol. 2020/06/03 ed 2020;38(25):2830–8.
18. 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. 2021/03/06 ed 2021;21(1):222–222.
19. 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. 2018/12/07 ed 2019;19(1):e101–15.
20. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2004/08/26 ed 2004;10(16):5367–74.
21. 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. 2010/06/04 ed 2010;7(5):e1000279–e1000279.
22. Cheang MC, 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. J Natl Cancer Inst. 2009/05/14 ed 2009;101(10):736–50.
23. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008/02/06 ed 2008;26(8):1275–81.
24. Bogdanovska-Todorovska M, Petrushevska G, Janevska V, Spasevska L, Kostadinova-Kunovska S. Standardization and optimization of fluorescence in situ hybridization (FISH) for HER-2 assessment in breast cancer: A single center experience. Bosn J Basic Med Sci. 2018/02/02 ed 2018;18(2):132–40.
25. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley & Sons, 8 edição, 2016.
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald 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. 2017/01/18 ed 2017;67(2):93–9.
27. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - MAMA: ESTADIAMENTO. Acesso: 06 de agosto de 2021. Disponível em: <https://sboc.org.br/images/25.-Diretrizes-SBOC-2021---Mama-estadiamento-FINAL-2.pdf>. 2021;

28. 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 ed 2011;126(3):637–41.
29. 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 ed 2001;164(10):1439–44.
30. 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 ed 2013;24(9):2206–23.
31. 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 ed 2007;18(7):1133–44.
32. 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 ed 2005;366(9503):2087–106.
33. 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.
34. 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*. 1990;26(6):671–3.
35. 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.
36. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1587–91.
37. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;305(1):6–11.
38. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione 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 ed 2004;351(10):971–7.
39. Hughes, K S et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: longterm follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382–7.
40. Liu Y, Wang M, Morris AD, Doney AS, Leese GP, Pearson ER, et al. Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy: a longitudinal cohort study in GoDARTS. 2013/10/31 ed. Vol. 36, *Diabetes Care*. 2013. p. 3979–84.
41. 41 Kunkler IH, Williams LJ, Jack W. 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.
42. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol*. 2000/03/16 ed 2000;26(1):17–9.
43. 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.
44. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg*. 1999;177(3):184–7.
45. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S et al. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *The Breast*. 1993;2(4):224–8.

46. Lagares-Garcia J, Garguilo G, Kurek S, et al. Axillary lymph node dissection in breast cancer: an evolving question? *Am Surg.* 2000;66(1):66–72.
47. Goldhirsch A, Glick J, Gelber RD. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(18):3817–27.
48. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(14):974–84.
49. Dent D. Axillary lymphadenectomy for breast cancer. Paradigm shifts and pragmatic surgeons. *Arch Surg.* 1996;131(11):1125–7.
50. Greco M, Agresti R, Raselli R. Axillary dissection can be avoided in selected breast cancer patients: analysis of 401 cases. *Anticancer Res.* 1996;16(6c):3913–7.
51. Giuliano A, Kirgan D, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391–8; discussion 398–401.
52. McMasters K, Giuliano A, Ross M, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998; 339 (14): 990- 995. *N Eng J Med.* 1998;339(14):990–5.
53. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg.* 1907/07/01 ed 1907;46(1):1–19.
54. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer.* 1981/01/01 ed 1981;47(1):170–5.
55. 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 ed 1981;63(4):239–43.
56. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000/03/04 ed 2000;88(5):1082–90.
57. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006/05/17 ed 2006;24(18):2743–9.
58. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018/03/16 ed 2018;3:CD011276–CD011276.
59. Kelly A, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol.* 2009;16(5):551–63.
60. 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. *J Res Med Sci.* 2019;29(1):18.
61. Van Deurzen C, Vriens B, Tjan-Heijnen V, 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.
62. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Oncology.* 2013;14(7):609–18.
63. Boughey J, Suman V, Mittendorf E, 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.
64. Boileau J, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsyproven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258–64.

65. 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; 2019. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/14623/3/Radioterapia%20adjuvante%20de%20mama%20e%20rotina%20com%20planejamento%20e%20tratamento%20t%C3%A9cnico%20em%20%28SSD%29%20e%20%28SAD%29.pdf>
66. Shah C, Bauer-Nilsen K, McNulty R, Vicini F. Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment. *Semin Oncol*. 2020;47(4):209–16.
67. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010/02/12 ed 2010;362(6):513–20.
68. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013/09/24 ed 2013;14(11):1086–94.
69. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008/03/22 ed 2008;371(9618):1098–107.
70. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020/06/26 ed 2020;395(10237):1613–26.
71. 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 ed 2018;64(9):770–7.
72. 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 Research*. 2021;81(4_Supplement):GS2-03.
73. 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 ed 2012;13(4):e148-60.
74. 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 ed 2018;7(4):373–84.
75. 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 ed 2019;9(2):73–6.
76. 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 ed 2015;31(2):146–55.
77. Gradishar WJ; Anderson AM; Abraham J. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Officil Journal of the National Comprehensive Cancer Networl*. Abril de 2020;18(4):452–78.
78. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2020/09/29 ed 2020;15(4):347–54.
79. 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 ed 2018;19(1):27–39.
80. 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 ed 2014;384(9938):164–72.

81. 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 ed 2006;24(7):1037–44.
82. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JJ, 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 ed 2012;23(12):3069–74.
83. 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 ed 2005;365(9472):1687–717.
84. Sas-Korczynska B, Mitus J, Stelmach A, Rys J, Majczyk A. Mucinous breast cancer - clinical characteristics and treatment results in patients treated at the Oncology Centre in Krakow between 1952 and 2002. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014/06/27 ed 2014;18(2):120–3.
85. 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 ed 2016;114(4):395–400.
86. 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 ed 2018;119(7):808–14.
87. 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 ed 2012;107(5):800–7.
88. 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 ed 2011;37(5):411–7.
89. 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 ed 2010;12(1):R1–R1.
90. 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 ed 2012;379(9814):432–44.
91. 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 ed 2019;393(10179):1440–52.
92. 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 ed 2009;27(8):1177–83.
93. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghera D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007/10/19 ed 2007;(4):CD004421–CD004421.
94. 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 ed 2021;113(11):1506–14.
95. Klar N, Adams S. RE: Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2021/08/17 ed 2022;114(1):165–6.
96. 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 ed 2021;151:190–200.

97. 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 ed 2014;32(35):3948–58.
98. 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 ed 2014;371(2):107–18.
99. 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 ed 2018;379(2):122–37.
100. 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 ed 2003;349(19):1793–802.
101. 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 ed 2015;386(10001):1341–52.
102. 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 ed 2019;30(10):1541–57.
103. 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 ed 2017;377(19):1836–46.
104. Laenkholm AV, 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 ed 2018;36(8):735–40.
105. 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 ed 2018;95:59–67.
106. 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 ed 2013;381(9869):805–16.
107. Goss PE. Changing clinical practice: extending the benefits of adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Semin Oncol*. 2005/02/22 ed 2004;31(6 Suppl 12):15–22.
108. 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 ed 2016;375(3):209–19.
109. 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 ed 2017;18(11):1502–11.
110. 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 ed 2021;385(5):395–405.
111. 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 ed 1999;96(9):4995–5000.
112. 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 ed 1997;151(6):1523–30.
113. 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 ed 2005;353(16):1659–72.
 114. 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 ed 2005;353(16):1673–84.
 115. 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 ed 2006;354(8):809–20.
 116. 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 ed 2009;27(36):6129–34.
 117. 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 ed 2010;375(9712):377–84.
 118. 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 ed 2011;365(14):1273–83.
 119. 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 ed 2004;291(16):1972–7.
 120. 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 ed 2011;22(2):128–35.
 121. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmuller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011/07/27 ed 2011;29(25):3351–7.
 122. 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 ed 2019;37(22):1868–75.
 123. 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 ed 2019;380(7):617–28.
 124. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos – CONITEC. Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estágio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante. 2022; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_751_transtuzumabe_entancila.pdf
 125. 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 ed 2012;30(13):1553–61.
 126. 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 ed 2018;52:123–36.
 127. 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 ed 2012;132(3):881–93.
 128. 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 ed 2017;86:59–81.

129. 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 ed 2007;110(11):2420–7.
130. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004/05/04 ed 2004;5(5):283–91.
131. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J*. 2008/05/15 ed 2008;14(3):250–4.
132. 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 ed 2017;35(23):2647–55.
133. 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 ed 2014;15(7):747–56.
134. Sikov WM. Assessing the role of platinum agents in aggressive breast cancers. *Curr Oncol Rep*. 2015/02/11 ed 2015;17(2):3–3.
135. 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 ed 2018;29(12):2341–7.
136. 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 ed 2017;3(10):1378–85.
137. 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 ed 2022;386(6):556–67.
138. 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 ed 2020;382(9):810–21.
139. 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 ed 2008;26(5):814–9.
140. 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 ed 2013;14(7):609–18.
141. Boughey JC, Ballman KV, 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 ed 2016;263(4):802–7.
142. 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 ed 2017;376(22):2147–59.
143. 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 ed 2020;52:78–87.

