



Protocolo de Atenção à Saúde

Câncer de Mama

Área(s): Oncologia Clínica

Portaria SES-DF Nº 422 de 23 de outubro de 2023, publicada no DODF Nº 199 de 24 de outubro de 2023.

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Realizada busca na base eletrônica MedLine, acessado via PubMed, em 01/11/2022.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Câncer de mama, *breast cancer*, *metastatic breast cancer*; *overall survival*; *progression-free survival*.

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 178 artigos relevantes entre os anos 1990 -2022.

2- Introdução

O câncer de mama é um grupo heterogêneo de doenças, com comportamentos distintos. A heterogeneidade deste câncer pode ser observada pelas variadas manifestações clínicas e morfológicas, diferentes assinaturas genéticas e consequentes diferenças nas respostas terapêuticas^{2,6}.

O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma in situ e carcinoma invasivo. Dentre esses últimos, o carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum e compreende entre 80 e 90% do total de casos^{2,7}.

Essa neoplasia maligna é a mais incidente em mulheres no mundo, representando 24% do total de casos em 2018, com aproximadamente 2,1 milhão de casos novos, sendo a

quinta causa de morte por todos os cânceres, totalizando mais de 600.000 óbitos e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres².

No nosso país, o câncer de mama também é o mais incidente em mulheres, de todas as regiões, atrás apenas dos tumores de pele não melanoma. Para o ano de 2020, foram estimados 66.280 casos novos, com taxa de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres¹.

No Distrito Federal, a estimativa para o ano de 2020 de incidência por 100 mil habitantes de casos novos de câncer foi de 730 casos¹.

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

Este protocolo visa estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do carcinoma de mama.

A incidência do câncer de mama tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos, assim como a mortalidade por essa neoplasia. Na população feminina abaixo de 40 anos, ocorrem menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco é 10 vezes maior⁵.

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com câncer de mama, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados e orientações gerais.

4- 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).

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Quando há suspeita de câncer por métodos detecção precoce ou do exame físico (nódulo mamário geralmente único, isolado, endurecido e, frequentemente, aderido ao tecido adjacente, podendo apresentar assimetria ou retração), a lesão deverá ser biopsiada.

Após o diagnóstico ser confirmado por exame histopatológico, a anamnese deve focar principalmente na história familiar, comorbidades, fatores de risco e evolução cronológica da doença. Deve-se voltar a realizar exame físico completo à procura de outros potenciais sítios de doença, mormente o exame das axilas, da região cervical e das fossas supraclaviculares. O objetivo da biopsia inicial é a obtenção de material suficiente para o diagnóstico, sempre utilizando a conduta menos invasiva, para evitar a desnecessária excisão cirúrgica de lesões benignas.

O tipo histopatológico invasivo mais comum (observado em mais de 90% dos casos) é o carcinoma ductal infiltrante (CDI) e o segundo mais comum (em 5% a 10% dos casos) é o carcinoma lobular infiltrante (CLI). Existem algumas diferenças clínicas entre o carcinoma ductal e o lobular em relação ao prognóstico e à história natural da doença. Os CLI possuem maior tendência a apresentarem-se, ao diagnóstico, com doença em ambas as mamas e com maior frequência de doença multicêntrica. A maioria dos CLI acomete mulheres mais idosas, a sua variante clássica comumente apresenta positividade para receptores hormonais (RH) e o seu prognóstico parece ser mais favorável do que o das pacientes acometidas por CDI. As pacientes com CLI podem apresentar doença metastática tardiamente para sítios característicos como meninge, peritônio e trato gastrointestinal.

A classificação molecular do câncer de mama pode ser realizada no material histopatológico por análise genética e, mais comumente, por imuno-histoquímica¹⁴⁻¹⁷. Estão descritos diferentes subtipos moleculares de câncer de mama que diferem na sua evolução clínica e prognóstico. Os cinco subtipos moleculares são: luminal A (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67<14%); luminal B (RE+ e/ou RP+, HER2- e Ki67>14%); luminal híbrido (RE+ e/ou RP+ e HER2+); receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 - Grupo HER2 (RE-, RP- e HER2+); basal símile/Basal like (RE-, RP-, HER2-, CK5/6+ e/ou EGFR+); e Triplo Negativo Não Basal (RE-, RP-, HER2-, CK 5/6- e EGFR-).

O sintoma mais comum de câncer de mama é o aparecimento de nódulo, geralmente indolor, duro e irregular, mas há tumores que são de consistência branda, globosos e bem definidos. Outros sinais de câncer de mama são: edema cutâneo semelhante à casca de laranja; retração cutânea; dor; inversão do mamilo; hiperemia; descamação ou ulceração do mamilo; e secreção papilar, especialmente quando é unilateral e espontânea. A secreção associada ao câncer geralmente é transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos. Podem também surgir linfonodos palpáveis na axila^{3,4}.

Os exames complementares necessários para o estadiamento são: Mamografia e ultrassonografia de mamas; e Biópsia com imuno-histoquímica. A partir do Estádio II são: tomografias de tórax e abdômen superior; cintilografia óssea; exames laboratoriais completos, incluindo bioquímica e avaliação da função hepática; e ecocardiograma. Em relação aos marcadores tumorais, esses não possuem papel no diagnóstico ou prognóstico de pacientes com câncer de mama. A ressonância magnética pode ser utilizada para complementar o diagnóstico de doença metastática, assim como o PET-CT com FDG também não é padronizado para estadiamento de pacientes com essa patologia²¹.

ESTADIAMENTO

Agrupamentos

TNM (T = tumor, N = linfonodos, M = metástases)⁸⁹

DEFINIÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO (T)

Tx – Tumor primário não pode ser avaliado.

T0 – Não há evidência de tumor primário.

Tis (DCis) – Carcinoma ductal *in situ* (carcinoma lobular *in situ* foi excluído do novo TNM, passando a ser caracterizado como uma doença benigna).

T1 – T ≤ 20 mm na maior dimensão.

T1mi (microinvasão): T ≤ 1 mm.

T1a: > 1 e ≤ 5 mm (arredondar para 2 mm os tumores com tamanho entre 1 e 1,9 mm).

T1b: > 5 e ≤ 10 mm.

T1c: > 10 e ≤ 20 mm. T2 – > 20 e ≤ 50 mm. T3 – > 50 mm.

T4 – Qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica e/ou pele ou câncer inflamatório. Invasão da derme isoladamente não qualifica como T4.

T4a: extensão à parede torácica. Invasão ou aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão de estruturas da parede torácica não qualifica como T4.

T4b: ulceração e/ou nódulos satélites e/ou edema (incluindo peau d'orange) da pele que não preenche critério de carcinoma inflamatório.

T4c: ambos T4a e T4b estão presentes.

T4d: carcinoma inflamatório.

LINFONODOS REGIONAIS

cNx – Linfonodos (LNs) regionais não podem ser avaliados.

cN0 – Sem metástase regional (por exame físico ou imagem).

cN1 – Metástase para LNs axilares ipsilaterais móveis níveis I e II.

cN2 – Metástase para LNs ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes ou metástase para LNs da mama interna na ausência de metástases axilar.

cN2a: metástase para LNs ipsilaterais níveis I e II que são clinicamente fixos ou coalescentes

cN2b: metástase para LNs da mama interna na ausência de metástases axilar

cN3 – cN3a: metástase para LNs da cadeia infraclavicular ipsilateral (nível III), com ou sem envolvimento da cadeia axilar (nível I ou II).

cN3b: metástase clinicamente aparente na cadeia mama interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar.

cN3c: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mama interna.

