

BMJ Best Practice

Câncer de mama invasivo primário

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: May 12, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	22
Critérios de diagnóstico	23
Tratamento	26
Abordagem passo a passo do tratamento	26
Visão geral do tratamento	38
Opções de tratamento	42
Novidades	71
Acompanhamento	72
Recomendações	72
Complicações	72
Prognóstico	76
Diretrizes	78
Diretrizes de diagnóstico	78
Diretrizes de tratamento	80
Recursos online	82
Nível de evidência	83
Referências	85
Imagens	108
Aviso legal	111

Resumo

- ◇ O câncer de mama é uma malignidade que geralmente é muito influenciada por história familiar, exposição hormonal e fatores de estilo de vida.
- ◇ No exame físico, a paciente geralmente demonstra uma massa firme, que pode estar associada à linfadenopatia axilar, alterações cutâneas e descarga mamilar.
- ◇ Devido ao uso disseminado da mamografia de rastreamento, a paciente assintomática pode ser diagnosticada com câncer de mama depois de serem observadas na mamografia calcificações anormais e/ou distorção estrutural.
- ◇ O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo cirurgiões mamários, oncologistas médicos e rádio-oncologistas.
- ◇ As complicações da terapia são específicas a cada modalidade de tratamento, é importante manter monitoramento cuidadoso e terapia preventiva de eventos adversos (como pré-medicamentos antieméticos na prevenção de náuseas).

Definição

O câncer de mama invasivo primário é uma malignidade que tem origem nas mamas e cavidades linfáticas. Pode ser classificado em 3 estádios, definidos de acordo com a extensão da doença. O termo “invasivo” indica que a malignidade penetrou na membrana basal do duto ou lóbulo da mama e se disseminou para os tecidos adjacentes.

Epidemiologia

O câncer de mama é o tumor maligno mais comum entre as mulheres. No mundo todo, 1 em cada 10 novos casos de câncer diagnosticados por ano é câncer de mama. [5] Nos EUA, ele é responsável por 26% de todos os novos casos de câncer entre as mulheres, com um risco de 12.7% ao longo da vida. [6] As mulheres são 100 vezes mais afetadas que os homens. A taxa de incidência ajustada por idade do câncer de mama em mulheres nos EUA diminuiu em 6.7% em 2003. [7] Houve pouca redução adicional na incidência de câncer de mama em 2004. As tendências nas taxas de incidência na Europa são semelhantes às observadas nos EUA. [5] O motivo para a diminuição da incidência não é totalmente entendido, mas tem sido observado que a diminuição seguiu-se ao primeiro relatório da Iniciativa Saúde da Mulher, que levou a uma redução no uso de reposição hormonal. Na Europa, essa diminuição também seguiu o aumento esperado observado após a introdução do rastreamento de rotina da mama. A incidência anual é significativamente maior para mulheres com 50 anos ou mais (375 a cada 100,000 mulheres) que para mulheres com menos de 50 anos (42.5 a cada 100,000 mulheres). Para mulheres com 35 anos ou menos, as taxas de incidência anual específicas da idade são ligeiramente superior entre as negras que entre as brancas, mas essa tendência é invertida com o aumento da idade, pois as mulheres brancas têm uma incidência muito maior em todas as idades mais avançadas. Nos EUA, a mortalidade por câncer de mama caiu em uma taxa média de 2.3% ao ano entre 1990 e 2002, refletindo detecção e tratamento precoces. No entanto, as taxas de morte entre as mulheres negras continuam sendo 37% mais altas que entre as mulheres brancas, apesar das taxas de incidência mais baixas. Mesmo assim, nos EUA, aproximadamente 70% das mulheres com 40 anos ou mais relatam ter feito uma mamografia nos últimos 2 anos; as taxas variam por raça/etnia e são notavelmente mais baixas entre as mulheres com grau de escolaridade menor, entre as que não possuem convênio médico e entre as imigrantes recentes.

Etiologia

A etiologia de todos os cânceres de mama invasivos é desconhecida. No entanto, 2 grupos de fatores etiológicos têm sido sugeridos:

- Fatores genéticos: a incidência estimada cumulativa ao longo da vida de câncer de mama e câncer de ovário nos portadores da mutação no BRCA é 87% e 44%, respectivamente. [8] No entanto, essas mutações afetam <0.1% da população geral, com penetrância variável. [9]
- Fatores hormonais: estudos com roedores inicialmente demonstraram a função do estrogênio na estimulação de tumores mamários. [10] Esses achados foram apoiados por estudos clínicos prospectivos em humanos que demonstraram a correlação entre níveis maiores de hormônios sexuais endógenos e uma elevação significativa no risco de câncer de mama. [11]

Fisiopatologia

As células malignas da mama resultam de uma cascata de eventos genéticos que envolvem a expressão não controlada de fatores de crescimento endógenos e vias de sinalização.[2] Entre eles estão a família de hormônios esteroides, especialmente os estrogênios, a família ErbB, a família myc, as vias de sinalização PI3K/AKT, NFkappaB, PDGFR, Src e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). A diversidade de vias associadas à patogênese do câncer de mama tem levado a inovações na terapia direcionada para essa doença. Além disso, a maioria das células malignas mantém sua expressão de receptores hormonais de esteroides e a dependência hormonal subsequente, permitindo o uso da manipulação hormonal como um mecanismo para tratar o câncer de mama. Mais ainda, a perda de genes supressores de tumor, como o gene humano TP53, BRCA1, BRCA2 e RB1, tem sido associada a síndromes familiares como a síndrome de Li-Fraumeni.[12] [13] [14] O reconhecimento da perda desses genes supressores tem levado a novas estratégias de terapia gênica com o objetivo de superar esse fenótipo maligno.

Classificação

Classificação histológica dos tumores da mama segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)

A OMS classifica as neoplasias mamárias nas seguintes categorias:[1]

- Tumores epiteliais (incluem carcinoma ductal invasivo sem outra especificação, carcinoma lobular invasivo, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma mucinoso e outros tumores com abundância de mucina, tumores neuroendócrinos, carcinomas papilíferos invasivos, carcinomas micropapilíferos invasivos, carcinomas apócrinos e carcinomas metaplásicos)
- Lesões mioepiteliais (incluem mioepiteliase, adenomioepitelioma e mioepitelioma maligno)
- Tumores mesenquimais (incluem hemangiopericitoma, angiossarcoma e leiomiossarcoma)
- Tumores fibroepiteliais (incluem fibroadenoma, tumor filoide e sarcoma estromal periductal de baixo grau)
- Tumores do mamilo (incluem a doença de Paget do mamilo)
- Linfoma maligno (inclui linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt e linfoma folicular)
- Tumores metastáticos
- Tumores da mama masculina (incluem carcinoma invasivo e in situ).