144. 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 ed 2014;50(2):277–89.
145. Brasil. Ministério da Saúde. Abemaciclib, palbociclib e succinato de ribociclib para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. 2021; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211207_relatorio_678_abemaciclib_palbociclib_ribociclib_carcinoma_mama_final.pdf
146. Cardoso F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623–49.
147. SBOC. Diretrizes de tratamentos oncológicos - Mama: doença metastática [Internet]. 2023. Disponível em: https://sbo.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Diretrizes-SBOC-2023--Mama-avanada-v5-FINAL.pdf
148. Gradishar W et al. NCCN Guidelines for Breast Cancer [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
149. 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 ed 2011;29(16):2144–9.
150. 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 ed 2019;20(10):1360–9.
151. 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 ed 2006;98(18):1285–91.
152. 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 EFACT. *J Clin Oncol*. 2008/03/05 ed 2008;26(10):1664–70.
153. 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 ed 2004;22(9):1605–13.
154. Beresford M, Tumor 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 ed 2011;23(3):209–15.
155. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, Buzdar A, Bonnetterre J, Arimidex Study G. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as firstline treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*. 2003/10/15 ed 2003;39(16):2310–7.
156. 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 ed 2018;29(8):1748–54.
157. 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 Research* [Internet]. 2019;79(4). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627249754&from=export>

158. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg A, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018/04/19 ed 2018;41(8):1189–204.
159. 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 ed 2021;32(2):208–17.
160. 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 ed 2019;380(20):1929–40.
161. 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 ed 2018;38:86–91.
162. 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 ed 2015;372(8):724–34.
163. 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 ed 2020;21(4):519–30.
164. 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 ed 2007;18(9):1134–40.
165. 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 ed 2017;35(26):3030–8.
166. 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 ed 2006;355(26):2733–43.
167. 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 ed 2014;(6):CD006242–CD006242.
168. 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 ed 2022;386(12):1143–54.
169. 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 ed 2013;31(16):1947–53.
170. 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 ed 2008;26(34):5544–52.
171. 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 ed 2018;24(5):628–37.
172. 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 ed 2022;387(3):217–26.
173. 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 ed 2020;396(10265):1817–28.
174. 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 ed 2017;377(17):1700–1700.
 175. 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 ed 2020;31(12):1650–63.
 176. Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clezardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2020/10/17 ed 2020;6(1):83–83.
 177. 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 ed 2017;29(10):642–52.
 178. 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 ed 2017;31:244–59. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2017. 155 p. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
 179. 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 ed 2009;14(1):1–11.
 180. 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 ed 2012;(4):CD006243– CD006243.
 181. 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 ed 2010;28(21):3422–8.
 182. 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 ed 2019;24(11):e1034–43.
 183. Committee on Practice BG. ACOG Practice Bulletin No. 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2012/02/23 ed 2012;119(3):666–82.
 184. Shapiro CL. Osteoporosis: A Long-Term and Late-Effect of Breast Cancer Treatments. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020/10/30 ed 2020;12(11). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33114141>
 185. 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 ed 2018;363:k3845–k3845.

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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 nº 375, de 10 de novembro de 2009.

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

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

P	•População ou condição clínica
I	•Intervenção, no caso de estudos experimentais •Fator de exposição, em caso de estudos observacionais •Teste índice, nos casos de estudos de acurácia diagnóstica
C	•Controle, de acordo com tratamento/níveis de exposição do fator/exames disponíveis no SUS
O	•Desfechos: sempre que possível, definidos a priori, de acordo com sua importância

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

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

Número	Descrição	Seção
1	Qual a efetividade, segurança e custo efetividade da mamotomia como 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, a pergunta de pesquisa 3, relacionada ao tratamento da doença, foi desenvolvida e os detalhes metodológicos e resultados encontrados estão apresentados a seguir.

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 irrecorrível, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, e;

Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estágio 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 irrecorrível, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano, conforme Relatório de Recomendação nº 752/2022, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/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 estágio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante, conforme Relatório de Recomendação nº 751/2022, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_751_trastuzumabe_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 contribuições, que podem ser verificadas em :

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/consultas/contribuicoes/2022/CP_CONITEC_065_2022_Atualizacao_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.

Pergunta de pesquisa

Qual a eficácia e segurança do abemaciclibe, palbociclibe ou ribociclibe para o tratamento de câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER-2 negativo comparados a exemestano, letrozol, anastrozol ou fulvestranto?

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

Quadro B. Acrônimo PICOS

P	Paciente (<i>patient</i>)	Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+ e HER-2 negativo em qualquer período menopausal
I	Intervenção (<i>intervention</i>)	Abemaciclibe Ribociclibe Palbociclibe
C	Comparador (<i>comparator</i>)	Exemestano Letrozol Anastrozol Fulvestranto

O	Desfecho (<i>outcome</i>)	Desfechos primários Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Taxa de resposta Desfechos secundários Segurança
S	Tipo de estudo (<i>study</i>)	Ensaio clínico randomizado

Busca em bases de dados

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

Quadro C. Busca de dados no MEDLINE/PubMed.

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	"breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]	419.638
#2	"breast"[Title/Abstract] AND "cancer"[Title/Abstract]	316.310
#3	"breast"[Title/Abstract] AND "neoplasm"[Title/Abstract]	4.757
#4	"breast"[Title/Abstract] AND "carcinoma"[Title/Abstract]	61.147
#5	"breast"[Title/Abstract] AND "tumor"[Title/Abstract]	103.664
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	424.764
#7	"Cyclin-Dependent Kinase"[Title/Abstract] OR	17.498
#8	"cyclin dependent kinase 6"[MeSH Terms] OR "cyclin dependent kinase 6"[Title/Abstract]	1.510
#9	"cyclin dependent kinase 4"[MeSH Terms] OR "cyclin dependent kinase 4"[Title/Abstract]	4.119
#10	"fulvestrant"[MeSH Terms] OR "fulvestrant"[Title/Abstract]	3.172
#11	"anastrozole"[MeSH Terms] OR "anastrozol"[Title/Abstract]	2.244
#12	"letrozole"[MeSH Terms] OR "letrozole"[Title/Abstract]	3.366
#13	"exemestane"[All Fields] OR "exemestane"[Supplementary Concept] OR "exemestane"[Title/Abstract]	1.503
#14	"aromatase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR "aromatase inhibitors"[Title/Abstract]	11.820
#15	"palbociclib"[Supplementary Concept] OR "palbociclib"[Title/Abstract]	1.018
#16	"ribociclib"[Supplementary Concept] OR "ribociclib"[Title/Abstract]	384
#17	"abemaciclib"[Supplementary Concept] OR "abemaciclib"[Title/Abstract]	314

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

Busca realizada em 20 de outubro de 2020.

Quadro D. Busca de dados no Embase.

Busca	Estratégia de busca	Registros
#1	('breast'/exp OR 'breast disease'/exp) AND 'neoplasm'/exp	22,166
#2	'breast tumor'/de OR 'breast tumor':ti,ab,kw	108.363
#3	'breast cancer'/de OR 'breast cancer':ti,ab,kw	510.290
#4	'breast carcinoma'/de OR 'breast carcinoma':ti,ab,kw	83.163
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	604.390
#6	'cyclin dependent kinase'/de OR 'cyclin dependent kinase':ti,ab,kw	11.044
#7	'cyclin dependent kinase 6'/de OR 'cyclin dependent kinase 6':ti,ab,kw	5.988
#8	'cyclin dependent kinase 4'/de OR 'cyclin dependent kinase 4':ti,ab,kw	11.210
#9	'fulvestrant '/de OR 'fulvestrant':ti,ab,kw	9.389
#10	'anastrozole'/de OR 'anastrozole':ti,ab,kw	3.161
#11	'Letrozole'/de OR 'letrozole':ti,ab,kw	12.624
#12	'exemestane'/de OR 'exemestane':ti,ab,kw	6.482
#13	'aromatase inhibitor'/de OR 'aromatase inhibitor':ti,ab,kw	17.033
#14	'palbociclib'/de OR 'palbociclib':ti,ab,kw	3.797
#15	'ribociclib'/de OR 'ribociclib':ti,ab,kw	1.396
#16	'abemaciclib'/de OR 'abemaciclib':ti,ab,kw	1.140
#17	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	58.289
#18	'randomized controlled trial (topic)/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'	188.217
#19	'controlled clinical trial (topic)/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'	195.721
#20	'randomized':ti,ab,kw	777.645