DEFINIÇÃO PATOLÓGICA DO LINFONODOS REGIONAIS

pNx – LN regional não pode ser avaliado (p. ex., removido anteriormente ou não enviados para patologia).

pN0 – Ausência de metástase linfonodal ou presença de células isoladas somente (ITC, isolated tumor cells).

pN0(i+) – ITC somente com conglomerado de células não maior que 0,2 mm em LN regional.

pN1mi: micrometástase (aproximadamente 200 células, maior que 0,2 mm mas nenhuma maior que 2 mm).

pN1a: metástase em 1 a 3 LNs axilares, com pelo menos uma metástase maior que 2 mm.

pN1b: metástase em LN sentinela da mama interna ipsilateral, excluindo ITC.

pN1c: pN1a e pN1b combinados.

pN2a: metástase em 4 a 9 LNs axilares (com pelo menos um depósito tumoral maior que 2 mm).

pN2b: metástases em LN da mama interna clinicamente detectado com ou sem confirmação microscópica, com LNs axilares patologicamente negativos.

pN3a: metástase em 10 ou mais LNs axilares (com pelo menos um depósito maior que 2 mm) ou metástase em LN infraclavicular (nível III).

pN3b: pN1a ou pN2a na presença de cN2b (LN da mama interna por imagem).
pN3c: metástase em LN supraclavicular ipsilateral.

DEFINIÇÃO DE METÁSTASE À DISTÂNCIA

M0 – Ausência de metástases por critério clínico ou radiológico de metástase à distância.

cM1 (i+) – Ausência de metástase por critério clínico ou radiológico na presença de células tumorais ou depósitos tumorais não maior que 0,2 mm detectada microscopicamente ou por técnicas moleculares no sangue, medula óssea ou outro tecido linfonodal não regional em uma paciente com ou sem sintomas ou sinais de metástase.

M1 – Metástases à distância detectadas por critério clínico ou radiológico (cM) e/ou critério histológico com depósito maior que 0,2 mm (pM).

TABELA 1: Agrupamento TNM⁸⁹

T	N	M	Estádio
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
qqT	N3	M0	IIIC
qqT	qqN	M1	IV

Fonte: Breast Cancer Res Treat⁸⁹

Estadiamento prognóstico clínico (EPC)

O EPC é baseado em informações obtidas da história clínica, exame físico, exames de imagem e biópsias associados aos resultados dos fatores prognósticos realizados antes do tratamento. Consiste na combinação dos seguintes dados: cT, cN, c/pM, G, HER-2, RE e RP. Não se aplica o uso de assinaturas genômicas no EPC. O EPC visa fornecer orientação para o tratamento inicial e se aplica para todas as pacientes independentemente da sequência inicial de tratamento (p. ex., cirurgia inicial seguida de terapia adjuvante ou terapia neoadjuvante).

Estadiamento prognóstico patológico (EPP)

O EPP se aplica apenas às pacientes submetidas à ressecção cirúrgica como tratamento inicial do câncer de mama. Baseia-se na associação das informações clínicas e dos dados anatomopatológicos provenientes da peça cirúrgica associados aos resultados dos fatores prognósticos. Consiste na combinação dos seguintes dados: pT, pN, c/pM, G, HER-2, RE e RP. As assinaturas genômicas podem ser utilizadas no EPP como um potencial modificador de estadiamento quando disponíveis, mas seu uso não é obrigatório ainda que a paciente seja potencialmente elegível para tal teste (pT1-2 pN0, HER-2 negativo e RE positivo). O EPP não é aplicável para pacientes que receberam terapia neoadjuvante.

6- Critérios de Inclusão

- Diagnóstico histológico de carcinoma de mama;
- Idade igual ou maior de 18 anos.

7- Critérios de Exclusão

Diagnóstico efetuado apenas por imagem ou suspeita clínica.

8- Conduta

O tratamento envolve as áreas de oncologia clínica, radioterapia, cirurgia plástica, mastologista e radiologia intervencionista.

As opções terapêuticas do câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia ou terapia alvo). O tratamento sistêmico pode ser prévio (neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia). As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intenção curativa ou paliativa, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo. Esse protocolo leva em consideração tratamentos que comprovadamente demonstrem impacto na

história natural da doença, como diminuição da mortalidade pelo câncer de mama, e que estejam aprovados pela ANVISA.

FLUXO DE ADMISSÃO:

Encaminhar os pacientes com suspeita de câncer de mama inicialmente via regulação - SISREG para um dos serviços de MASTOLOGIA das SESDF (Hospital de Base, HRT, HUB, HRG, HRS, HRAN, HRSM e HRL) onde será avaliado pelo especialista para condução da melhor terapêutica, quando indicado o paciente deverá ser inserido via SISREG para tratamento nos serviços de Oncologia Clínica e Radioterapia da SESDF (Hospital de Base, HRT e/ou HUB).

Doentes adultos com diagnóstico de neoplasia maligna da devem ser exclusivamente atendidos em hospitais habilitados como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou em hospital com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu monitoramento clínico que seja habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS-DF.

O fluxo do doente de câncer de mama desde o diagnóstico até os cuidados paliativos deve ser monitorado e acompanhado concomitantemente pela APS - Atenção Primária à saúde, conforme estabelecido em Nota técnica (Nº SEI 12448106).

8.1 Conduta Preventiva

Evidências mostram que o risco de câncer de mama pode ser reduzido com:

- Amamentação: há diminuição de cerca de 4,3% do risco relativo para câncer de mama a cada 12 meses de lactação;
- Maior paridade e a primeira gravidez antes dos 30 anos: também está relacionada à redução do risco;
- Prevenção de obesidade pós-menopausa, sedentarismo e consumo de álcool;
- Uso criterioso na utilização de terapia de reposição hormonal;
- Não ingestão de álcool;
- A relação entre uma alimentação saudável, atividade física e gordura corporal adequada: estima-se ser possível prevenir 28% dos casos de câncer de mama.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

CIRURGIA

A cirurgia conservadora com avaliação do status linfonodal axilar pela técnica do linfonodo sentinela deve ser considerada o tratamento-padrão para todos os pacientes em

estádios precoces. A realização da dissecação axilar não é necessária para aqueles com até dois linfonodos sentinelas positivos.

Se o linfonodo for clinicamente negativo, após a pesquisa do linfonodo sentinela, não há indicação de dissecação axial. Se um a dois linfonodos positivos, paciente poderá ser submetido à cirurgia conservadora, seguida de radioterapia adjuvante ou mastectomia. Se mais de três linfonodos estiverem acometidos, prosseguir com esvaziamento axilar⁸⁸.

ABORDAGEM CIRÚRGICA MAMÁRIA

Contraindicações à cirurgia conservadora²⁸:

- Incapacidade de obter margens negativas;
- Contraindicações à radioterapia;
- Câncer multicêntrico no qual a doença não pode ser tratada pela excisão de uma única região do tecido mamário com resultado cosmético satisfatório;
- Calcificações suspeitas difusas nas mamas;
- Certas doenças vasculares do colágeno, como esclerodermia;
- Radioterapia prévia para a mama envolvida.

Não há limite para tamanho fixo tumoral, o ideal é que os tumores submetidos a técnicas conservadoras ocupem até 20% do volume total da mama, mas com técnicas de oncoplastia, é possível obter resultados satisfatórios com tumores acima desta proporção²⁹. Idealmente, orienta-se que se faça marcação do local da ressecção da neoplasia com cliques metálicos para orientar a radioterapia (*boost*)²⁹.

Para o carcinoma invasor, a recomendação atual é o tumor não tocar a tinta naquim, segundo a Society of Surgical Oncology (SSO)/American Society for Radiation Oncology (ASTRO)³⁰.