Prevenção primária

Têm sido usados moduladores seletivos do receptor estrogênico (RE), como o tamoxifeno, na prevenção primária de câncer de mama.[50] O uso de tamoxifeno nessa condição foi estudado em vários ensaios clínicos, incluindo o estudo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) P-1, que demonstrou que o tamoxifeno reduziu o risco relativo de câncer de mama invasivo em 43% nas mulheres que tinham maior risco de evoluir para câncer de mama.[51] Outros moduladores do RE, como exemestano e anastrozol, também mostraram benefício na redução do câncer de mama invasivo em mulheres de alto risco.[52] [53]

O tamoxifeno demonstrou beneficiar mulheres que apresentam alto risco de câncer de mama, principalmente aquelas com história familiar ou causa genética que as coloca em um risco aumentado de câncer. Um acompanhamento de dezesseis anos do ensaio clínico International Breast Cancer Intervention-I (IBIS-I) demonstrou um risco 29% menor para o desenvolvimento de câncer de mama entre mulheres randomizadas que recebem 5 anos de tamoxifeno em comparação com as que recebem 5 anos de placebo. O estudo IBIS-I contou com mais de 7000 mulheres na pré e pós-menopausa consideradas em um risco aumentado de câncer de mama com base, predominantemente, em história familiar. Em um acompanhamento mediano de 16 anos, o câncer de mama foi relatado em 7% das mulheres randomizadas para receber tamoxifeno e 9.8% daquelas que receberam placebo. Em uma análise em um subgrupo, reduções no risco de doença positiva para o receptor estrogênico e carcinoma ductal in situ foram as mais distintas; no entanto, o tamoxifeno não reduziu significativamente o risco de câncer de mama negativo para o receptor estrogênico invasivo.[54]

A mastectomia profilática diminui o risco de câncer de mama em >90% em pacientes com alto risco. A ooforectomia profilática para mulheres na faixa etária dos trinta anos diminui o risco de câncer de mama até 60% em pacientes com alto risco.[55] [56]

O National Cancer Institute desenvolveu uma ferramenta de avaliação interativa para estimar o risco de uma mulher de desenvolver câncer de mama invasivo. [National Cancer Institute: breast cancer risk assessment tool]

Rastreamento

Mamografia

Uma revisão da utilidade da mamografia no rastreamento de câncer de mama constatou que, para cada 2000 mulheres que passaram por rastreamento para mamografia, 1 paciente teve sua vida prolongada por esse processo.[91] No entanto, o Canadian National Breast Screening Study randomizou pacientes para rastreamento com exame clínico isolado versus exame clínico combinado com mamografia.[92] No acompanhamento de 13 anos, não houve nenhuma diferença significativa na mortalidade de câncer de mama entre os 2 grupos.

O valor preditivo positivo da mamografia melhora nas populações com uma prevalência maior da doença. Uma metanálise atualizada que examinou a mamografia revelou que o risco relativo de mortalidade por câncer de mama é de 0.86 entre mulheres com 50 a 59 anos de idade, 0.67 entre aquelas com 60 a 69 anos de idade e 0.80 para aquelas com 70 a 74 anos de idade. Para mulheres com 39 a 49 anos de idade, o risco relativo aumenta para 0.88.[93]

O rastreamento mamográfico a cada 2 anos revelou o maior efeito na redução de mortalidade por câncer de mama em mulheres com idade entre 50 e 69 anos; no entanto, a União Europeia, entre outros países, oferece suporte ao rastreamento mamográfico nessa faixa etária. No entanto, não está claro se esse mesmo efeito é observado em mulheres com idade entre 40 e 49 anos.[91]

A American Cancer Society, o American College of Obstetricians and Gynecologists, o American College of Radiology e o National Cancer Institute recomendam que as mulheres com risco intermediário devem começar, ou considerar começar, a fazer mamografias de rastreamento anuais aos 40 anos.[59] [94] [95] [96]

A U.S. Preventive Services Task Force recomenda o rastreamento mamográfico a cada dois anos para mulheres entre 50 a 74 anos de idade.^[93] Mulheres com idade entre 40 a 49 anos podem ser consideradas para a mamografia com base na história familiar, assim como na preferência do paciente, pois a força tarefa determinou que os benefícios do rastreamento superam os danos. Ainda há evidências inadequadas para recomendar ou não o rastreamento mamográfico em mulheres com 75 anos ou mais.

Controvérsias acerca da mamografia de rastreamento continuam a existir. O Swiss Medical Board, uma iniciativa de avaliação de tecnologia da saúde independente sancionada pela Conference of Health Ministers of the Swiss Cantons, pela Swiss Medical Association e pela Swiss Academy of Medical Sciences, concluiu que os benefícios do rastreamento não superam claramente os malefícios. Assim, o painel de especialistas recomenda que nenhum programa de rastreamento mamográfico sistemático seja introduzido e que as informações de rastreamento sistemático devem ser usadas para ajudar as mulheres a fazer escolhas individualmente.^[97]

No Reino Unido, o Breast Screening Programme do National Health Service (NHS) oferece rastreamento mamário de rotina a cada 3 anos para todas as mulheres entre 50 e 70 anos. Na Inglaterra, até o final de 2016, a faixa de idade para rastreamento mamário de rotina será estendida para 47 a 73 anos. [\[NHS Breast Screening \(BSP\) Programme\]](#)

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) também faz as seguintes recomendações para o acompanhamento de mulheres com aumento do risco de câncer de mama:^[14]

- Oferecer acompanhamento mamográfico anual para mulheres
 - Com idade entre 40 e 49 anos e risco moderado de desenvolver câncer de mama
 - Com idade entre 40 e 59 anos e alto risco de desenvolver câncer de mama, mas com uma probabilidade de 30% ou menor de serem portadoras de BRCA ou TP53
 - Com idade entre 40 e 59 anos que não fizeram teste genético, mas têm uma probabilidade maior que 30% de serem portadoras de BRCA.

RNM

A American Cancer Society e o American College of Radiology recomendam RNM para rastreamento anual, realizada como adjuvante à mamografia, em mulheres:^{[63] [98]}

- Com uma mutação do gene BRCA1 ou BRCA2
- Com um parente de primeiro grau com mutação do gene BRCA1 ou BRCA2 e que não foram examinadas
- Com um risco ao longo da vida de 20% a 25% de evoluir para câncer de mama (de acordo com ferramentas de avaliação de risco)
- Que foram submetidas à radioterapia no tórax entre os 10 e 30 anos
- Com síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou parentes de primeiro grau com uma dessas síndromes.