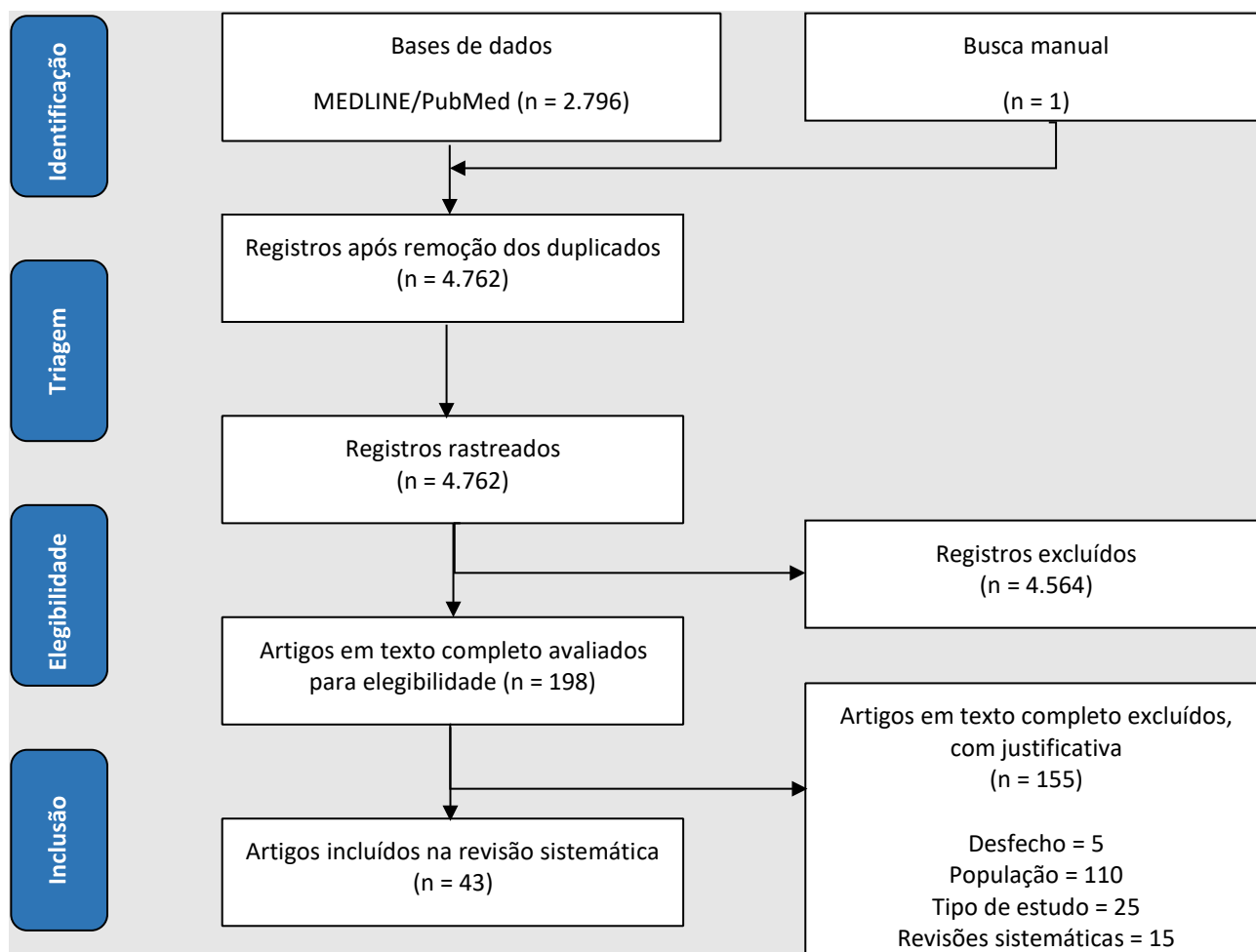
#21	'clinical trial':ti,ab,kw	228.814
#22	randomly':ti,ab,kw	454.121
#23	'trial':ab,ti	901,599
#24	(double:ab,ti OR single:ab,ti OR doubly:ab,ti OR singly:ab,ti) AND adj:ab,ti AND (blind:ab,ti OR blinded:ab,ti OR blindly:ab,ti)	46
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	1,750,305
#26	#5 AND #17 AND #25	6.123
#27	(#26 AND ('human'/exp OR human)) NOT (abstract:it)	3.850

Busca realizada em 20 de outubro de 2020.

Seleção das evidências e extração dos dados

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

Figura B. Processo de seleção de estudos



Quadro E. Estudos excluídos durante a leitura de texto completo

Autor	Título	Motivo exclusão
Aihara et al, 2010	Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study	população – pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Al-Mubarak et al, 2013	Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis	população - não foi apresentado ER ou HER2
André et al, 2018	Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): Results of the phase III SOLAR-1 trial	população - foram incluídos homens
Arnedos et al, 2018	Modulation of Rb phosphorylation and antiproliferative response to palbociclib: the preoperative-palbociclib (POP) randomized clinical trial	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +

Autor	Título	Motivo exclusão
Ayyagari et al, 2018	Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Bachelot et al, 2014	Comparative efficacy of everolimus plus exemestane versus fulvestrant for hormone-receptor-positive advanced breast cancer following progression/recurrence after endocrine therapy: a network meta-analysis.	População - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Bajetta et al, 1999	Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients	população - pacientes com ER- ou +
Bardia et al, 2020	Phase 1b Dose Escalation/Expansion Trial of Ribociclib in Combination With Everolimus and Exemestane in Postmenopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer	Desfecho - escalação de dose
Barnadas et al, 2009	Exemestane as primary treatment of oestrogen receptorpositive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. British journal of cancer.	População - pacientes com HER2+ ou -
Baselga et al, 2009	Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Bergh et al, 2012	FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Bonnetterre et al, 2000	Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study	população - pacientes com ER- ou +

Botrel et al, 2013	Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis	população - pacientes com HER2+
Bui et al, 2019	Real-World Effectiveness of Palbociclib Versus Clinical Trial Results in Patients with Advanced/Metastatic Breast Cancer That Progressed on Previous Endocrine Therapy	Tipo de estudo - retrospectivo
Buzdar et al, 1997	A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma.	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Buzdar et al, 2001	Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate	população - pacientes com HER2+ ou -
Carlson et al, 2012	A randomized trial of combination anastrozole plus gefitinib and of combination fulvestrant plus gefitinib in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Cataliotti et al, 2006	Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial.	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Chanchan et al, 2018	The efficacy and safety of targeted therapy plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized-control trials	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Chia et al, 2008	Double-blind, randomized placebo-controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT	população - não foi apresentado HER2
Chirila et al, 2017	Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Ciruelos et al, 2020	Palbociclib and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Results from the Phase II SOLTI-1303 PATRICIA Trial	população - pacientes com ER- e HER2+
Clemons et al, 2014	Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study.	população - pacientes com ER- e HER2+
Colleoni et al, 2011	Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study	população - pacientes com HER2+ ou -

Cope et al, 2013	Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Cope et al, 2014	A process for assessing the feasibility of a network metaanalysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer.	população - pacientes com ER- ou +
Corona et al, 2019	Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormonereceptor-positive breast cancer: A literature-based metaanalysis of randomized trials	população - não foi apresentado ER ou HER2
Cottu et al, 2018	Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer	população - câncer não metastático
Cristofanilli et al, 2010	Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
D'Avanzo et al, 2019	CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in ER positive metastatic breast cancer (MBC): Systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials	tipo estudo - apresentação de resumo
Decker et al, 2018	Anti-hormonal maintenance treatment with or without the CDK4/6 inhibitor ribociclib after first line chemotherapy in hormone receptor positive/HER2 negative metastatic breast cancer: A phase II trial (AMICA) GBG 97	tipo de estudo - protocolo de pesquisa
Dhakal et al, 2018	Efficacy of Palbociclib Combinations in Hormone ReceptorPositive Metastatic Breast Cancer Patients After Prior Everolimus Treatment	tipo de estudo - retrospectivo
Di Leo et al, 2010	Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer	população - não foi apresentado HER2
Di Leo et al, 2014	Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial	população - não foi apresentado HER2
Di Leo et al, 2018	First-line vs second line fulvestrant for hormone receptorpositive advanced breast cancer: A post-hoc analysis of the CONFIRM study	população - não foi apresentado HER2
Dickler et al, 2001	The MORE trial: Multiple outcomes for raloxifene evaluation: Breast cancer as a secondary end point: Implications for prevention	população - pacientes com ER- ou +
Dickler et al, 2016	Phase III Trial Evaluating Letrozole as First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance)	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Dixon et al, 2000	The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study	população - não foi apresentado HER2

Dowsett et al, 2010	Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen	população - pacientes com HER2+ ou -
Eiermann et al, 2011	Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial	população - pacientes com ER- ou +
Eisen et al, 2008	Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review	População - ER desconhecido ou + / HER2 não identificado
Ellis et al, 2007	Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial	população - pacientes com HER2+ ou -
Ellis et al, 2009	Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial.	população - pacientes com HER2+ ou -
Ellis et al, 2015	Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study	população - não foi apresentado HER2
Ellis et al, 2016	FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer	população - não foi apresentado HER2
Falandry et al, 2009	Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a doubleblind phase III GINECO study	população - pacientes com HER2+ ou -
Falkson et al, 1996	A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou +
Fasching et al, 2014	FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Finn et al, 2020	Biomarker Analyses of Response to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Women with Treatment-Naive Metastatic Breast Cancer	Desfecho - avaliação biomarcadores
Finn et al, 2020	Treatment effect of palbociclib plus endocrine therapy by prognostic and intrinsic subtype and biomarker analysis in patients with bone-only disease: a joint analysis of PALOMA-2 and PALOMA-3 clinical trials	tipo de estudo - análise agrupada de 2 ECR
Fontein et al, 2013	Specific adverse events predict survival benefit in patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: an international tamoxifen exemestane adjuvant multinational trial analysis	população - não foi apresentado HER2
Fontein et al, 2017	Specific adverse events are associated with response to exemestane therapy in postmenopausal breast cancer patients: Results from the TEAMIIA study (BOOG2006-04)	População - não foi apresentado HER2