Para o carcinoma *in situ*, houve um consenso publicado em 2016 que estipulou 2 mm como sendo a margem mínima adequada³⁰.

Margens menores podem não necessitar de ampliação, numa discussão interespecialidades, caso a caso. Em ambos os casos, se as margens permanecerem positivas após tentativa de re-excisão cirúrgica, a mastectomia pode ser requerida visando o controle local da doença.

CIRURGIA PRIMÁRIA

A linfadenectomia axilar era o tratamento de escolha até que ensaios clínicos demonstraram que a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) negativa para células neoplásicas poderia substituir a dissecação dos linfonodos axilares (DA), sem impactar na sobrevida.

Isso consagrou a biópsia de linfonodo sentinela como o padrão-ouro de abordagem axilar em casos de câncer de mama^{31,35-43}.

- Indicação de cirurgia primária (sem tratamento neoadjuvante)³²:
 - Pacientes com axila clinicamente negativa e LS negativo: sem indicação para DA;
 - Paciente com tumores T1-T2, N0, um a dois LS positivos:
 - Cirurgia conservadora: sem DA (desde que RT adjuvante)
 - Mastectomia:
 - Presença de micrometástase: sem DA;
 - Presença de macrometástase: DA (Se não estiver indicada RT adjuvante ou se houver necessidade de avaliação do total de LNs acometidos)
 - Três ou mais linfonodos positivos: DA
 - DA deve ser estendida até o nível III apenas se a doença grave for aparente no nível no mesmo, quando o LS não é identificado com sucesso, a dissecação axilar de nível I e II deve ser realizada para estadiamento axilar¹³.

PÓS-QUIMIOTERAPIA NEOAJUVANTE

Os pacientes com axila clinicamente negativa antes do início da quimioterapia neoadjuvante são candidatas à BLS, podendo ser poupados de uma DA³³. Vale ressaltar que nos casos de axila clinicamente suspeita, sugere-se avaliação prévia dos linfonodos axilares por punção aspirativa por agulha fina ou *core biopsy* orientada por ultrassonografia¹³.

RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA

A cirurgia oncoplástica, por conciliar técnicas de cirurgia plástica às de cirurgia oncológica é um avanço inegável no tratamento do câncer de mama, podendo ser empregada tanto nas cirurgias conservadoras mamárias quanto nas mastectomias^{44,45}. Tal natureza possibilita maior taxa de preservação mamária, satisfação da paciente com os resultados, sem perder qualidade oncológica²⁹.

A obrigatoriedade da cirurgia plástica reparadora da mama pela rede de unidades integrantes do Sistema Único de Saúde - SUS nos casos de mutilação decorrentes de tratamento de câncer é garantida às mulheres que sofrerem mutilação total ou parcial de mama, decorrente de utilização de técnica de tratamento de câncer, conforme estabelecido em lei³⁴. Todas pacientes submetidas a tratamento de câncer de mama devem ser

informadas sobre as opções de reconstrução mamária adaptadas à sua situação clínica individual, porém, a reconstrução mamária não deve interferir no manejo cirúrgico ou no escopo adequados para o tratamento desta doença, além de não resultar em adiamento ou recusa da intervenção cirúrgica adequada¹³.

ENCAMINHAMENTO

O tratamento cirúrgico do câncer de mama no âmbito da SES/DF encontra-se presente nos seguintes hospitais: Hospital de Base do Distrito Federal, Hospital Regional da Asa Norte, Hospital Materno Infantil de Brasília, Hospital Regional de Ceilândia, Hospital Regional de Samambaia, Hospital Regional de Taguatinga, Hospital Regional do Gama, Hospital Regional de Santa Maria, Hospital Regional de Sobradinho, Hospital Regional do Paranoá.

A paciente deve ser consultada na especialidade de mastologia (regulada via SISREG em panorama 1 ou 2). O profissional mastologista, após atendimento padrão, vai indicar o tratamento adequado. As cirurgias são reguladas no SISREG em panorama 3.

Cada serviço tem seu fluxo interno para os casos de reconstrução mamária imediata, as cirurgias são reguladas também no SISREG em panorama 3.

RADIOTERAPIA

A radioterapia adjuvante está indicada em todas as pacientes com cirurgia conservadora, baseado na metanálise do EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) que avaliou os benefícios da RT após cirurgia conservadora demonstrou que a radioterapia diminui o risco de recorrência locorregional ou sistêmica em 10 anos de 35 para 19,3%⁴⁹⁻⁵³.

Ela está indicada em pacientes com pelo menos uma das seguintes situações:

- 1) Quatro ou mais linfonodos positivos;
- 2) Segmentectomia (cirurgia conservadora de mama);
- 3) Margem positiva, quando não for possível nova intervenção cirúrgica;
- 4) Tumores maiores ou iguais a 5 cm.

Nos pacientes com um a três linfonodos positivos, deve-se analisar o risco-benefício da radioterapia⁵³⁻⁵⁴. A radioterapia também pode ser utilizada como método de tratamento paliativo (metástase óssea, metástase cerebral, síndrome de compressão medular neoplásica) ou neo-adjuvante, se houver falha da QT ou hormonioterapia prévia⁵⁴.

Radioterapia adjuvante – carcinoma ductal *in situ* da mama

População e Indicações:

- Carcinoma ductal não invasivo *in situ* (CDIS) da mama

- Estágio 0: Tis (DCIS) N0 M0
- Margens livres após a cirurgia conservadora da mama: 2 mm idealmente
- ECOG 0-3

Notas:

- 1- A radioterapia oferece uma vantagem de controle local em todos os grupos; no entanto, o benefício deve ser considerado no contexto de pequenos ganhos absolutos para certos subgrupos.
- 2- Considerar o uso de um nomograma de recorrência DCIS para auxiliar na tomada de decisão, por exemplo Nomograma do câncer de mama do “MSK Cancer Center Breast Cancer Nomogram: DCIS Recurrence” e “Van Nuys prognostic index”.

Radioterapia adjuvante - Câncer de mama invasivo pós mastectomia

População e Indicações:

- Câncer de mama invasivo
- Pós-mastectomia
- pT3N+, pT4N0/3, pT1/4N2/3
- Considerar para pT1-2N1, pT3N0 dependendo da presença de fatores de risco adicionais*
- Margens cirúrgicas positivas
- ECOG 0-3

*Fatores de risco adicionais para recorrência loco-regional incluem: presença de invasão do espaço linfovascular (LVI); tumor de alto grau; tumores multifocais ou multicêntricos; carga nodal; idade jovem; triplos negativos.

Notas

- 1- Nos casos em que for realizado QT neoadjuvante, as indicações para radioterapia devem ser baseadas no estadiamento pré-quimioterapia.

Radioterapia adjuvante - Câncer de mama invasivo pós cirurgia conservadora

População e Indicações:

- Câncer de mama invasivo
- Estágio I-III
- ECOG 0-3
- Margens livres após cirurgia conservadora
- Mulheres de qualquer idade.

Notas

- 1- Nos casos em que for realizado QT neoadjuvante, as indicações para radioterapia devem ser baseadas no estadiamento pré-quimioterapia.

8.3 Tratamento Farmacológico

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

A definição do tratamento adjuvante sistêmico deve considerar o subtipo de câncer de mama e o risco de recidiva. Os subtipos são⁶¹:

- Responsivo a hormônio (Luminais A e B)
- HER-2 positivo
- Triplo-negativo

Recorrências tardias, após 5 anos, são comuns em pacientes com tumores luminais e HER-2 negativos. Em contraste, recorrências após 8 anos em pacientes com tumores HER-2 positivos e triplo-negativos são raras²⁴.