As 3 primeiras circunstâncias basearam-se na evidência de, pelo menos, 6 estudos prospectivos não randomizados que demonstraram a maior sensibilidade da RNM (variando de 71% a 100%, em comparação com 16% a 40% para mamografia) nessas populações de alto risco.^[64] As demais circunstâncias basearam-se na opinião de especialistas. Os autores advertiram sobre os possíveis riscos da RNM, incluindo um número maior de retornos, biópsias desnecessárias e despesas.

No Reino Unido, o NICE também faz as seguintes recomendações para o acompanhamento por RNM de mulheres com aumento do risco de câncer de mama:^[14]

- Oferecer acompanhamento anual por RNM para mulheres

- Com idade entre 30 e 49 anos que não fizeram teste genético, mas que têm uma probabilidade maior que 30% de serem portadoras de BRCA
- Com idade entre 30 e 49 anos, com mutação BRCA1 ou BRCA2 conhecida
- Com idade entre 20 e 49 anos que não fizeram teste genético, mas que têm uma probabilidade maior que 30% de serem portadoras de TP53
- Com idade entre 20 e 49 anos, com mutação TP53 conhecida.

Exame clínico da mama

O National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, dos EUA, constatou que a adição do exame clínico da mama à mamografia causou um aumento na taxa de detecção de câncer, tal que 5% dos casos de câncer foram detectados somente pelo exame clínico da mama inicialmente (a mamografia de rastreamento havia sido negativa, benigna ou provavelmente benigna).^[99] Consequentemente, é recomendado que as pacientes comecem a fazer exames clínicos da mama anualmente a partir dos 20 anos.^[100]

Ultrassonografia

A ultrassonografia como uma modalidade de rastreamento não é recomendada na ausência de achados palpáveis ou anormalidades mamográficas.^{[67] [101] [102]}

Teste genético

Mulheres com uma história familiar de câncer de mama (materno ou paterno) que se enquadram nos critérios a seguir devem ser encaminhadas a um aconselhamento e possivelmente a um teste genético:^{[100] [103]}

- O câncer de mama em qualquer idade, e familiar consanguíneo próximo (≥ 1) com câncer de mama aos ≤ 50 anos de idade, ou familiar consanguíneo próximo (≥ 1) com câncer de ovário epitelial em qualquer idade, ou familiares consanguíneos (≥ 2) com câncer de mama e/ou câncer pancreático em qualquer idade
- ≥ 1 membro familiar do mesmo lado da família com uma combinação de câncer de mama e ≥ 1 das seguintes opções: câncer de pâncreas, câncer de próstata (índice de Gleason ≥ 7), sarcoma, carcinoma adrenocortical, tumores cerebrais, câncer de endométrio, leucemia/linfoma; câncer de tireoide, manifestações dermatológicas da síndrome de Cowden e/ou macrocefalia, pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal; câncer gástrico difuso
- 2 cânceres de mama primários em um único indivíduo
- Câncer de mama triplamente negativo (RE-, RP-, HER2-)
- Câncer de mama com início aos 50 anos ou menos
- Câncer de ovário
- Câncer de mama masculino
- Câncer de mama ou de ovário em um familiar com ascendência judaica asquenaze
- Predisposição genética conhecida de câncer de mama (isto é BRCA1/2, TP53, PTEN, CDH1, STK11 ou outra mutação de gene) dentro da família.

Tomossíntese

A tomossíntese é uma técnica de exame de imagem tridimensional que pode ser realizada simultaneamente com a mamografia digital. Em 2011, a tomossíntese, em combinação com a mamografia digital padrão, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para rastreamento de câncer de mama. A adição de tomossíntese da mama à mamografia de rastreamento está associada a uma diminuição de

15% a 30% dos falso-positivos e um aumento de 30% a 50% da detecção de câncer.[67] [68] [69] [70] A US Preventive Services Task Force, no entanto, determinou que há evidências insuficientes no momento para recomendar ou não a tomossíntese (mamografia digital 3D).[93]

Prevenção secundária

Um estudo de coorte que avalia o risco de fratura vertebral nas mulheres com câncer de mama não metastático demonstrou que a incidência de fratura vertebral foi de cerca de 5 vezes maior que o normal nas mulheres desde o momento do primeiro diagnóstico (razão de chances de 4.7, intervalo de confiança [IC] de 95% 2.3 a 9.9), confirmando a hipótese de que o tratamento de câncer de mama afeta negativamente a saúde dos ossos.[219] Além disso, o uso de terapias endócrinas, como inibidores de aromatase, pode diminuir ainda mais a densidade mineral óssea (DMO). Assim, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) desenvolveu diretrizes sobre a saúde dos ossos para mulheres com câncer de mama.[221] Especificamente, a ASCO recomenda a ingestão adequada de cálcio e vitamina D (ergocalciferol), exercícios com carga e evitar o tabagismo.[221]

Embora novos ensaios clínicos estejam começando a oferecer evidência promissora de profilaxia de osteoporose com terapia de bifosfonato na condição da terapia com inibidor da aromatase, há evidências insuficientes para recomendar a terapia com bifosfonato para todas as pacientes que estão tomando inibidores de aromatase com DMO normal ou na faixa osteopênica.[284] Os riscos (incluindo osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia) e os benefícios da terapia de bifosfonato nessa condição devem ser discutidos entre a paciente e o médico.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher branca de 65 anos vai ao médico para fazer uma mamografia de rastreamento de rotina, que demonstra um grupo de microcalcificações pleomórficas, localizadas no quadrante superior externo da mama esquerda. A mamografia do ano anterior não mostrava nenhuma anormalidade; a paciente sempre se submete a mamografias anuais porque sua mãe foi diagnosticada com câncer de mama aos 50 anos.

Caso clínico #2

Uma mulher branca de 68 anos vai ao médico com uma história de 3 meses de um nódulo indolor no quadrante superior externo da mama. Durante o exame clínico, o médico observa que, em associação com massa dura de 2 cm localizada no quadrante superior externo da mama, a paciente também tem 3 linfonodos axilares ipsilaterais aumentados.