Fountzilas et al, 2004	Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group	população - pacientes com ER- ou +
Garnett et al, 2013	Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology	população - não foi apresentado HER2
Gelmon et al, 2020	Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer	tipo de estudo - análise agrupada de 2 ECR
Generali et al, 2015	A network meta-analysis of everolimus plus exemestane versus chemotherapy in the first- and second-line treatment of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Gines Rubio et al, 2007	[A meta-analysis of the effectiveness of aromatase inhibitors as adjuvant treatment for postmenopausal patients with breast cancer]	população - pacientes com ER- ou +
Goss et al, 2013	Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole.	população - pacientes com HER2+ ou -
Guo et al, 2019	Safety and efficacy profile of cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitor palbociclib in cancer therapy: A meta-analysis of clinical trials.	população - não foi apresentado ER ou HER2
Ham et al, 2020	Palbociclib use with grade 3 neutropenia in hormone receptorpositive metastatic breast cancer	tipo de estudo - retrospectivo
Heinzl, 2019	PALOMA-3 trial in advanced breast cancer: Palbociclib does not significantly prolong overall survival	tipo de estudo - editorial
Hortobagyi et al, 2018	Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Im et al, 2019	Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-2
Ingle et al, 1997	A randomized Phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma.	população - pacientes com ER- ou +
Iwata et al, 2017	PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy- Safety and Efficacy in Asian Patients.	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-3

Jancin et al, 2010	CONFIRM trial: Fulvestrant 500 mg better than standard dosing	população - não foi apresentado HER2
Janni et al, 2016	Randomised phase III trial of FEC120 vs EC-docetaxel in patients with high-risk node-positive primary breast cancer: final survival analysis of the ADEBAR study	população - pacientes com HER2+ ou -
Jeselsehn et al, 2016	TransCONFIRM: Identification of a Genetic Signature of Response to Fulvestrant in Advanced Hormone ReceptorPositive Breast Cancer	População - não foi apresentado HER2
Johnston et al, 2008	A phase II, randomized, blinded study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer after antiestrogen therapy	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Johnston et al, 2019	Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen ReceptorPositive Early Breast Cancer: PALLET Trial	população - câncer não metastático
Jones et al, 1999	Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Aromasin Study Group	população - pacientes com ER- ou +
Jordan, 2012	Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250mg With Fulvestrant 500mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer	População - não foi apresentado HER2
Kaufman et al, 2009	Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study	população - pacientes com HER2+
Kelly et al, 2010	Aromatase inhibitors alone or in sequence with tamoxifen - clinical evaluation of the BIG 1-98 trial	população - pacientes com HER2+ ou -
LlombartCussac et al, 2012	Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial	população - não foi apresentado HER2
Malorni et al, 2014	Efficacy of Fulvestrant According to Duration and Type of Adjuvant Endocrine Treatment, in Metastatic Breast Cancer Patients Enrolled in the Confirm Trial	população - não foi apresentado HER2
Massarweh et al, 2014	A phase II study of combined fulvestrant and everolimus in patients with metastatic estrogen receptor (ER)-positive breast cancer after aromatase inhibitor (AI) failure	população - pacientes com HER2+ ou -
Masuda et al, 2012	Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a doubleblind, randomised phase 3 trial	população - câncer não metastático

Masuda et al, 2019	Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-3
Maung et al, 2001	Randomized Phase II Trial Comparing Exemestane to Tamoxifen for First-Line Hormonal Therapy of Postmenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer	população - não foi apresentado HER2
Mauriac et al, 2009	Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFACT trial	população - não foi apresentado HER2
Mayer et al, 2019	A Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Letrozole Plus Alpelisib for Hormone ReceptorPositive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer (NEO-ORB)	população - câncer não metastático
Mehta et al, 2012	Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Mehta et al, 2019	Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer.	população - não foi apresentado HER2
Migliaccio et al, 2014	Prognostic Role of Luminal Subtype in Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Fulvestrant in the Confirm Trial	população - não foi apresentado HER2
Mlineritsch et al, 2008	Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17)	população - pacientes com HER2+ ou -
Monnier et al, 2006	The evolving role of letrozole in the adjuvant setting: first results from the large, phase III, randomized trial BIG 1-98	população - pacientes com HER2+ ou -
Mouridsen et al, 2004	Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -
Mouridsen et al, 2007	Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast cancer research and treatment	população - não foi apresentado HER2
Mrozek et al, 2012	Phase II trial of exemestane in combination with fulvestrant in postmenopausal women with advanced, hormone-responsive breast cancer. Clin Breast Cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Mukai et al, 2019	Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients.	população - análise de subgrupo do ECR Paloma-2

Noguchi et al, 2018	Progression-free survival results in postmenopausal Asian women: subgroup analysis from a phase III randomized trial of fulvestrant 500 mg vs anastrozole 1 mg for hormone receptorpositive advanced breast cancer (FALCON)	população - não foi apresentado HER2
O'Leary et al, 2018	The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial	Desfecho - avaliação genética
Osborne et al, 2011	Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study.	população - pacientes com HER2+ ou -
O'Shaughnessy et al, 2018	Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Paridaens et al, 2003	Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou +
Paridaens et al, 2008	Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as firstline hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group	população - pacientes com ER- ou +
Paul et al, 2019	Randomized phase-II evaluation of letrozole plus dasatinib in hormone receptor positive metastatic breast cancer patients	tipo de estudo - não comparativo
Paul Goss et al, 2007	Phase III, Double-Blind, Controlled Trial of Exemestane Plus Toremifene Compared With Letrozole in Postmenopausal Women With Advanced Receptor-Positive Breast Cancer	população - não foi apresentado HER2
Perrone et al, 2019	Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial	população - câncer não metastático
Prat et al, 2020	Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial	população - câncer não metastático
Regan et al, 2011	Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptorpositive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up	população - pacientes com HER2+ ou -
Robertson et al, 2009	Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as firstline treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou -

Robertson et al, 2016	Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial	população - não foi apresentado HER2
Robertson et al, 2018	Health-related quality of life from the FALCON phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer	população - não foi apresentado HER2
Rossi et al, 2018	Managing advanced HR-positive, HER2-negative breast cancer with CDK4/6 inhibitors in post-menopausal patients: is there a best sequence?	tipo de estudo - revisão de literatura
Rossi et al, 2019	Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials	população - pacientes com HER2+ ou -
Royce et al, 2016	BOLERO-4: Phase 2 trial of first-line everolimus (EVE) plus letrozole (LET) in estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC)	tipo de estudo - abstract
Royce et al, 2016	Breast Cancer Management with Melanie E Royce: BOLERO-4 Phase II trial of first-line everolimus plus letrozole in ER+, HER2- advanced breast cancer	tipo de estudo - editorial
Rugo et al, 2017	A randomized phase II trial of ridaforolimus, dalotuzumab, and exemestane compared with ridaforolimus and exemestane in patients with advanced breast cancer	população - não foi apresentado ER
Rugo ET AL, 2018	Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies	tipo de estudo - análise agrupada de 3 ECR
Rugo et al, 2020	Predictors of efficacy in patients (pts) with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (HR+/HER2- ABC): Subgroup analyses of PALOMA-3	tipo de estudo - abstract
Rugo et al, 2020	Real-world survival outcomes of heavily pretreated patients with refractory HR+, HER2-metastatic breast cancer receiving single-agent chemotherapy-a comparison with MONARCH 1	tipo de estudo - retrospectivo
Ruhstaller et al, 2019	Adjuvant letrozole and tamoxifen alone or sequentially for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Long-term follow-up of the BiG 1-98 trial	população - pacientes com ER+ e câncer não metastático
Saura et al, 2019	Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptorpositive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	população - câncer não metastático

Schiff et al, 2018	Is ctDNA the Road Map to the Landscape of the Clonal Mutational Evolution in Drug Resistance? Lessons from the PALOMA-3 Study and Implications for Precision Medicine	tipo de estudo - opinião de especialistas
Shah et al, 2020	Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer in Young Women: Emerging Data in the Era of Molecularly Targeted Agents	tipo de estudo - revisão de literatura
Sobhani et al, 2019	Updates on the CDK4/6 Inhibitory Strategy and Combinations in Breast Cancer	tipo de estudo - revisão de literatura
Sonke et al, 2018	Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Spazzapan et al, 2017	Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib + letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC)	tipo de estudo - abstract
Tanguy et al, 2018	Cdk4/6 inhibitors and overall survival: power of first-line trials in metastatic breast cancer	tipo de estudo - modelagem de sobrevida
Thomas et al, 2007	Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Thurlimann et al, 1996	First-line fadrozole HCl (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomised trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88	população - pacientes com ER- ou +
Tolaney et al, 2020	Phase Ib Study of Ribociclib plus Fulvestrant and Ribociclib plus Fulvestrant plus PI3K Inhibitor (Alpelisib or Buparlisib) for HR(+) Advanced Breast Cancer	Desfecho - escalação de dose
Tolaney et al, 2020	Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, openlabel, phase 2 trial	população - pacientes com HER2+
Tominaga et al, 2003	Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Tremblay et al, 2018	Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer	tipo de estudo - análise agrupada de 3 ECR
Turner et al, 2018	Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases	tipo de estudo - análise agrupada de 2 ECR