O câncer de mama receptor hormonal positivo compreende o tipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a 72% de todos os casos. Para as mulheres com RH positivos, as opções de tratamento hormonal adjuvante são o tamoxifeno (TMX) na dose de 20 mg por dia, indicado nos casos de mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa, ou inibidor da aromatase (IA), que é indicado apenas para mulheres na pós-menopausa. Entre os inibidores de aromatase, está incluído o anastrozol (1 mg/dia)⁶², destaca-se que ele está disponível na SES-DF⁶².

Esse protocolo recomenda o uso de tamoxifeno por cinco anos nos casos de mulheres na pré-menopausa. Nas pós-menopausa, preconiza-se o uso de inibidor de aromatase por 5 anos ou a modalidade de *switch* até completar 5 anos. Não se recomenda tratamento estendido por 10 anos com IA nas pacientes em pós-menopausa que fizeram uso de IA como primeira linha ou modalidade de *switch*, contudo o uso estendido de IA após 5 anos de tamoxifeno pode ser considerado individualmente⁵⁹. Adicionalmente, o uso de tamoxifeno estendido por 10 anos deve ser considerado individualmente em pacientes com tumores de alto risco de recidiva, após a avaliação dos riscos e benefícios pela equipe médica assistente⁶⁰.

Não há indicação de quimioterapia adjuvante⁵⁸:

- Tumor com receptor hormonal positivo (RH+) com até 1 cm e linfonodo negativo.
Para esses pacientes está indicado hormonioterapia adjuvante;
- Tumor triplo negativo < 5mm.

Indicação quimioterapia⁵⁸:

- Tumor HER 2 positivo >T1b;
- Tumor RH+ maior que 1 cm com grau histológico 2/3 ou linfonodo positivo;
- Tumor triplo negativo maior que 6 mm;
- Tumor RH+ de 0.6 a 1 cm: Pacientes com menos de 40 anos, Grau III, com invasão angio- linfática e peri-neural presentes;
- Tumor com linfonodo negativo, RH+ > 1cm, grau 1/2 ou triplo negativo < 1 cm.

Tratamento adjuvante por estratificação de risco⁶¹:

- Baixo risco: hormonioterapia
- Risco intermediário: DOCETAXEL + CICLOFOSFAMIDA.
- Alto risco: AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) x 04 ciclos seguido de paclitaxel semanal x 12 ciclos.

TABELA 2: Estratificação de risco⁶¹.

Alto Risco	Baixo Risco
Mulheres Jovens (<40 anos)	Pós Menopausa
Grau Histológico III	Grau histológico I
HER2 positivo ou triplonegativo	Receptor hormonal positivo
Linfonodo positivo	Linfonodo Negativo
Invasão angio-linfática ou peri-neural presente.	Ausência de invasão de angio-linfática ou peri-neural.

Fonte: European Society for Medical Oncology/ESMO, 2015.

O tempo para início da quimioterapia deve ser inferior a 12 semanas após a cirurgia, embora diversos estudos mostrem dados divergentes⁷⁵⁻⁷⁷.

O uso de trastuzumabe deve ser interrompido nos pacientes que apresentarem sintomas de insuficiência cardíaca e evidência de diminuição da fração de ejeção até que retorne à função cardíaca normal. Pacientes que não apresentarem melhora não deverão recomeçar o uso de trastuzumabe. Havendo interrupção do uso de trastuzumabe por intervalo igual ou superior a seis semanas, por qualquer motivo, pode ser repetida a dose inicial⁹⁰.

Com relação aos pacientes idosas, caso tenham indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se realizá-la com esquemas e doses ideais.⁹¹ No caso de pacientes obesas, deve-se seguir as doses preconizadas com área de superfície corporal real. Estudos com antracíclicos mostram que não há maior incidência de neutropenia febril ou maior

mortalidade⁹². Outra situação a ser considerada em câncer de mama é seu desenvolvimento durante a gestação, em que a incidência, assim como no homem, representa 1% dos casos. A cirurgia na gestante também é considerada como tratamento principal. A quimioterapia deve ser evitada no primeiro trimestre, devido ao maior risco de anomalias congênitas, anomalias cromossômicas, natimorto e aborto, com risco estimado de malformação fetal durante a exposição no primeiro trimestre de 15% a 20%. A dose de quimioterapia deve seguir a superfície corporal ao longo do tratamento. A quimioterapia no segundo ou terceiro trimestre foi associado à restrição do crescimento intrauterino, prematuridade e baixo peso ao nascer cerca de metade das crianças expostas. O metotrexato deve ser evitado em todas as fases da gestação devido ao seu efeito abortivo e potencial teratogênico. A amamentação deve ser evitada em mulheres em quimioterapia, com ou sem trastuzumabe, e hormonioterapia⁹³⁻⁹⁶.

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES – Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante vide “8.3.2. Esquema de Administração”.

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Essa abordagem tem sido associada a um aumento na taxa de cirurgias conservadoras, o estudo B-18 do NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*), que comparou o valor da quimioterapia neoadjuvante com o da adjuvante usando o esquema AC, demonstrou que a sobrevida das pacientes era a mesma se o tratamento fosse administrado antes ou depois da cirurgia^{78-80,97-98,101}. A pesquisa de linfonodo sentinela no momento da cirurgia, após quimioterapia neoadjuvante, resulta em taxas mais baixas de identificação do linfonodo e maior taxa de falso negativo, em comparação com o mesmo procedimento realizado antes dessa terapia^{97,98,104}. Os mesmos esquemas de quimioterapia descritos para adjuvancia podem ser utilizados para a quimioterapia neoadjuvante. Um ganho estatisticamente significativo na taxa de resposta patológica completa de 43% versus 20%, redução na taxa de recorrência de doença (26% versus 39%) e uma tendência para redução de mortalidade (13% versus 20%), para a combinação de quimioterapia com trastuzumabe nos tumores HER-2 positivo^{108,109, 111A, 111B, 111C,111D, 111E}.

A hormonioterapia também pode ser usada como tratamento neoadjuvante em pacientes menopausadas, com tumor localmente avançado, receptores hormonais positivos e HER-2 negativo, que não preenchem critérios para receber quimioterapia¹¹²⁻¹¹⁴.

Indicação de quimioterapia neoadjuvante:

- Baixo risco: hormonioterapia
- Tratamento da doença localmente avançada (T4, inflamatório, N2, N3)
- Tumores operáveis relativamente grandes (T3)

- Pacientes que desejam cirurgia conservadora e a relação tamanho do tumor/tamanho da mama é desfavorável.
- Pacientes com tumores operáveis com axila clinicamente comprometida, que podem se beneficiar de downstaging axilar.
- Pacientes com tumores operáveis com características biológicas que favoreçam a indicação de quimioterapia (ex.: triplo negativo, HER2+, luminal B).

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES – Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante vide “8.3.2. Esquema de Administração”.

HORMONIOTERAPIA PALIATIVA

Pacientes com câncer de mama avançado e expressão de receptores hormonais positivos, podem se beneficiar de tratamento endócrino de acordo com a resposta ao tratamento prévio. A resistência primária hormonal é definida como uma recidiva durante os primeiros 2 anos de tratamento endócrino adjuvante ou progressão de doença nos primeiros 6 meses da primeira linha de tratamento endócrino para doença metastática.

Resistência secundária hormonal é definida como uma recidiva durante o tratamento endócrino adjuvante após os primeiros 2 anos ou dentro de 12 meses após completar o tratamento adjuvante, ou PD $\geq$ 6 meses após o início do tratamento endócrino para doença metastática.

Para pacientes sem crise visceral e com recorrência após os primeiros 2 anos de tamoxifeno adjuvante ou após 12 meses do término do inibidor de aromatase adjuvante ou sem hormonioterapia prévia.