Outras apresentações

O câncer de mama inflamatório é diagnosticado clinicamente pelo início rápido (dias a semanas) de vermelhidão, ardor, sensibilidade e pele em casca de laranja na mama envolvida, geralmente com ausência de uma massa mamária dominante.[2] Embora esses achados também possam ser encontrados em pacientes com mastite, o câncer de mama inflamatório pode ser diferenciado da mastite pela ausência de febre, leucocitose e resposta aos antibióticos. Classicamente, a biópsia da área afetada no câncer de mama inflamatório demonstra invasão linfática dérmica pelas células tumorais.[3] Infelizmente, a maioria das pacientes com câncer de mama inflamatório tem envolvimento linfático na manifestação e cerca de um terço dessas pacientes tem metástases à distância. A doença de Paget da mama é caracterizada pelo desenvolvimento de uma lesão eczematosa que envolve o mamilo da mama, que gradualmente se transforma em úlcera se não for tratada.[4] A biópsia do local revela células de adenocarcinoma maligno intraepiteliais na epiderme do mamilo.

[Fig-1]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O câncer de mama geralmente se manifesta como uma massa mamária indolor, especialmente quando descoberto nos estádios iniciais. Os aspectos principais que corroboram o diagnóstico incluem:

- Aumento do tamanho da massa (a doença fibrocística pode oscilar de tamanho com o ciclo menstrual, mas o câncer de mama aumenta progressivamente de tamanho independentemente do ciclo menstrual)
- Espessamento ou descoloração da pele (mais provavelmente associado ao câncer de mama localmente avançado ou inflamatório)
- Linfadenopatia axilar
- Retração ou descamação do mamilo (pode estar relacionada à doença de Paget da mama)

[Fig-1]

[Fig-2]

- Descarga mamilar.

Embora os achados físicos sejam um fator importante no diagnóstico, muitos cânceres de mama são diagnosticados com base em anormalidades mamográficas (como microcalcificações lineares ou pleomórficas), na ausência de uma massa palpável.[57]

Exame físico

A paciente deve primeiro ser examinada sentada para verificar se há mudanças na cor, no contorno e na ondulação da pele ou se há assimetria. A axila também é avaliada relaxando e aduzindo o braço. As cavidades linfáticas supraclavicular e infraclavicular também devem ser avaliadas para determinar a extensão da doença linfática.

No entanto, a avaliação clínica do status linfonodal geralmente é imprecisa: um estudo realizado pelo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) encontrou evidência histológica de metástases linfáticas no exame patológico em 38% de um grupo de pacientes com câncer de mama cujo exame clínico tinha sido considerado com linfonodos negativos.[58] Por outro lado, nenhuma evidência de doença linfonodal foi encontrada posteriormente no exame patológico em 25% das pacientes diagnosticadas clinicamente com metástases linfáticas.

A paciente é examinada em posição supina, com o braço levantado de modo que a mão fique atrás da cabeça e o tecido mamário se distribua na parede torácica, facilitando a palpação de toda a mama e das regiões linfáticas. O tecido e a parte sob o mamilo devem ser apalpados.

O exame físico das mamas e das cavidades linfáticas deve seguir um padrão metódico para evitar a omissão de alguma região.

Exames por imagem

A modalidade de imagem recomendada para o rastreamento inicial e o diagnóstico de câncer de mama é a mamografia, que é custo-efetiva, pode ser interpretada com precisão por mastologistas experientes e tem sensibilidade e especificidade adequadas.[59] [60] O padrão em muitos países europeus é usar a dupla leitura, ou seja, a mamografia é analisada por 2 pessoas. A dupla leitura pode aumentar a taxa de detecção de câncer e reduzir o número de interpretações falso-positivas. Uma tentativa de eliminar a necessidade de 2 revisores tem levado à avaliação da detecção auxiliada por computador na leitura de mamografias digitalizadas. As evidências sugerem que isso possa ser uma alternativa para a dupla leitura e melhorar a taxa de detecção nas mamografias de rastreamento lidas por uma única pessoa.[61] A ultrassonografia tem demonstrado utilidade como adjuvante da mamografia devido à especificidade (diferenciando cistos de massas sólidas), avaliando massas mamárias que não são avaliadas suficientemente pela mamografia e monitorando a resposta do tumor durante a quimioterapia neoadjuvante.[60] [62]

Por comparação, a ressonância nuclear magnética (RNM) da mama é mais sensível que a mamografia, mas tem especificidade limitada. Consequentemente, a RNM da mama só é recomendada em pacientes com alto risco, com ≥ 1 das seguintes características:[14] [63] [64] [65]

- Mutação do BRCA1 ou BRCA2
- Parente de primeiro grau com mutação do BRCA1 ou BRCA2
- Um risco calculado de câncer de mama ao longo da vida $>20\%$
- História de radiação no tórax entre 10 e 30 anos

- História de algumas síndromes genéticas (síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba) ou história dessas síndromes em um parente de primeiro grau
- Mutação TP53 conhecida.

Apesar da maior sensibilidade, a RNM não diminuiu as taxas de reoperação quando adicionada à investigação de mulheres com câncer de mama primário submetidas a excisão local ampla.[66]

A tomossíntese é uma técnica de exame de imagem tridimensional que pode ser realizada simultaneamente com a mamografia digital. Em 2011, a tomossíntese, em combinação com a mamografia digital padrão, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para rastreamento de câncer de mama. A adição de tomossíntese da mama à mamografia de rastreamento está associada a uma diminuição de 15% a 30% dos falso-positivos e um aumento de 30% a 50% da detecção de câncer.[67] [68] [69] [70] Estudos adicionais são necessários para estabelecer o papel dessa nova técnica no rastreamento do câncer de mama.

A investigação metastática para pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama é variável e geralmente direcionada pelos sintomas. Para mulheres com doença avançada (T3 N1, IIIA), outras modalidades de imagem podem ser consideradas, como cintilografia óssea com radionuclídeos e tomografia computadorizada (TC) do abdome ± pelve, além de imagens do tórax. A função da varredura por tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico e no estadiamento inicial de câncer de mama continua sendo incerta. O estadiamento sistêmico de rotina não é indicado para câncer de mama precoce na ausência de sintomas.[71]

Biópsia

Quando realizada por médicos experientes, a aspiração com agulha fina (AAF) tem sensibilidade e especificidade de 98% e 97%, respectivamente.[72] No entanto, esses números diminuem notavelmente nas mãos de médicos menos experientes. A AAF é útil na obtenção de um rápido diagnóstico de malignidade e pode ser o único exame necessário para o diagnóstico quando já existem planos para cirurgia imediata. No entanto, uma punção por agulha grossa (core biopsy) geralmente é o método preferido de diagnóstico de malignidades de mama, pois ela permite diferenciar a doença pré-invasiva e invasiva, tem menos probabilidade de estar associada à amostragem inadequada e permite avaliar o quadro de receptor.