Turner et al, 2019	Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer	Desfecho - avaliação genética
Villanueva et al, 2013	Phase II study assessing lapatinib added to letrozole in patients with progressive disease under aromatase inhibitor in metastatic breast cancer- Study BES 06	população - pacientes com HER2+
Vorobiof et al, 1999	A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Wolff et al, 2013	Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer	população - pacientes com HER2+ ou -
Wu et al, 2017	Neoadjuvant everolimus plus letrozole versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide for ER-positive, HER2negative breast cancer: study protocol for a randomized pilot trial	tipo de estudo - protocolo de pesquisa
xu et al, 2011	Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial	população - não foi apresentado HER2
Yam et al , 2019	Efficacy and safety of the combination of metformin, everolimus and exemestane in overweight and obese postmenopausal patients with metastatic, hormone receptor-positive, HER2negative breast cancer: a phase II study	tipo de estudo - braço único
Yardley et al, 2013	Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptorpositive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor	população - não foi apresentado HER2
Yardley et al, 2015	Paclitaxel, bevacizumab, and everolimus/placebo as first-line treatment for patients with metastatic HER2-negative breast cancer: a randomized placebo-controlled phase II trial of the Sarah Cannon Research Institute	população - pacientes com ER- ou + e HER2+ ou +
Yardley et al, 2019	Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study	população - análise de subgrupo do ECR MONALEESA-2
Yardley et al, 2019	MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings	tipo de estudo - revisão de literatura
Zhang et al, 2016	Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China.	população - não foi apresentado HER2
Revisões sistemáticas excluídas		

Bottcher et al, 2019	Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Brandao et al, 2020	Endocrine therapy-based treatments in hormone receptorpositive/HER2-negative advanced breast cancer: systematic review and network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Deng et al, 2018	CDK4/6 Inhibitors in Combination With Hormone Therapy for HR(+)/HER2(-) Advanced Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Desnoyers et al, 2020	Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Ding et al, 2018	The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Giuliano et al, 2019	Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Han et al, 2020	Comparative efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptorpositive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
PattersonLomba et al, 2019	Systematic literature review of clinical trials of endocrine therapies for premenopausal women with metastatic HR+ HER2- breast cancer	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Piezzo et al, 2020	Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Ramos-Esquivel et al, 2020	Cyclindependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptorpositive breast cancer patients: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.

Schettini et al, 2020	Overall survival of CDK4/6-inhibitors-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Shimoi et al, 2020	First-line endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Shohdy et al, 2017	Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Wilson et al, 2017	Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.
Zheng et al, 2020	Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática com os estudos já incluídos, evitando a duplicidade de dados.

Descrição dos estudos e resultados

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

Quadro F. Relação entre estudos e artigos incluídos.

Estudo	Artigos
PALOMA 1	Finn et al, 2020 ²³⁹
	Finn et al, 2016 ²⁴⁰
	Finn et al, 2015 ²⁴¹
	Bell et al, 2016 ²⁴²
Next MONARCH 1	Hamilton et al, 2019 ¹⁹⁷
	Hamilton et al, 2020 ²⁴³
MONALEESA 2	Hortobagyi et al, 2018 ²⁴⁴
	Hortobagyi et al, 2016 ²⁴⁵
	Janni et al, 2018 ²⁴⁶
	Verma et al, 2018 ²⁴⁷

neoMONARCH	Hurvitz et al, 2020 ²⁴⁸
MONALEESA 7	Im et al, 2019 ²⁰⁰
	Harbeck et al, 2020 ²⁴⁹
	Tripathy et al, 2018 ²⁵⁰
MONARCH 3	Johnston et al, 2019 ²⁵¹
	Goetz et al, 2020 ²⁵²

Estudo	Artigos
	Goetz et al, 2017 ¹⁸⁵
TREnd	Malorni et al, 2018 ¹⁹⁶
	Rossi et al, 2019 ²⁵³
	McCartney et al, 2020 ²⁵⁴
Sem nome	Park et al, 2019 ²⁵⁵
PALOMA 2	Rugo et al, 2020 ²⁵⁶
	Rugo et al, 2019 ²⁵⁷
	Rugo et al, 2018 ²⁵⁸
	Finn et al, 2016 ²⁵⁹
	Durairaj et al, 2018 ²⁶⁰
	Dieras et al, 2019 ²⁶¹
MONALEESA 3	Slamon et al, 2020 ²⁶²
	Slamon et al, 2018 ²⁶³
	Fasching et al, 2020 ²⁶⁴
MONARCH 2	Sledge et al, 2019 ²⁶⁵
	Sledge et al, 2017 ²⁶⁶
	Kaufman et al, 2020 ²⁶⁷
PALOMA 3	Turner et al, 2018 ²⁶⁸
	Cristofanilli et al, 2018 ²⁶⁹
	Cristofanilli et al, 2016 ²⁷⁰
	Harbeck et al, 2016 ²⁷¹
	Loibl et al, 2017 ¹⁸³
	Turner et al, 2015 ²⁷²
	Verma et al, 2016 ²⁷³
MONARCH plus	Zhang et al, 2020 ²⁷⁴

Quadro G. Característica dos estudos incluídos.

Referência	Registro <i>clinical trials</i>		Estado menopausal	Estudo	Comparadores	Resultados
Finn et al, 2020 ²³⁹	NCT00721409	PALOMA 1	Pós menopausa	1ª linha	Palbociclibe + letrozol Letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a letrozol apresentaram uma SLP de 20,2 meses e com letrozol foi de 10,2 meses. Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado ao letrozol apresentaram uma SG de 37,5 meses e o letrozol foi de 33,3 meses.
Hamilton et al, 2019 ¹⁹⁷	NCT02747004	Next MONARCH 1	Pós menopausa	2ª linha	Abemaciclibe Tamoxifeno + Abemaciclibe + Abemaciclibe Loperamida	Os pacientes que realizaram tratamento abemaciclibe em monoterapia apresentaram uma SLP 6,48 meses, com abemaciclibe associado a loperamida foi 7,43 meses e com abemaciclibe associado a tamoxifeno foi 9,07 meses. Os pacientes que realizaram tratamento abemaciclibe apresentaram uma SG 20,8 meses, com abemaciclibe associado à loperamida foi 17 meses e com abemaciclibe associado a tamoxifeno foi 24,2 meses.
Hortobagyi et al, 2018 ¹⁸⁴	NCT01958021	MONALEESA 2	Pós menopausa	1ª linha	Ribociclibe + letrozol Letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a letrozol apresentaram uma SLP de 25,3 meses e com letrozol foi de 16 meses. Os pacientes que realizaram tratamento com letrozol apresentaram uma SG de 33 meses e o ribociclibe associado ao letrozol não foi estimado.

Referência	Registro <i>clinical trials</i>		Estado menopausal	Estudo	Comparadores	Resultados
Im et al, 2019 ²⁰⁰	NCT02278120	MONALEESA 7	Pré ou peri-menopausa	1ª ou 2ª linha	Ribociclibe + (letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno) + goserrelina (letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno) + goserrelina	Os pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a goserrelina e letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno apresentaram uma SLP de 23,8 meses e com goserrelina associado a letrozol ou anastrozol ou tamoxifeno foi de 13 meses.
Johnston et al, 2019 ²⁵¹	NCT02246621	MONARCH 3	Pós menopausa	1ª linha	Abemaciclibe + anastrozol ou letrozol Anastrozol + letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram uma SLP de 28,18 meses e com anastrozol ou letrozol foi de 14,73 meses.
Malorni et al, 2018 ¹⁹⁶	NCT02549430	TREnd	Pós menopausa	2ª linha	Palbociclibe Palbociclibe + (Anastrozol ou Letrozol ou Exemestano ou Fulvestranto)	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe apresentaram uma SLP de 6,5 meses e com palbociclibe associado a anastrozol ou letrozol ou exemestano ou fulvestranto foi de 10,8 meses.
Park et al, 2019 ²⁵⁵	NCT02592746	Sem nome	Pré menopausa	2ª linha	Palbociclibe + Exemestano Capecitabina	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a exemestano apresentaram SLP de 20,1 meses e com capecitabina foi de 14,4 meses.
Finn et al, 2016 ²⁵⁹	NCT01740427	PALOMA 2	Pós menopausa	1ª linha	Palbociclibe + letrozol Letrozol	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a letrozol apresentaram uma SLP de 24,8 meses e com letrozol foi de 14,5 meses.
Slamon et al, 2020 ²⁶²	NCT02422615	MONALEESA3	Pós menopausa	1ª ou 2ª linha	Ribociclibe + fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com ribociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP de 20,5 meses e com fulvestranto foi de 12,8 meses.

Referência	Registro <i>clinical trials</i>		Estado menopausal	Estudo	Comparadores	Resultados
Sledge et al, 2019 ²⁶⁵	NCT 02107703	MONARCH 2	Pré, peri e pós menopausa	1ª ou 2ª linha	Abemaciclibe + fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP média de 16,4 meses e com fulvestranto em monoterapia foi de 9,3 meses.
Turner et al, 2015 ²⁶⁸	NCT 01942135	PALOMA 3	Pré, peri e pós menopausa	2ª linha	Palbociclibe + Fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SLP de 9,2 meses e com fulvestranto foi de 3,8 meses. Os pacientes que realizaram tratamento com palbociclibe associado a fulvestranto apresentaram uma SG de 34,9 meses e com fulvestranto foi de 28,0 meses
Zhang et al, 2020 ²⁷⁴	NCT 02763566	MONARCH plus	Pós menopausa	1ª ou 2ª linha	Abemaciclibe + inibidor de aromatase IA Abemaciclibe + Fulvestranto Fulvestranto	Os pacientes que realizaram tratamento com abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol apresentaram SLP não estimada; com anastrozol ou letrozol foi de 14,73 meses, com abemaciclibe associado a fulvestranto foi de 11,47 meses e com fulvestranto foi de 5,59 meses.