A recomendação é o uso da combinação de inibidor de aromatase com inibidor de quinase dependente de ciclina 4 e 6 (iCDK4/6)¹⁷⁷⁻¹⁷⁸.

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

A disseminação da doença metastática pode ocorrer através da via linfática, via sanguínea ou por extensão direta¹¹⁶. Uma boa parcela das pacientes com doença avançada, consegue com o tratamento sistêmico uma sobrevida prolongada. A sobrevida mediana de uma paciente com doença metastática é de aproximadamente dois anos, mas pode variar, dependendo da localização das metástases, de poucos meses a muitos anos¹¹⁷.

O câncer de mama é heterogêneo e não existem estudos randomizados na literatura que comprovem aumento da sobrevida global no tratamento paliativo, após o uso de duas linhas quimioterápicas ou de duas linhas hormonioterápicas. O tratamento subsequente da doença metastática, dependendo das características do paciente e da doença pode ser possível, no intuito de paliar sintomas e melhorar a qualidade de vida^{12,13,118}.

Os medicamentos utilizados são o tamoxifeno¹¹⁹, os inibidores da aromatase, os análogos do LHRH e o fulvestranto¹²⁰⁻¹²³. Nas pacientes em pré-menopausa que já foram tratadas com tamoxifeno na adjuvância ou naquelas que já falharam com o uso de tamoxifeno em primeira linha é preconizado o uso de um inibidor da aromatase associado à goserelina em segunda linha^{124,125}. Uma opção para tratamento em segunda ou terceira linha é o fulvestranto na dose de 500mg, que demonstrou melhor eficácia no estudo CONFIRM com sobrevida global de 26,4 meses para fulvestranto 500mg e 22,3 meses para 250mg¹³⁰⁻¹³².

Os fármacos com maior atividade no câncer de mama avançado são os antracíclicos (doxorubicina ou epirubicina) e taxanos (paclitaxel, docetaxel), e outros agentes quimioterápicos possuem atividade em doença metastática, entre eles as capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano, entre outros¹³⁶⁻¹⁴⁸.

A poliquimioterapia deve ser utilizada em pacientes com doença rapidamente progressiva que necessitem de resposta objetiva rápida^{138,149-151}.

O estudo CLEOPATRA avaliou a adição de pertuzumabe ao esquema de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático tratados com trastuzumabe e docetaxel e demonstrou um benefício de sobrevida de 37,6 meses em sua análise interina^{164,165}.

Para os pacientes com metástases ósseas o inibidor de osteólise, associadamente a efetivo tratamento sistêmico, e radioterapia pode ser indicado, ajudam a reduzir a dor, a incidência de fraturas e hipercalcemia, contudo devem-se observar os efeitos colaterais com o uso prolongado desses medicamentos¹⁷⁰. Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES – Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante, vide “8.3.2. Esquema de Administração”.

8.3.1 Fármaco(s)

- ácido zoledrônico solução injetável 5 mg/100mL frasco ou bolsa 100 mL
- anastrozol comprimido 1 mg
- capecitabina comprimido revestido 500 mg
- carboplatina injetável 450 mg frasco - ampola
- ciclofosfamida comprimido revestido de liberação retardada 50 mg
- ciclofosfamida pó para solução injetável 1 g frasco-ampola
- cisplatina solução injetável 50 mg frasco-ampola
- docetaxel solução injetável 80 mg frasco-ampola
- doxorubicina (cloridrato) solução injetável ou pó liofilizado para solução injetável 50 mg frasco-ampola

- filgrastim solucao injetavel 300mcg seringa preenchida ou frasco-ampola
- fluoruracila solucao injetavel 50 mg/ml frasco-ampola 10 ml
- fluoruracila solucao injetavel 50 mg/ml frasco-ampola 20 ml
- gencitabina (cloridrato) pó liofilizado p/ solução injetável 1000 mg frasco-ampola
- gossereleina (acetato) 3,6 mg implante subcutâneo (seringa preenchida)
- metotrexato solução injetável 500 mg frasco-ampola
- metotrexato solução injetável 50 mg frasco-ampola 2 ml
- paclitaxel solução injetável 6 mg/ml frasco-ampola 50 ml
- pertuzumabe solução injetável 30 mg/ml frasco-ampola 14 ml
- ribociclib (succinato) comprimido revestido 200mg
- tamoxifeno comprimido 20 mg
- trastuzumabe pó líofilo injetável 150 mg
- vinorelbina (tartarato) solução injetável 50 mg frasco-ampola

* Conferir lista completa no link: <http://www.saude.df.gov.br/remedios/>.

8.3.2 Esquema de Administração

Protocolos sugeridos, conforme medicamentos padronizados na SES

TABELA 3: Protocolos de Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante (continua).

PROTOCOLO AC _{dd} *-T		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Doxorrubicina	60 mg/m ² , IV	A cada 14 dias x 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² , IV	
Paclitaxel	80 mg/m ² , IV 100 mg/m ² , IV	Semanal x 12 semanas OU Docetaxel a cada 21 dias x 4 ciclos
PROTOCOLO DC		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Docetaxel	100 mg/m ² , IV	A cada 21 dias x 4 ciclos
Ciclofosfamida	600 mg/m ² , IV	
PROTOCOLO AC*-TH		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Docetaxel	75 mg/m ² , IV	A cada 14 dias por 4 ciclos
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque 8mg/kg, IV	A cada 21 dias por 1 ano

*Suporte com filgrastim a partir do 2º dia de QT por 5 dias.

TABELA 3: Protocolos de Quimioterapia Adjuvante/neoadjuvante (continuação).

PROTOCOLO: TCH adjuvante*		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Docetaxel	75 mg/m ² , IV	A cada 21 dias
Carboplatina	AUC 5, IV	Por 6 ciclos
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque 8mg/kg, IV	A cada 21 dias por 1 ano
PROTOCOLO: TH adjuvante		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Paclitaxel	80 mg/m ² , IV	Semanal por 12 semanas
Trastuzumabe	6 mg/kg - dose de ataque 8mg/kg, IV	A cada 21 dias por 1 ano

*Suporte com filgrastim a partir do 2º dia de QT por 5 dias.

TABELA 4: Protocolos de Hormonioterapia.

<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Dias de infusão</u>	<u>Intervalo</u>
Ribociclibe	600 mg	VO	D1-D30	A cada 4 semanas ou até progressão de doença
Anastrozol	1 mg	VO	D1-D30	A cada 4 semanas ou até progressão de doença

TABELA 4: Protocolos de Quimioterapia paliativa.

Cisplatina Monodroga		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Cisplatina	75 mg/m ² , IV	A cada 21 dias
Docetaxel + trastuzumabe + Pertuzumabe		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Docetaxel	75 mg/m ² IV	A cada 21 dias. Por 6 ciclos. Após 6 ciclos, manter apenas com bloqueio anti-HER2
Trastuzumabe	Dose de ataque: 8 mg/kg Manutenção: 6 mg/kg, IV	
Pertuzumabe	420 mg EV (840 mg ataque) IV	
(Pertuzumabe e trastuzumabe)		
Paclitaxel + trastuzumabe		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Paclitaxel	175 mg/m ² IV	A cada 21 dias Por 6 ciclos
Trastuzumabe	Dose de ataque: 8 mg/kg Manutenção: 6 mg/kg, IV	
Ácido Zoledrônico		
<u>Droga</u>	<u>Dose</u>	<u>Intervalo</u>
Ácido zolendrônico	4mg IV	A cada 3 meses por 2-3 anos

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Pacientes que apresentaram qualquer tipo de intolerância à radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia (graus 3 e 4, de acordo com a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* {CTCAE} Versão 4)¹⁷¹ ou intolerância considerada grave devem ter a dose reduzida ou o tratamento suspenso. Esse será retomado apenas quando a toxicidade regredir ou retornar para os graus 1 ou 2.