Quando o diagnóstico de câncer invasivo é feito, deve ser realizada a determinação do quadro do receptor estrogênico (RE), do receptor de progesterona (RP) e tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).[73] [74]

O quadro de RE e RP é avaliado com o uso de coloração imuno-histoquímica. As recomendações da American Society of Clinical Oncology e do College of American Pathologists são que os ensaios de RE e RP deverão ser considerados positivos se houver pelo menos 1% do núcleo do tumor positivo na amostra.[73]

A coloração imuno-histoquímica para detectar proteína, em combinação com hibridização in situ fluorescente (FISH) para detectar amplificação do gene, deve ser usada para teste de HER2.[74]

Uma amostra de tumor, no mínimo, deve ser testada em todos os pacientes com câncer de mama (estádio inicial ou doença metastática) para a expressão da proteína HER2 (ensaio da coloração imuno-histoquímica) ou expressão gênica da HER2 (ensaio da hibridização in situ) com o uso de um teste de HER2 validado, e a hibridização in situ deve ser usada para confirmar os resultados da coloração imuno-

histoquímica. Os escores da coloração imuno-histoquímica variam de 0 a + 3, conforme determinado pela intensidade da coloração e a porcentagem (>10%) de células tumorais positivas contíguas e homogêneas. Com a hibridização in situ, as abordagens com sonda única (medindo um número médio de cópias/célula do gene HER2) ou com sonda dupla (que mede a proporção HER2/CEP17) são usadas para determinar a positividade.[74] Tumores com um número médio de cópias/célula do gene HER2 de ≥ 6.0 são considerados HER2-positivos, independentemente da proporção HER2/CEP17 (o que difere das recomendações prévias). Se o número médio da cópia de HER2 for < 6.0 sinais/célula, os tumores serão considerados HER2-positivos quando a proporção HER2/CEP17 for ≥ 2.0 .

Com essa abordagem, e supondo que não haja discordância histopatológica aparente observada pelo patologista, um tumor é considerado:

- HER2-positivo se a amostra do tumor for (a) coloração imuno-histoquímica 3+ positiva ou (b) positiva para hibridização in situ usando uma hibridização in situ por sonda única ou por sonda dupla
- HER2-negativo se um único teste (ou todos os testes) realizado em um espécime de tumor mostrar (a) coloração imuno-histoquímica 1+ negativa ou coloração imuno-histoquímica 0 negativa ou (b) hibridização in situ negativa usando hibridização in situ por sonda única ou por sonda dupla.[74]

Ensaios da expressão gênica (por exemplo, Oncotype DX®) podem ser usados por médicos para orientar decisões sobre quimioterapia adjuvante.[75] [76] [77] [78] O ensaio Oncotype DX® é um ensaio multigênico baseado na reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa que avalia a expressão de 21 genes selecionados de modo prospectivo nas lâminas do tumor envolvido em parafina da paciente.[79] Com base nessa expressão, um escore de recorrência baixo, intermediário ou alto pode ser calculado. O escore de recorrência pode ser usado para determinar o benefício relativo de se adicionar quimioterapia à terapia hormonal em pacientes com câncer de mama de estágio inicial positivo para receptor de hormônio.[75] [76] [77] Geralmente, o uso desse teste é limitado a pacientes com linfonodos negativos.

O Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) demonstrou que o escore de recorrência de 21 genes pode selecionar uma coorte de pacientes que têm uma chance de 99% de sobrevida de 5 anos sem metástase à distância e que podem ser tratadas com terapia endócrina adjuvante isolada.[80] Estão pendentes os resultados de pacientes com risco intermediário (identificadas pelo ensaio de recorrência de 21 genes) designadas aleatoriamente para receber quimioterapia associada a terapia endócrina ou terapia endócrina isolada.

O ensaio de 70 genes MammaPrint® é incapaz de identificar um grupo de pacientes com câncer de mama precoce para as quais a quimioterapia é desnecessária ou inefetiva.[78]

Fatores de risco

Fortes

idade mais avançada

- A probabilidade de câncer de mama aumenta notavelmente com o aumento da idade durante os primeiros 60 anos de vida.

- Nas pacientes diagnosticadas com câncer de mama entre 2000 e 2004 que aparecem no registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), aproximadamente 0% foi diagnosticada com menos de 20 anos, 2% entre 20 e 34 anos, 11% entre 35 e 44 anos, 22% entre 45 e 54 anos, 23% entre 55 e 64 anos, 20% entre 65 e 74 anos, 17% entre 75 e 84 anos e 5% ≥ 85 anos.
- A idade mediana no diagnóstico de câncer de mama foi de 61 anos.[15]

sexo feminino

- A incidência ajustada à idade de câncer de mama é 100 vezes maior nas mulheres norte-americanas que nos homens norte-americanos.[6]

origem étnica

- Os dados da American Cancer Society indicam que a incidência de câncer de mama é maior entre as pessoas brancas (133 a cada 100,000), seguidas por pessoas negras (118 a cada 100,000), asiáticos americanos e latino-americanos (89 a cada 100,000) e nativos americanos (70 a cada 100,000).[16]
- A mortalidade em mulheres negras é muito maior que em mulheres brancas. Isso pode estar relacionado a um estágio mais avançado no diagnóstico inicial, disparidades no acesso a cuidados médicos e tratamentos, grau mais alto do tumor e maior incidência de tumores negativos para o receptor estrogênico em pacientes negras.[17]
- Na população judaica Ashkenazi, a frequência das mutações do BRCA1 e BRCA2 ultrapassa 2% e está associada a aumento do risco de câncer de mama, de ovário e de próstata.[18]

classe socioeconômica alta

- O câncer de mama é diagnosticado com mais frequência em pacientes que pertencem a uma classe socioeconômica mais alta e possuem um grau de escolaridade mais alto.[19] Essa relação pode ser explicada por diferenças em estilo de vida, como idade ao ter o primeiro filho e uso de hormônio exógeno, que pode aumentar o risco de câncer de mama nessa população.

história familiar positiva/predisposição genética

- Aproximadamente um terço das mulheres com câncer de mama tem ≥ 1 parente com câncer de mama. A razão de risco para câncer de mama aumenta quanto maior for o número de parentes afetados. As razões de risco são 1.8, 2.93 e 3.9 para mulheres com 1, 2 e ≥ 3 parentes de primeiro grau afetados, respectivamente.[20]
- Os tumores de mama relacionados ao BRCA1 ocorrem em uma idade precoce, têm maior probabilidade de serem negativos para o receptor estrogênico e negativos para o receptor de progesterona e demonstram uma maior contagem mitótica.[12] [21] [22]
- Os tumores de mama relacionados ao BRCA2 tinham um índice maior para formação de túbulos (menos túbulos) e contagens mitóticas mais baixas. As mutações do BRCA2 estão associadas ao câncer de mama e de ovário de início precoce, ao câncer de mama masculino, ao câncer de próstata e ao câncer de pâncreas.[13] [23]

exposição ao estrogênio endógeno

- O risco de câncer de mama diminui com a idade avançada da menarca e a idade mais jovem da menopausa. Os resultados correspondem a um aumento médio no risco de câncer de mama de 4.0% para cada ano de diminuição na idade na menarca e um aumento no risco de 3.6% para cada ano de aumento na idade na menopausa.[24] Esses fatores de risco têm um efeito mais forte na incidência dos cânceres de mama positivos para o receptor estrogênico que nas malignidades mamárias negativas para o receptor estrogênico.[25]