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

- **Sobrevida livre de progressão**

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

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

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

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

- Pacientes pós-menopausa e em primeira linha de tratamento: abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol possui um risco relativo (RR) maior (RR: 1,344; IC95%: 1,071 – 1,687) de apresentar resposta objetiva comparado ao letrozol; palbociclibe associado a letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,226; IC95%: 1,030 – 1,460) de apresentar resposta objetiva comparado ao letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,467; IC95%: 1,181 – 1,824) de apresentar resposta objetiva comparado ao letrozol.

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

- Pacientes pós-menopausa e em segunda linha de tratamento: palbociclibe associado a letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,225; IC95%: 1,105 – 1,426) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao letrozol; palbociclibe associado a letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,226; IC95%: 1,030 – 1,687) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui um risco relativo maior de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao letrozol; ribociclibe associado ao letrozol possui um risco relativo maior (RR: 1,445; IC95%: 1,094 – 1,908) de apresentar resposta objetiva e controle da doença comparado ao abemaciclibe associado a anastrozol ou letrozol.

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

apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao anastrozol ou letrozol; abemaciclibe associado a fulvestranto possui um risco relativo maior (RR: 1,322; IC95%: 1,098 – 1,592) de apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao fulvestranto; fulvestranto possui um risco relativo menor (RR: 0,851; IC95%: 0,748 – 0,968) de apresentar taxa de resposta completa e controle da doença comparado ao ribociclibe associado ao fulvestranto.

- **Eventos adversos**

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

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

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

- **Eventos adversos graves**

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

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

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

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

Qualidade Metodológica

A avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando-se os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)²⁷⁵. O risco de viés foi avaliado por desfecho e por linha de tratamento. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, não haveria comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Porém, nenhum estudo apresentou baixo risco de viés. No geral, o risco de viés foi moderado. **Todos os estudos apresentaram**

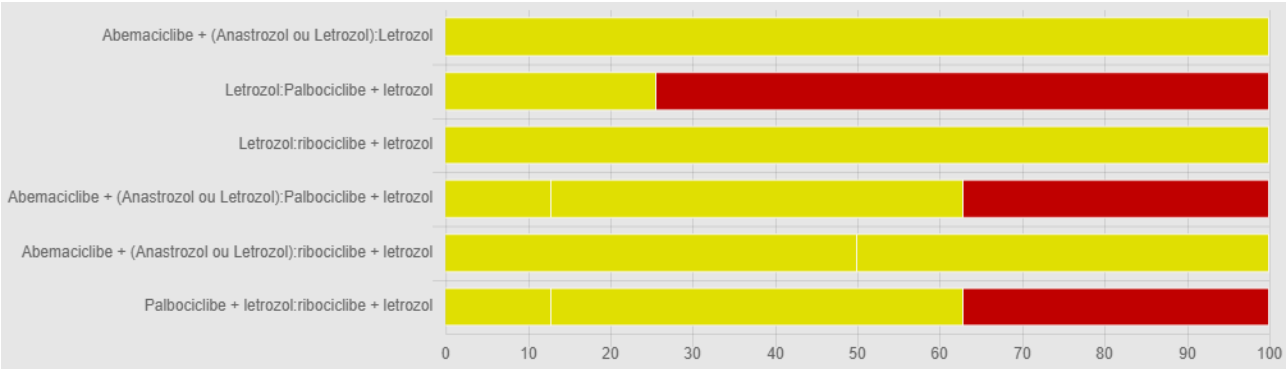
classificação satisfatória no que tange ao *Evidência Indireta* e, por isso, não houve a necessidade de apresentar todas as figuras de *Evidência Indireta*. Informações adicionais estão descritas no Relatório de Recomendação nº 678.

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

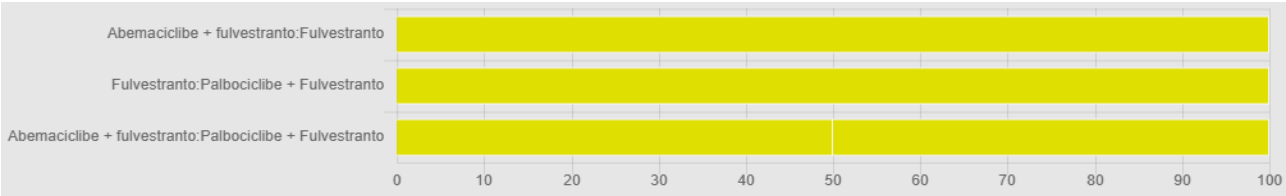
Figura C. Risco de viés dos estudos na NMA de sobrevida livre de progressão.

Figura C1 - Tratamento de primeira linha pós-menopausa. Figura C2 - Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa. FiguraC3 - Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

C1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.



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



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

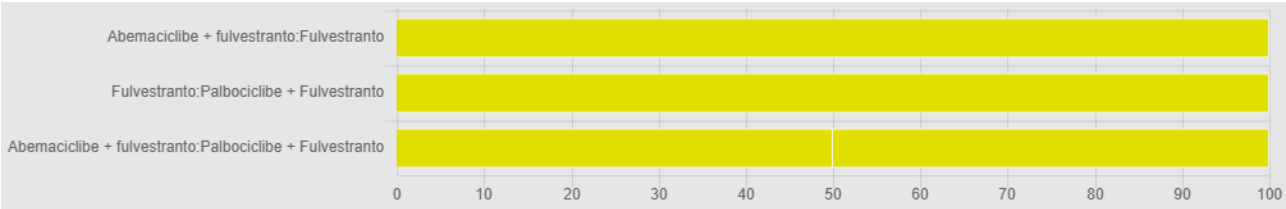
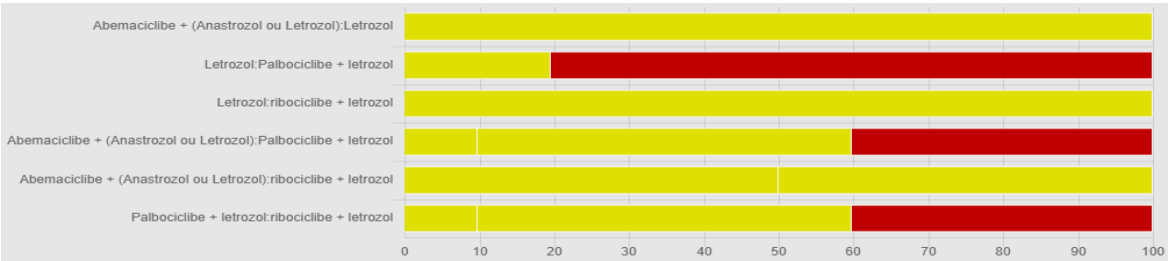


Figura D. Risco de viés dos estudos na NMA de **taxa de resposta objetiva**.

Figura D1 - Tratamento de primeira linha – pós-menopausa. Figura D2 -Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa

D1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa



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

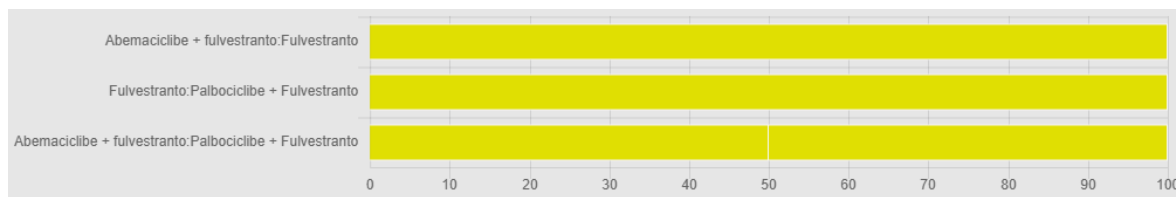
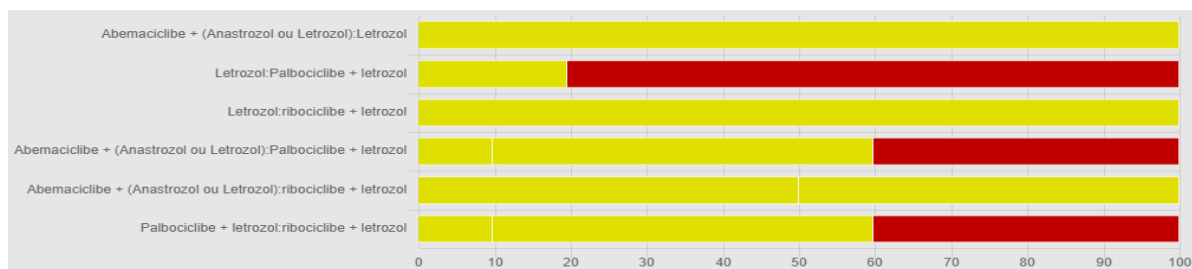


Figura E. Risco de viés dos estudos na NMA de taxa de resposta objetiva e controle da doença.