Pacientes que não tolerarem doses reduzidas devem ter o tratamento suspenso. Essa conduta simplificada deve levar em conta o tratamento utilizado, o evento adverso em questão e o benefício atingido pelo paciente. Pacientes com evidência de progressão da doença devem ter seu tratamento suspenso e receber cuidados paliativos.

9- Benefícios Esperados

Os benefícios relacionados ao tratamento são maiores para sobrevida livre de doença, em comparação aos dados de mortalidade, sendo observado benefício tanto para sobrevida em 5 anos como em 15 anos, e espera-se que maiores benefícios sejam alcançados no futuro com o desenvolvimento de novos fármacos^{57,58}.

10- Monitorização

Pacientes em tratamento paliativo devem ser monitorizados com exames de imagem com tomografias ou PET-CT para avaliação da resposta terapêutica nos sítios de doença a cada 6-12 semanas de tratamento com quimioterapia ou hormonioterapia. Em caso de doença estável ou resposta terapêutica, preconiza-se um total de 6-8 ciclos conforme a tolerância ao tratamento. Contudo, não há dado comprovado que defina o número de ciclos de quimioterapia a ser utilizado. Alguns autores sugerem a manutenção do tratamento enquanto houver benefício, respeitando-se a toxicidade, porém não há dados que justifiquem o tratamento de manutenção com melhora da sobrevida global. Pacientes sob hormonioterapia devem receber tratamento até a progressão da doença. Marcadores tumorais não são preconizados para avaliação de resposta. Pacientes em uso de quimioterapia ou hormonioterapia prévia devem ser monitorados com exame clínico.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Pacientes devem ser acompanhados ao término da adjuvância por 5 anos. O exame físico deve ser realizado a cada 3 a 6 meses para os primeiros três anos, a cada 6 a 12 meses para os seguintes quatro e cinco anos, e depois, anualmente. Para as mulheres que se submeteram à cirurgia conservadora da mama, a mamografia pós-tratamento deve ser obtida uma no após a mamografia inicial e pelo menos 6 meses após a conclusão da radioterapia. O uso de hemograma completo, dosagens bioquímicas séricas, cintilografia

óssea, radiografia de tórax, US abdominal, TC, RM, PET-CT ou marcadores tumorais não é preconizado para acompanhamento de rotina em um paciente assintomático, sem achados específicos no exame clínico. Pacientes com doença metastática devem ser acompanhados por exame de imagem nos sítios de doença a cada 3-6 meses, ou conforme necessidade clínica ou evidência de progressão.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer mamário, notadamente no uso de medicamento antineoplásico.

13- Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Doentes com diagnóstico de câncer mamário devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento. Para acompanhar o andamento do protocolo, as ferramentas utilizadas pela ASCCAN consistem na avaliação da sobrevida global dos pacientes, bem como a tolerabilidade ao tratamento e avaliação da qualidade de vida.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com câncer de mama:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO

- 03.04.02.013-3 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 1ª Linha
- 03.04.02.014-1 - Quimioterapia do carcinoma de mama avançado (doença metastática ou recidivada) - 2ª Linha
- 03.04.02.041-9 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1ª linha
- 03.04.02.042-7 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1ª linha
- 03.04.02.043-5 - Poliquimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1ª linha
- 03.04.02.044-3 - Quimioterapia com duplo anti-HER-2 do carcinoma de mama HER-2 positivo - 1ª linha
- 03.04.02.034-6 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 1ª linha
- 03.04.02.033-8 - Hormonioterapia do carcinoma de mama avançado (receptor positivo, doença metastática ou recidivada) - 2ª linha

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE/CITORREDUTORA) – ADULTO

- 03.04.04.002-9 - Quimioterapia do carcinoma de mama (prévia)
- 03.04.04.018-5 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (prévia)
- 03.04.04.019-3 - Hormonioterapia prévia do carcinoma de mama em estágio III (prévia)

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) – ADULTO

- 03.04.05.013-0 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio I clínico ou patológico
- 03.04.05.026-1 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)
- 03.04.05.029-6 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio I (adjuvante)
- 03.04.05.004-0 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio I clínico ou patológico
- 03.04.05.007-5 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio II clínico ou patológico
- 03.04.05.027-0 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)
- 03.04.05.030-0 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante)
- 03.04.05.012-1 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio II clínico ou patológico
- 03.04.05.006-7 - Quimioterapia do carcinoma de mama em estágio III clínico ou patológico
- 03.04.05.028-8 - Poliquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)
- 03.04.05.031-8 - Monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio III (adjuvante)
- 03.04.05.011-3 - Hormonioterapia do carcinoma de mama receptor positivo em estágio III clínico ou patológico

14- Referências Bibliográficas

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: Incidência de cancer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020. 127p.:il. color.

- 2- Ferlay J, Bray F, Pisani, Parkin DM. Globocan 2016: câncer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base.
- 3- MIGOWSKI, A. et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I – Métodos de elaboração. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.34, n.6, p. e00116317, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000. Acesso em: 13/07/2020.
- 4- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol Rev.1993;15(1):36-47. Review.
- 5- Kelsey JL, Fischer DB, Holford TR, LiVoisi VA, Mostow ED, Goldenberg IS, White C. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1981; 67(2):327.
- 6- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, v.4/Instituto nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2010.
- 7- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012.; CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10. Disponível em http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000. Acesso em 26/03/2012.
- 8- Instituto Nacional de Câncer. Ministério da Saúde. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro. INCA, 2015. 168 p.: il. color. Disponível em http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf. Acesso em 16/01/2018.
- 9- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes para Detecção Precoce do Câncer de Mama. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_DDT_CancerMama_final.pdf. Acesso em 16/01/2018.
- 10- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877.DOI:10.1002/14651858.CD001877.pub5.
- 11- Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2002;94(15):1151.
- 12- Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T; Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ May 15, 2001 v.164 n10.
- 13- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2021-November 10,2021; Disponível em www.nccn.org.
- 14- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367–5374.

- 15- Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7: e1000279.
- 16- Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER-2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 736–750.
- 17- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275–1281.
- 18- Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes based on ER/OR and HER-2 expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clin Med Res.* 2009 June; 7(1-2): 4-13.
- 19- Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 133–142.
- 20- Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1168–1176.
- 21- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 7a ed. West Sussex: Willey-Blackwell 2009. [Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Inca, 2012.xxv, 325p.]
- 22- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
- 23- W. Han, H. Kim, J. Lee, K. Lee, H. Moon, E. Ko, et al. Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea; Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Republic of Korea. Value of preoperative staging of breast cancer patients using computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 1105).
- 24- *Breast Cancer Res Treat* 129:607, 2011
- 25- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level metaanalysis of randomised trials. *The Lancet*, Volume 378, Issue 9793, Pages 771 - 784, 27 August 2011.
- 26- Guyatt G, Rennie D. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica – Fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre, Artmed, 2006.