- As mulheres que têm sua primeira gestação a termo antes dos 18 anos têm um terço do risco de câncer de mama das pacientes que engravidam pela primeira vez depois dos 35 anos.[26]

exposição ao estrogênio exógeno/progestina

- O estudo da Iniciativa Saúde da Mulher de 2002 foi interrompido logo depois de relatar que as mulheres randomizadas para o grupo que continha estrogênio associado a progestina tiveram um risco 26% maior de câncer de mama, um risco 29% maior de doença coronariana, um risco 41% maior de acidente vascular cerebral (AVC) e um risco 213% maior de embolia pulmonar depois de uma média de 5.2 anos de acompanhamento em comparação com o placebo.
- Com base na literatura disponível sobre o uso de hormônios sexuais exógenos, a U.S. Preventive Services Task Force concluiu que os efeitos nocivos da combinação de estrogênio e progestina provavelmente são maiores que os benefícios da prevenção de doença crônica na maioria das mulheres.[27]

consumo elevado de bebidas alcoólicas

- Estudos epidemiológicos têm demonstrado consistentemente que o consumo de bebidas alcoólicas aumenta o risco de câncer de mama. Níveis moderados de ingestão de álcool estão associados a um aumento do risco de câncer de mama e esse risco se intensifica com níveis maiores de consumo de bebidas alcoólicas.[36] [37] [38]
- O tipo de bebida alcoólica consumido não parece exercer uma diferença significativa no grau de associação. O efeito do consumo de bebidas alcoólicas pode ser mediado pelo aumento dos níveis de estrogênio. As mulheres menopausadas que consomem altos níveis de bebidas alcoólicas demonstram uma incidência maior de cânceres de mama positivos para o receptor estrogênico.[39] Outros estudos têm indicado que o ácido fólico pode reduzir o efeito das bebidas alcoólicas no risco de câncer de mama.[40]

exposição à radiação

- As sobreviventes da bomba atômica e as pacientes que receberam radioterapia com a técnica de manto têm um aumento do risco de câncer de mama.[41] [42] As mamas de adolescentes e adultas jovens parecem ser mais suscetíveis, mas o risco de câncer de mama ainda pode ser elevado em mulheres expostas com até 45 anos de idade.[43]
- A radiação terapêutica para tratar câncer de mama primário também pode aumentar o risco de desenvolver um câncer de mama contralateral >5 anos depois do tratamento.[44] Exames fluoroscópicos repetidos, como os utilizados para monitorar a tuberculose (TB) antigamente, também aumentam o risco de câncer de mama. No entanto, procedimentos radiológicos em diagnósticos comuns (como mamografias e tomografias computadorizadas [TC]) estão associados a um efeito insignificante sobre o risco de câncer de mama.

doença mamária benigna

- Estudos de mulheres com doença mamária benigna têm demonstrado que, em comparação com mulheres que nunca fizeram uma biópsia da mama, as mulheres com doença mamária benigna sem hiperplasia tinham uma razão de chances de 1.5 de desenvolver câncer de mama; a razão de chances aumentava para 1.8 em pacientes com hiperplasia sem atipia. As mulheres com hiperplasia e atipia tinham uma razão de chances de 2.6 a 4.3 de câncer de mama.[46] [47]

aumento da densidade da mama

- Um estudo de controle de caso envolvendo 1112 pares de pacientes constatou que, em comparação com mulheres com uma densidade mamográfica <10%, as mulheres com densidade mamográfica $\geq 75\%$ tinham uma razão de chances de 4.7 de desenvolver câncer de mama.[48]
- Esse risco elevado permaneceu por, pelo menos, 8 anos depois da participação no estudo e a diferença foi mais notável nas mulheres mais jovens. Em um estudo longitudinal de densidade mamográfica, um aumento na densidade em 3 anos estava associado a um aumento no risco de câncer de mama.[49]

Fracos

atividade física reduzida

- A relação entre a atividade física e o risco de câncer de mama parece complexa. Em mulheres na pré-menopausa, alguns estudos têm demonstrado que a atividade física regular reduz o risco de início precoce de câncer de mama, enquanto outros têm mostrado que o exercício não tem nenhum efeito sobre a incidência de câncer de mama.[28] [29] [30]
- Por outro lado, a atividade física tem demonstrado um efeito positivo mais consistente sobre o risco de câncer de mama nas mulheres menopausadas.[31] [32] A capacidade do exercício físico em reduzir os níveis de estrogênio endógeno tem sido postulada como o mecanismo que está por trás desse efeito.

má alimentação

- Os estudos têm mostrado que a modificação da dieta tem gerado resultados inconsistentes sobre o risco de câncer de mama. Alguns estudos, como o NIH-AARP Diet and Health Study, têm demonstrado que as pacientes que estão no quintil mais alto de ingestão de gordura animal têm um aumento do risco de desenvolver câncer de mama.[33] [34]
- Por outro lado, na Iniciativa Saúde da Mulher, 1 (de 3) intervenções tinha o objetivo de reduzir a ingestão de gordura para 20% de toda a ingestão calórica e, ao mesmo tempo, aumentar a ingestão de frutas e vegetais.[35] Depois de uma média de 8.1 anos de acompanhamento, o ensaio clínico constatou que a redução da gordura alimentar e a melhora no consumo de vegetais/frutas não tiveram um efeito estatisticamente significativo sobre o risco de câncer de mama entre as mulheres menopausadas (razão de riscos 0.9, intervalo de confiança [IC] de 95% 0.83 a 1). No entanto, esse estudo tem sido criticado porque as mulheres no grupo de intervenção diminuíram a ingestão de gordura apenas modestamente, para 29%, em vez de para o objetivo do estudo, de 20%.