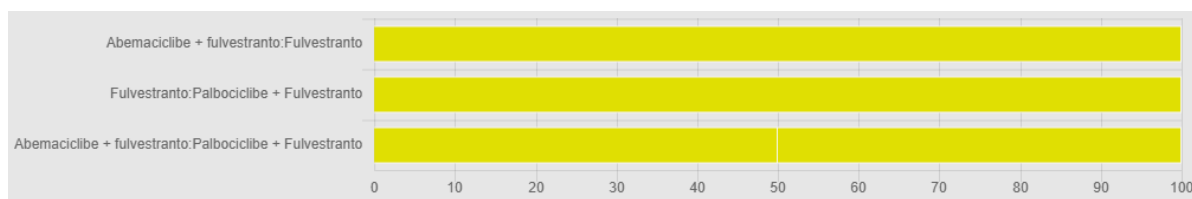
Figura E1 - Tratamento de primeira linha – pós menopausa. Figura E2 - Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

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

E1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa



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



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

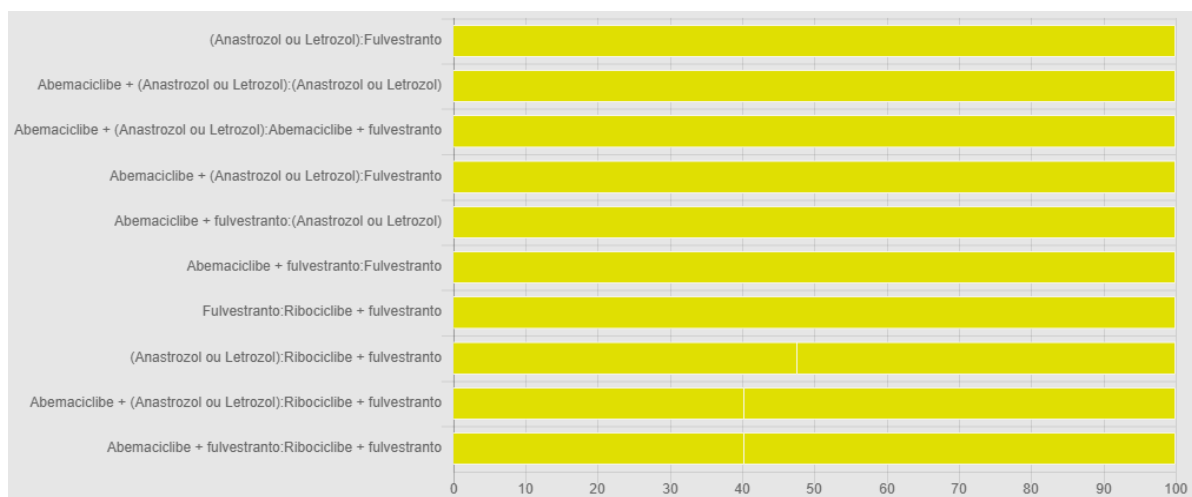
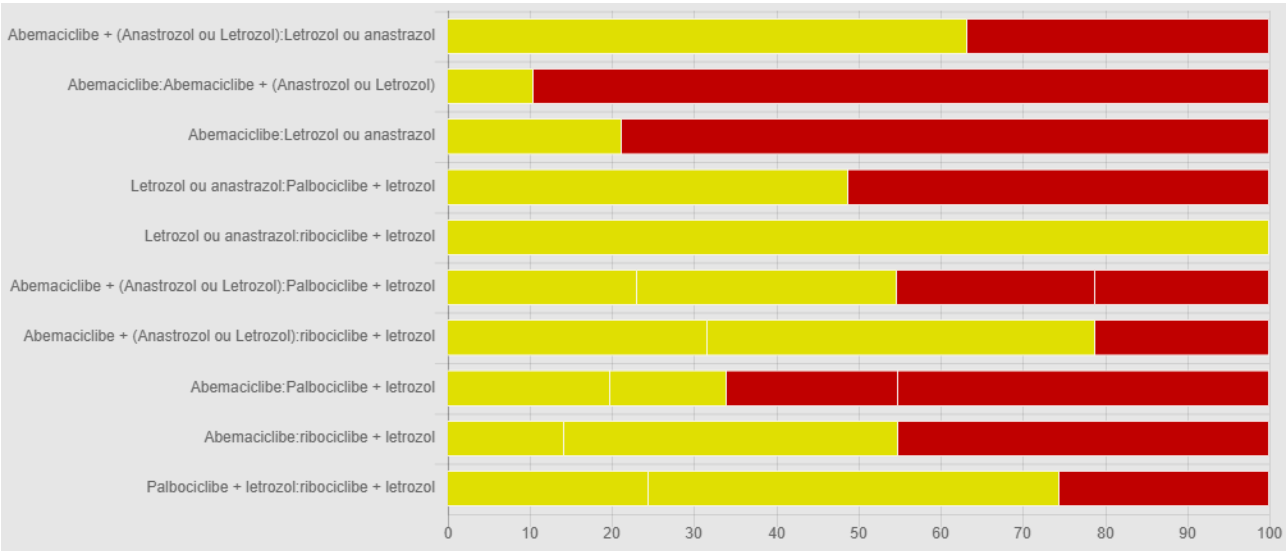


Figura F. Risco de viés dos estudos na NMA de eventos adversos gerais.

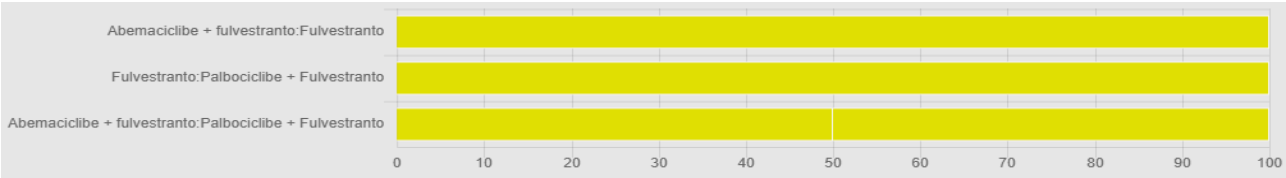
Figura F1 - Tratamento de primeira linha – pós-menopausa. Figura F2 - Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa. Figura

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

F1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.



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



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

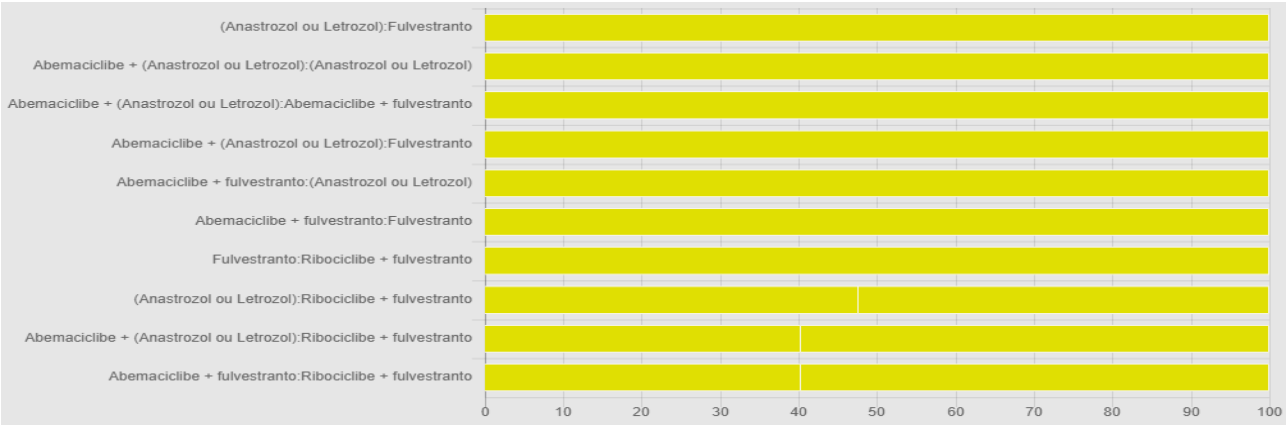
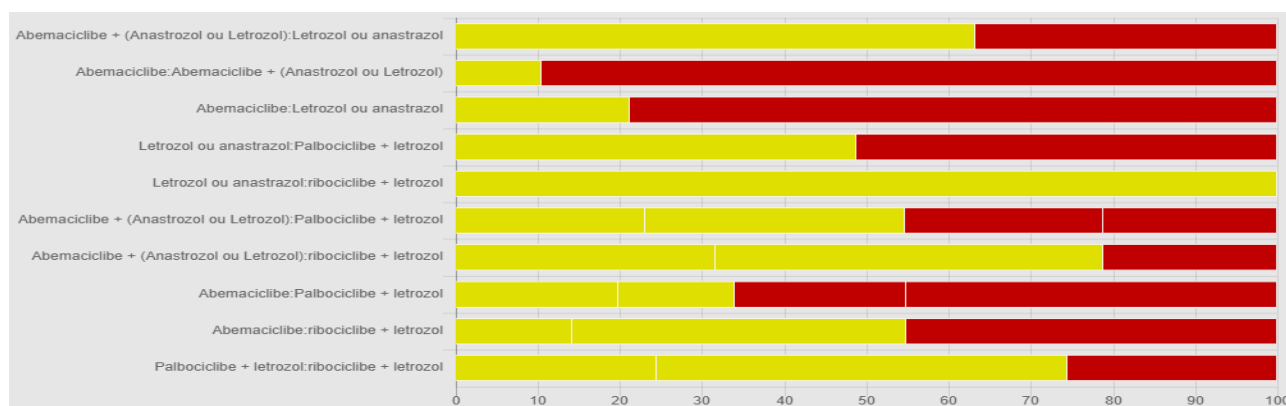