- 27- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group(EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366 (9503):2087.
- 28- Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast câncer. *Lancet* 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3); Walks, AG; Winer, EP. Brest Cancer Treatement: a Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323
- 29- GRUPO DE PESQUISA EM MASTOLOGIA. Cirurgia Conservadora da Mama. In: FRASSON, Antônio et al (Org.). Doenças da Mama: Guia de Bolso Baseado em Evidências: Atheneu, 2018.
- 30- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with wholebreast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507-1515.
- 31- Walks, AG; Winer, EP. Brest Cancer Treatement: a Review. *JAMA*. 2019;321(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323
- 32- Monica Morrow. Management of the Node-Positive Axilla in Breast Cancer in 2017: Selecting the Right Option. *JAMA Oncol*. 2018 February 01; 4(2): 250–251. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3625.
- 33- Menard JP, Extra JM, Jacquemier J, Buttarelli M, Lambaudie E, Bannier M, Brenot Rossi I, Houvenaeghel G. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Sep;35(9):916-20. doi: 10.1016/j.ejso.2008.11.002.
- 34- Brasil. LEI Nº 9.797, DE 6 DE MAIO DE 1999. Disponível em <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1999/lei-9797-6-maio-1999-372479-publicacaooriginal-1-pl.html>. Acesso em 16 abr 2021.
- 35- Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001; 165: 166-173.
- 36- Lucci A Jr, Kelemen PR, Miller C III et al. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 453-458.
- 37- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:881.
- 38- Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinal lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:208S.

- 39- Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. ASCO 2010; Abstract LBA505. J Clin Oncol 2010; 28:18s (suppl; abstr LBA505).
- 40- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11:927-933.
- 41- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA 2011; 305: 569–575.
- 42- Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23- 01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 14: 2013,297-305.
- 43- Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. Plast Reconstr Surg 2005; 115:1289.
- 44- Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. Eur J Surg Oncol 2000; 26:17.
- 45- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000; 88:1082.
- 46- Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 2006;24(18):2743.
- 47- Coates AS, Hurny C, Peterson HF, Bernhard J, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, et al (2000). Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 18(22):3768–3774
- 48- Lichter AS, Fraass BA, Yanke B. Treatment Techniques in the Conservative Management of Breast Cancer. Semin Radiat Oncol 1992; 2:94.
- 49- Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: dosimetric comparison of common techniques. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:1220.
- 50- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010; 362: 513–520.
- 51- The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008; 371: 1098–1107.
- 52- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 15;74(4):987-1001.

- 53- Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010 Mar;94(3):264- 73 20.
- 54- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ, Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784.
- 55- R. Wolters, A.C. Regierer, L. Schwentner , V. Geyer , K. Possinger , R. Kreienberg , M.B. Wischnewsky , A. Wockel . A comparison of international breast cancer guidelines – Do the national guidelines differ in treatment recommendations? *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*48 (2012) 1-11.
- 56- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials; *Lancet* 2012 Feb; 379 (9814) 423-44.
- 57- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 365, Issue 9472, 1687-1717, 2005.
- 58- Hickey BE, Francis DP, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005212. DOI:10.1002/14651858.CD005212.pub2.
- 59- Pico C, Martin M, Jará C. et al. On behalf of the GEICAM Group. Epirubicin–cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Annals of Oncology* 15: 79–87, 2004.
- 60- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
- 61- Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;15(4):433- 51.
- 62- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1793.
- 63- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(17):1262.

- 64- aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5).
- 65- Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet, Volume 381, Issue 9869, Pages 805- 816, 9 March 2013 doi:10.1016/S0140- 6736(12)61963-1.
- 66- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012 Feb; 379(9814) 423-44.
- 67- Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD004421.
- 68- Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5381.
- 69- Stephen Jones, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, Joanne L. Blum, Svetislava J. Vukelja, Kristi J. McIntyre, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. JCO March 10, 2009 v. 27 n. 81177-1183.
- 70- Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol 2006; 24:5664.
- 71- Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:805.
- 72- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst 2010; 102:1845.
- 73- Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for nodepositive breast cancer. N Engl J Med 2005; 352:2302.
- 74- The Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet, Volume 374, Issue 9707, Pages 2055-2063, 19 December 2009.
- 75- Caroline Lohrisch, Charles Paltiel, Karen Gelmon, Caroline Speers, Suzanne Taylor, Jeff Barnett, and Ivo A. Olivotto. Impact on Survival of Time From Definitive Surgery to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Early Stage Breast Cancer. J Clin oncol VOLUME 24 NUMBER 30 OCTOBER 20 2006 21.
- 76- Carlos Jara Sánchez, Amparo Ruiz, Miguel Martín, Antonio Antón, Blanca Munárriz, Arrate Plazaola, José Schneider, Purificación Martínez del Prado, Emilio Alba and

Antonio FernándezAramburo. Influence of Timing of Initiation of Adjuvant Chemotherapy Over Survival in Breast Cancer: A Negative Outcome Study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). Breast cancer research and treatment. Volume 101, Number 2 (2007), 215-223, DOI: 10.1007/s10549-006-9282-0.

- 77- Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27 Priya Rastogi, Stewart J. Anderson, Harry D. Bear, Charles E. Geyer, Morton S. Kahlenberg and Norman Wolmark. Journal of Clinical Oncology 2008 26:5, 778-785.
- 78- Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 VanderHage JH, vandeVelde CCJH, Mieog SJS D., Issue 2. Art.No.: CD005002.
- 79- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials
- 80- Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. Am J Pathol. 1997;151(6):1523.
- 81- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Girelli A, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1659.
- 82- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(16):1673.
- 83- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Aunonen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J, FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med. 2006;354(8):809.
- 84- Marc Spielmann, Henri Roché, Thierry Delozier, Jean-Luc Canon, Gilles Romieu, Hugues Bourgeois, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. J Clin Oncol 2009; 27:6129-6134.
- 85- Luca Gianni, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort. Lancet 2010; 375: 377–84.

- 86- Brasil. Ministério da Saúde. Relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias CONITEC. Abril 2012. Consultado em julho 2013. Disponível em: www.conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf
- 87- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918– 926. doi:10.1001/jama.2017.11470.
- 88- Abdel-Rahman, O. Validation of the 8th AJCC prognostic staging system for breast cancer in a population-based setting. *Breast Cancer Res Treat* 168, 269–275 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4577-x>.
- 89- Marion Procter, Thomas M. Suter, Evandro de Azambuja, Urania Dafni, Veerle van Dooren, Susanne Muehlbauer, et al. Longer-Term Assessment of Trastuzumab-Related Cardiac Adverse Events in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28:3422-3428.
- 90- H. B. Muss, D. L. Berry, C. Cirrincione, M. Theodoulou, A. Mauer, H. Cohen, A. H. Partridge, L. Norton, C. A. Hudis, E. P. Winer, North American Breast Cancer Intergroup. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 and older: Results of CALGB/CTSU 49907.J *Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 507).
- 91- Jennifer J. Griggs, Pamela B. Mangu, Holly Anderson, Edward P. Balaban, James J. Dignam, William M. Hryniuk, Vicki A. Morrison, T. May Pini, Carolyn D. Runowicz, Gary L. Rosner, Michelle Shayne, Alex Sparreboom, Lara E. Sucheston, and Gary H. Lyman. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. ASCO GUIDELINES.
- 92- BYRD BF Jr, BAYER DS, ROBERTSON JC, STEPHENSON SE Jr. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg* 1962; 155:940.
- 93- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283.
- 94- Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, Meade TL, Meyers MP, Dupont EL, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008; 14:250.
- 95- Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *JAMA* 1994; 271:1905-22
- 96- 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; 26:814.
- 97- Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940.
- 98- Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.

- 99- Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; :96.
- 100- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97:188.
- 101- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778.
- 102- Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24:2019.
- 103- Gary H. Lyman, Armando E. Giuliano, Mark R. Somerfield, Al B. Benson III, Diane C. Bodurka, Harold J. Burstein, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7703.
- 104- Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, Ozbek U, Soran A, Johnson RR, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. Cancer 2010; 116:1431.
- 105- Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003; 79 Suppl 1:S19.
- 106- Walker LG, Eremin JM, Aloysius MM, Vassanasiri W, Walker MB, El-Sheemy M, et al. Effects on quality of life, anti-cancer responses, breast conserving surgery and survival with neoadjuvant docetaxel: a randomised study of sequential weekly versus three-weekly docetaxel following neoadjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in women with primary breast cancer. BMC Cancer 2011; 11:179.
- 107- Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Anticancer Drugs. 2011;22(2):128.
- 108- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011;29(25):3351.
- 109- 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 HER-2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377.