tabagismo

- Os estudos que avaliam o efeito do tabagismo sobre o risco de câncer de mama têm apresentado resultados controversos. Por exemplo, um estudo com 318 pacientes na pré-menopausa demonstrou que o risco de câncer de mama aumentou nas pacientes que tiveram filhos que começaram a fumar nos 5 anos depois da menarca e nas mulheres nulíparas que fumavam ≥ 20 cigarros por dia.[45]
- O mesmo estudo constatou que as mulheres menopausadas que ganharam peso e começaram a fumar depois da primeira gestação a termo tinham um risco significativamente menor de câncer de mama.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem aumento da idade, etnia branca ou negra (em comparação com latino-americanos e nativos americanos), classe socioeconômica alta, história familiar positiva, exposição prolongada a estrogênio/progestina, consumo elevado de bebidas alcoólicas, história de exposição à radiação, doença mamária benigna existente e aumento da densidade da mama.

massa mamária (incomum)

- O médico deve determinar se a massa mamária é sensível, se existem alterações no tamanho ou na aparência da massa e se as características da massa são afetadas pelo ciclo menstrual. É bom lembrar que uma pequena porcentagem dos cânceres de mama não se manifesta com uma nova massa mamária; entre as mulheres diagnosticadas com linfadenopatia axilar, o câncer de mama oculto é encontrado em aproximadamente 0.3%.^[81]

[Fig-2]

descarga mamilar (incomum)

- Pode ser aquosa, serosa, leitosa ou sanguinolenta. Embora a secreção sanguinolenta seja classicamente mais associada a uma neoplasia, ela também pode estar relacionada a um papiloma intraductal. A relação entre descarga mamilar e malignidade parece ser afetada pela idade. Entre as mulheres com descarga mamilar, o câncer estava presente em 3%, 10% e 32% daquelas com menos de 40 anos, entre 40 e 60 anos e com mais de 60 anos, respectivamente.^[82]

linfadenopatia axilar (incomum)

- A probabilidade de envolvimento axilar aumenta proporcionalmente ao tamanho do tumor.^[83] No entanto, um estudo de um grupo de pacientes com tumores de mama com <1 cm de tamanho encontrou envolvimento axilar em 25% das pacientes. O envolvimento linfático axilar continua sendo o fator prognóstico mais reproduzível para câncer de mama invasivo primário.

Outros fatores de diagnóstico

alterações cutâneas (incomum)

- No geral, a pele está envolvida em 20% de todos os casos de câncer de mama.^[84] No entanto, alterações cutâneas, como pele em casca de laranja (ondulação da pele), eritema e ulceração, estão sempre associadas ao câncer de mama localmente avançado ou inflamatório.

[Fig-1]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
mamografia <ul style="list-style-type: none"> A mamografia deve ser o exame de rastreamento inicial para pacientes assintomáticas (com >40 anos de idade) e para pacientes adultas sintomáticas.[59] [60] A sensibilidade e a especificidade desse exame são 86.6% e 96.8%, respectivamente.[85] Se a mamografia não revelar nenhuma anormalidade em pacientes que têm uma massa mamária detectada clinicamente, deverão ser obtidas imagens adicionais (ultrassonografia e/ou ressonância nuclear magnética [RNM]) para análise mais profunda. 	os achados indicativos de neoplasia maligna incluem: uma massa espiculada irregular, microcalcificações agrupadas e calcificações de ramificação linear

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
ultrassonografia das mamas <ul style="list-style-type: none"> Em um estudo de pacientes submetidas a mamografia e ultrassonografia para diagnosticar lesões mamárias, a sensibilidade e a especificidade da mamografia isolada foram 78.9% e 82.7%, respectivamente.[86] A sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia isolada foram 88.9% e 77.9%, respectivamente. A combinação das duas modalidades de imagem levou a uma sensibilidade de 94.2% e especificidade de 67.9%, respectivamente. 	os achados indicativos de neoplasia maligna incluem: uma massa hipoecoica, uma massa irregular com calcificações internas e linfonodos axilares aumentados
RNM da mama <ul style="list-style-type: none"> A sensibilidade é de 88% a 91%. A especificidade é de aproximadamente 67%. [87] A American Cancer Society e o American College of Radiology publicaram recomendações para rastreamento por RNM (em associação com as mamografias) para mulheres que satisfazem pelo menos uma das seguintes condições: possuem uma mutação conhecida do BRCA1 ou BRCA2; têm um parente de primeiro grau (pai, irmão, filho) com uma mutação BRCA1 ou BRCA2 (mesmo se eles ainda não tiverem sido examinados); têm um risco de câncer de mama ao longo da vida de 20% a 25% ou mais (com base em uma ferramenta de avaliação de risco aceita que observa a história familiar e outros fatores); se submeteram a radiação no tórax entre 10 e 30 anos; foram diagnosticadas com síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden ou síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou podem ter um desses sintomas com base na história de um parente de primeiro grau.[63] [64] [65] O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido também recomenda o rastreamento em mulheres com mutações TP53 conhecidas.[14] 	os achados indicativos de neoplasia maligna incluem: uma área heterogênea acentuada e distorção estrutural significativa

Exame	Resultado
<p>biópsia</p> <ul style="list-style-type: none"> Quando realizada por médicos experientes, a aspiração com agulha fina (AAF) tem sensibilidade e especificidade de 98% e 97%, respectivamente.^[72] No entanto, esses números diminuem notavelmente nas mãos de médicos menos experientes. A AAF é útil na obtenção de um rápido diagnóstico de malignidade. No entanto, a biópsia central geralmente é de preferência, pois diferencia efetivamente entre doença pré-invasiva e invasiva, tem menor probabilidade de estar associada à coleta de amostra inadequada e permite avaliar a condição do receptor.^[Fig-3] 	<p>carcinoma ductal invasivo (responsável por quase 80% de todos os cânceres de mama): cordões de células tumorais entre formação glandular associada, que induzem variados graus de resposta fibrótica; carcinoma lobular invasivo: pequenas células tumorais que invadem a membrana basal dos lóbulos e formam uma "fila indiana" entre os feixes de colágeno, tipicamente aparecem como células tumorais bem diferenciadas que exibem formação de túbulos; carcinoma medular: borda bem delineada ao redor de células tumorais de alto grau e um infiltrado linfocitário proeminente; carcinoma mucinoso: cordões de células epiteliais que estão dispersas em uma matriz mucinosa; carcinoma metaplásico: borda bem definida e mistura de elementos pouco diferenciados ductais, mesenquimais e outros epiteliais (como os escamosos)</p>
<p>perfil de receptores hormonais</p> <ul style="list-style-type: none"> A determinação do quadro do receptor estrogênico (RE) e do receptor de progesterona (RP) deve ser realizada.^[73] O quadro de RE e RP é avaliado com o uso de coloração imuno-histoquímica. As recomendações da American Society of Clinical Oncology e do College of American Pathologists são que os ensaios de RE e RP deverão ser considerados positivos se houver pelo menos 1% do núcleo do tumor positivo na amostra.^[73] 	<p>positivos ou negativos</p>