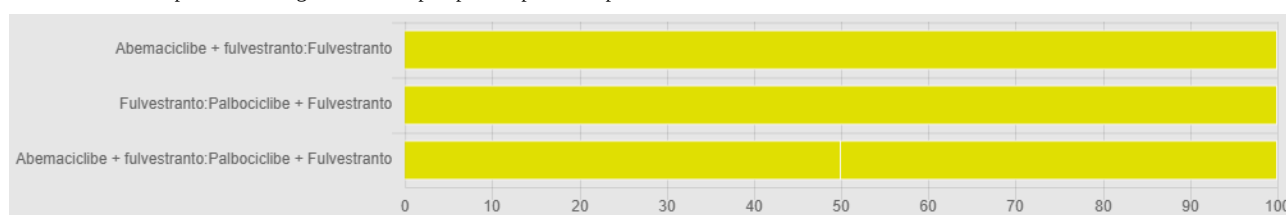
Figura G. Risco de viés dos estudos na NMA de eventos adversos graves.

Figura G1 - Tratamento de primeira linha – pós-menopausa. Figura G2 -Tratamento de primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa. Figura G3 - Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa

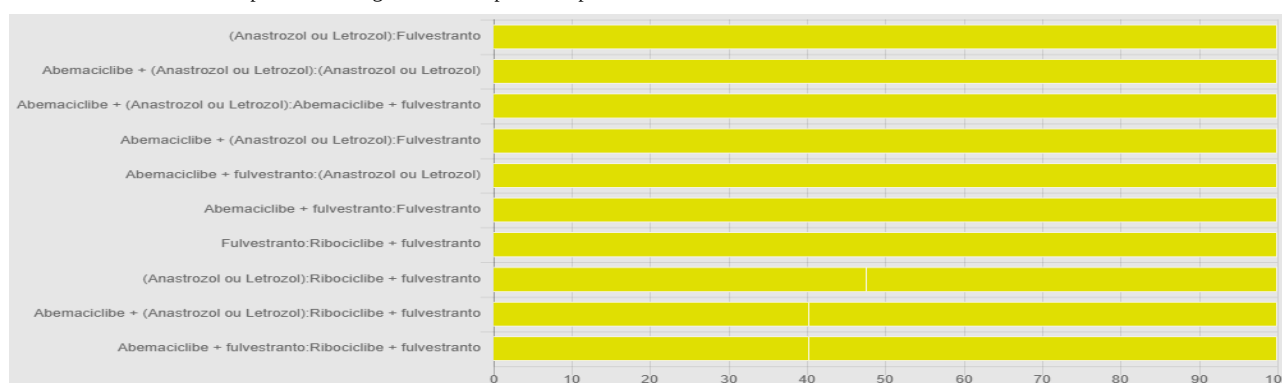
G1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.



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



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



Qualidade geral da evidência

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

A avaliação da qualidade geral da evidência para cada um dos desfechos está descrita nos Quadros H a L.

Quadro H. Avaliação geral da evidência sobrevida livre de progressão

Quadro H1. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

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

Quadro H2. Tratamento primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

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

Quadro H3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

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

Quadro I. Avaliação geral da evidência taxa de resposta objetiva.

Quadro II. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

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

Quadro I2. Tratamento primeira ou segunda linha – pré, peri ou pós-menopausa.

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

Quadro J. Avaliação geral da evidência de resposta objetiva e controle da doença.

Quadro J1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa

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

Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

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

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

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

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

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

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

Quadro K. Avaliação geral da evidência de eventos adversos gerais.

Quadro K1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa.

Comparações	n	Viés do estudo	Viés de publicação	Evidência Indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Avaliação Final
Abemaciclibe: Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol)	1	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe: Letrozol ou anastrozol	1	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo

Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Letrozol ou anastrozol	2	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol ou anastrozol: Palbociclibe + letrozol	2	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Letrozol ou anastrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe: Palbociclibe + letrozol	0	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

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

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

Fulvestranto: + 1 Palbociclibe Fulvestranto		Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto; Palbociclibe + 0 Fulvestranto		Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Quadro K3. Tratamento de primeira ou segunda linha – pós-menopausa.

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

Fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
(Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

Quadro L. Avaliação geral da evidência de eventos adversos graves.

Quadro L1. Tratamento de primeira linha – pós-menopausa.

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

Letrozol ou anastrozol: ribociclibe + letrozol	1	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe: Palbociclibe + letrozol	0	Grande preocupação	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Palbociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol): ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo
Palbociclibe + letrozol: ribociclibe + letrozol	0	Algumas preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito Baixo

Quadro L2. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

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

Abemaciclibe + fulvestranto: Palbociclibe + Fulvestranto	0	Algumas preocupações	Suspeito	Não detectado	Sem preocupações	Grande preocupação	Grande preocupação	Muito Baixo
--	---	----------------------	----------	---------------	------------------	--------------------	--------------------	-------------

Quadro L3. Tratamento de primeira linha pós-menopausa.

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

Abemaciclibe + (Anastrozol ou Letrozol):Ribociclibe + fulvestranto	0	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo
Abemaciclibe + fulvestranto: Ribociclibe + fulvestranto	0	Sem preocupações	Suspeito	Sem preocupações	Grande preocupação	Sem preocupações	Grande preocupação	Muito Baixo

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/m ² associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² a cada 21 dias, por 4 a 6 ciclos.
AC	Doxorrubicina 60 mg/m ² , associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² 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/m ² , associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² 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/m ² a cada 21 dias por 4 ciclos OU paclitaxel 175 mg/m ² a cada 14 dias (considerar risco de neutropenia febril e possível necessidade de suporte de G-CSF, quando disponível) por 4 ciclos OU paclitaxel 80 mg/m ² semanal por 12 semanas. Atentar que paclitaxel 175 mg/m ² a cada 3 semanas é inferior ao esquema de paclitaxel 80 mg/m ² semanal.
CMF	Ciclofosfamida 100 mg/m ² (D1 a D14) associada ao metotrexato 40 mg/m ² (D1 e D8) mais 5fluorouracil 600 mg/m ² (D1 e D8) a cada 28 dias, por 6 ciclos.
FAC	Doxorrubicina 50 mg/m ² associado à ciclofosfamida 500 mg/m ² associado à fluoruracila 500 mg/m ² IV no D1, a cada 21 dias, por 6 ciclos.
FEC	Ciclofosfamida 500 mg/m ² associado à fluoruracila 500 mg/m ² no D1 e D4 associado à epirrubicina 75 mg/m ² IV no D1. Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclos
AC-T (paclitaxel a cada 2 semanas)	Doxorrubicina 60 mg/m ² associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² , a cada 14 dias, por 4 ciclos, seguido de paclitaxel: 175 mg/m ² a cada 14 dias por 4 ciclos. Associar filgrastim 300 mcg do D3 ao D10
AC-T (paclitaxel semanal)	Doxorrubicina 60 mg/m ² associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² , a cada 14 dias, por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 80 mg/m ² semanalmente por 12 semanas. Associar filgrastim 300 mcg do D3 ao D10
EC	Epirrubicina 90 mg/m ² a cada 21 dias associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² a cada 21 dias por 4 ciclos.
TAC	Doxorrubicina 50 mg/m ² associado à docetaxel 75 mg/m ² associado à ciclofosfamida 500 mg/m ² . 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/m ² 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.
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/m ² 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/m ² associado à ciclofosfamida 600 mg/m ² , a cada 14 dias, por 4 ciclos. Associar filgrastim: 300 mcg SC do D3 ao D10, seguido de: paclitaxel: 175 mg/m ² IV no D1 a cada 14 dias por 4 ciclos ou paclitaxel: 80 mg/m ² IV semanalmente por 12 semanas.
CaT	Paclitaxel 80 mg/m ² , associado à carboplatina AUC 2, semanalmente, por 12 semanas.
PCb	Paclitaxel 80 mg/m ² 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/m ² 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/m ² 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.

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

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 896, de abril de 2024	Alteração do formato do documento para PCDT		
Relatório de Recomendação nº 789, de novembro de 2022	Inclusão dos medicamentos trastuzumabe entansina e dos inibidores de ciclina	Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estágio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento 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]	Trastuzumabe entansina em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado irressecável, com tratamento prévio de trastuzumabe e um taxano [Relatório de Recomendação nº 752/2022; Portaria SCTIE/MS nº 99/2022] everolimo não foi recomendada pela CONITEC
Relatório de Recomendação nº 439/2019 [Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 05, de 18 de abril de 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 imuno-histoquímica for de 3 cruzes [Registro de Deliberação nº 428/2019]	
Portaria Conjunta SAS-SCTIE/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 SAS-SCTIE/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 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]	