- 110- Bozovic-Spasojevic I, Azim HA Jr, Paesmans M, Suter T, Piccart MJ, de Azambuja E. Neoadjuvant anthracycline and trastuzumab for breast cancer: is concurrent treatment safe? *Lancet Oncol*. 2011;12(3):209.
- 111A- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai YF, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortés J. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 24(9):2278-84, 2013.
- 111B- Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, Starosławska E, HabaRodriguez J, Im S-A, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17(6):791-800, 2016.
- 111C- Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero J-M, Verrill M, Colomer M, Vieira C, Werner TL, Douthwaite H, Bradley D, Waldron-Lynch M, Kiermaier A, Eng-Wong J, Dang C. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study . *Ann Oncol* 29(3): 646–653, 2018.
- 111D- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, Eng-Wong J, Kirk S, Cortés J. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89:27-35.
- 111E. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):115-126.23.
- 112- Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244.
- 113- Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, Mauriac L, Ellis M, Lassus M, Chaudri-Ross HA, Dugan M, Borgs M, Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1527.
- 114- Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone

receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2008;8:62.

- 115- Harry D. Bear, M.D., Ph.D., Gong Tang, Ph.D., Priya Rastogi, M.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., André Robidoux, M.D., James N. Atkins, M.D., et al. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.
- 116- Morrow M, Burstein HJ, Harris JR. Malignant Tumors of the Breast. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology/editors Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. EUA: Wolters Kluwer Health, 2015. p:1117-1165.
- 117- Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term followup of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2197.
- 118- ESMO guidelines; 1. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8: 514-520.
- 119- Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2): 343.
- 120- Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology*. 2005;69(6):471-7. Epub 2006 Jan 12; A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457-465.
- 121- Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18: 2234-44.
- 122- Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1285.
- 123- Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *British Journal of Cancer* (2004) 90, 590–594.
- 124- Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1605.
- 125- Howell A, Robertson JF, Quaresima Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20:3396.
- 126- Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on

- prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3386.
- 127- 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; 26:1664.
 - 128- Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology* 2005; 69:471.
 - 129- Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano ÁG, Lück HJ, Tjan-Heijnen VC, Tanner M, Aapro M. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treatment Reviews* 39(2013)457–465;
 - 130- 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; 26:1664–70;
 - 131- Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605–13.
 - 132- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2- positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529.
 - 133- Piccart M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER-2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Oral
 - 134- Presentation Abstract #LBA1. *Adv Ther.* 2013 Oct;30(10):870-84. European Breast Cancer Conference (EBCC-9), 2014, Glasgow, Scotland.
 - 135- Brasil. Ministério da Saúde Relatório No 91 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias CONITEC. Dezembro 2013. Portaria No. 4 SCTIE/MS, de 29 de janeiro de 2014. Consultado em setembro 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Everolimo- CMamafinal.pdf>.
 - 136- Vassilomanolakis M, Koumakis G, Demiri M, et al. Vinorelbine and cisplatin for metastatic breast cancer: a salvage regimen in patients progressing after docetaxel and anthracycline treatment. *Cancer Invest* 2003; 21(4): 497–504;
 - 137- Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9): 2267–2272;

- 138- Martin M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(3): 219–225;
- 139- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7794–7803;
- 140- Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H, et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35(8): 1194–1201;
- 141- Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1413-1424;
- 142- Ixabepilone in Combination with Capecitabine and as Monotherapy for Treatment of Advanced Breast Cancer Refractory to Previous Chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2008;14:4378-4384.
- 143- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*, Volume 377, 9769, 914 – 923.
- 144- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* (2004) 15 (3): 440-449.
- 145- Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *JCO* August 1, 2009 vol. 27 no. 22 3611-3619.
- 146- Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21:588.
- 147- Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:440.
- 148- Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghera D, Marzo M, Simes J, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- 149- Norris B, Pritchard KI, James K, Myles J, Bennett K, Marlin S, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin

alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000; 18:2385.

- 150- O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline- pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812.
- 151- Muss HB, Case LD, Richards F 2nd, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991;325:1342.
- 152- Cocconi G, Bisagni G, Bacchi M, Buzzi F, Canaletti R, Carpi A, et al. A comparison of continuation versus late intensification followed by discontinuation of chemotherapy in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (G.O.I.R.C.). *Ann Oncol* 1990; 1:36.
- 153- Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144.
- 154- Gregory RK, Powles TJ, Chang JC, Ashley S. A randomised trial of six versus twelve courses of chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Eur J Cancer* 1997; 33:2194.25.
- 155- Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, Colajori E, Tursi JM, Delfino C, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):943-53.
- 156- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355 (26): 2733-43, 2006.
- 157- Balduzzi S, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. The Cochrane Collaboration. Published in The Cochrane Library 2014. Disponibilizada Online em junho 2014.
- 158- Zhu ZL et al. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12):7111-7116.
- 159- Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al.: Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26 (34): 5544-52, 2008.
- 160- Guan Z1, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, Lorvidhaya V, Jiang Z, Yang J, Makhson A, Leung WL, Russo MW, Newstat B, Wang L, Chen G, Oliva C, Gomez H. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1947-53
- 161- Blackwell KL1, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2585-92.

- 162- Engel T, Botrel A, Paladini L, Clark OAC. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis.
- 163- Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan M, Oyee J, Blundell M, Davis H, Armstrong A, Thorp N. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2011;15(42):1-93, iii-iv.
- 164- Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461-71).
- 165A- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(8):724-34. 165A. De Placido S, Giuliano M, Schettini F, Von Arx C, Buono G, Riccardi F, Cianniello D, Caputo R, Puglisi F, Bonotto M, Fabi A, Bilancia D, Ciccarese M, Lorusso V, Michelotti A, Bruzzese D, Veneziani BM, Locci M, De Laurentiis M, Arpino G. Human epidermal growth factor receptor 2 dual blockade with trastuzumab and pertuzumab in real life: Italian clinical practice versus the CLEOPATRA trial results. *Breast.* 2018; 38:86-91.
- 165B- Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz ACS, Lang I, Tomasello G, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol* (2017) 35(26):3030–8.
- 166- Verma S, Miles D, Gianni L, et al.: Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367 (19): 1783-91, 2012.
- 167- Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:689-99, 2014
- 168- Kümler I1, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2014 Mar;40(2):259-70.
- 169- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:2666.
- 170- Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simeone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082
- 171- Institute NC. Common Toxicity Criteria Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0). [cited: 10/10/2012]; Available from: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>

- 172- Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009 Jan;14(1):1-11. Epub 2009 Jan 21.
- 173- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia – SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais. Brasília: MS/SAS/DRAC/CGSI. Setembro de 2015. 21ª ed. 135p. Disponível em http://sia.datasus.gov.br/documentos/listar_ftp_apac.php 26
- 174- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738 *Journal of Clinical Oncology* - published online before print May 30, 2018.
- 175- DeVita, Jr, VT, Lawrence TS, Rosenberg AS. DeVita, Hellman, and Rosenberg' Cancer Principles & Practice of Oncology. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. 2390p.
- 176- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast. Version 4.2018 – February 8,2019. Disponível em www.nccn.org. Acesso em 26/02/2019.
- 177- Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from a real-world database. *J Clin Oncol* 39:abstr 1047, 2021. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1047 *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 1047-1047.
- 178- GS1-01 Race and clinical outcomes in the RxPONDER Trial (SWOG S1007) *Cancer Res* 83:abstr GS1-10, 2023.