Exame	Resultado
<p>perfil do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A coloração imuno-histoquímica para detectar proteína, em combinação com hibridização in situ fluorescente para detectar amplificação do gene, deve ser usada para teste de HER2.[74] • Uma amostra de tumor, no mínimo, deve ser testada em todos os pacientes com câncer de mama (estádio inicial ou doença metastática) para a expressão da proteína HER2 (ensaio da coloração imuno-histoquímica) ou expressão gênica da HER2 (ensaio da hibridização in situ) com o uso de um teste de HER2 validado, e a hibridização in situ deve ser usada para confirmar os resultados da coloração imuno-histoquímica.[74] • Os escores da coloração imuno-histoquímica variam de 0 a + 3, conforme determinado pela intensidade da coloração e a porcentagem (>10%) de células tumorais positivas contíguas e homogêneas.[74] • Com a hibridização in situ, as abordagens com sonda única (medindo um número médio de cópias/célula do gene HER2) ou com sonda dupla (que mede a proporção HER2/CEP17) são usadas para determinar a positividade.[74] • Tumores com um número médio de cópias/célula do gene HER2 de ≥ 6.0 são considerados HER2-positivos, independentemente da proporção HER2/CEP17 (o que difere das recomendações prévias). Se o número médio da cópia de HER2 for < 6.0 sinais/célula, os tumores serão considerados HER2-positivos quando a proporção HER2/CEP17 for ≥ 2.0. [74] • Supondo que não haja discordância histopatológica aparente observada pelo patologista, um tumor é considerado: • HER2-positivo se a amostra do tumor for (a) coloração imuno-histoquímica 3+ positiva ou (b) positiva para hibridização in situ usando uma hibridização in situ por sonda única ou por sonda dupla • HER2-negativo se um único teste (ou todos os testes) realizado em um espécime de tumor mostrar (a) coloração imuno-histoquímica 1+ negativa ou coloração imuno-histoquímica 0 negativa ou (b) hibridização in situ negativa usando hibridização in situ por sonda única ou por sonda dupla.[74] 	positivos ou negativos

Novos exames

Exame	Resultado
ensaios da expressão gênica <ul style="list-style-type: none"> • Ensaios da expressão gênica (por exemplo, Oncotype DX®) podem ser usados por médicos para orientar decisões sobre quimioterapia adjuvante.[75] [76] [77] [78] O ensaio Oncotype DX® é um ensaio multigênico baseado na reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa que avalia a expressão de 21 genes selecionados de modo prospectivo nas lâminas do tumor envolvido em parafina da paciente.[79] Com base nessa expressão, um escore de recorrência baixo, intermediário ou alto pode ser calculado. O escore de recorrência pode ser usado para determinar o benefício relativo de se adicionar quimioterapia à terapia hormonal em pacientes com câncer de mama de estágio inicial positivo para receptor de hormônio.[75] [76] [77] Geralmente, o uso desse teste é limitado a pacientes com linfonodos negativos. • O Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) demonstrou que o escore de recorrência de 21 genes pode selecionar uma coorte de pacientes que têm uma chance de 99% de sobrevida de 5 anos sem metástase à distância e que podem ser tratadas com terapia endócrina adjuvante isolada.[80] Estão pendentes os resultados de pacientes com risco intermediário (identificadas pelo ensaio de recorrência de 21 genes) designadas aleatoriamente para receber quimioterapia associada a terapia endócrina ou terapia endócrina isolada. • O ensaio de 70 genes MammaPrint® é incapaz de identificar um grupo de pacientes com câncer de mama precoce para as quais a quimioterapia é desnecessária ou inefetiva.[78] 	perfil genômico variável e escore de risco de recorrência
tomossíntese <ul style="list-style-type: none"> • Uma técnica de exame de imagem tridimensional que pode ser realizada simultaneamente com a mamografia digital. • Em 2011, a tomossíntese, em combinação com a mamografia digital padrão, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para rastreamento de câncer de mama. A adição de tomossíntese da mama à mamografia de rastreamento está associada a uma diminuição de 15% a 30% dos falso-positivos e um aumento de 30% a 50% da detecção de câncer.[67] [68] [69] [70] • Estudos adicionais são necessários para estabelecer o papel dessa nova técnica no rastreamento do câncer de mama. 	achados indicativos de malignidade

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Alterações fibrocísticas	<ul style="list-style-type: none"> Diferentemente do câncer de mama, as alterações fibrocísticas geralmente são simétricas e estão associadas à mastalgia cíclica, que piora na fase lútea da menstruação.[88] Diferente da incidência de câncer de mama, que aumenta com a idade, a doença fibrocística geralmente remite na menopausa. 	<ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia pode diferenciar cistos de lesões sólidas. Se necessário, a biópsia da área envolvida confirmará o diagnóstico.
Fibroadenoma	<ul style="list-style-type: none"> Assim como as alterações fibrocísticas, os fibroadenomas tendem a piorar durante períodos de elevados níveis de estrogênio (como a gestação) e diminuir de tamanho durante a menopausa. A palpação de um fibroadenoma revela uma massa macia, bem demarcada e móvel.[89] 	<ul style="list-style-type: none"> As ultrassonografias podem diferenciar um fibroadenoma (contorno oval definido) de um carcinoma de mama (que pode ter margens maldefinidas). A biópsia por excisão revela os fibroadenomas como tumores salientes bem delineados, facilmente separados do tecido mamário adjacente e com uma superfície brilhante e abaulada na seção. A análise histológica mostra células epiteliais normais que revestem estruturas ductais, misturadas com estroma de aspecto pálido.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mastite	<ul style="list-style-type: none"> A mastite normalmente afeta uma população específica: mulheres lactantes ou mulheres que passaram por uma cirurgia de mama recente. O exame físico encontra uma mama eritematosa, sensível e edemaciada. Diferente do câncer de mama inflamatório, a mastite também está associada a sinais e sintomas sistêmicos de infecção, como febre alta, calafrios e sintomas de gripe (influenza). O tratamento da infecção subjacente resolve esses sinais e sintomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de imagem não demonstram nenhuma massa subjacente. O quadro clínico e a resposta aos agentes antimicrobianos geralmente serão suficientes para diferenciar essas condições. A biópsia de pele (se necessária) não mostrará nenhuma evidência de células tumorais nos gânglios linfáticos dérmicos.

Critérios de diagnóstico

Classificação do tumor primário segundo o American Joint Committee on Cancer (AJCC)[90]

Classificação do tumor primário (T)

- TX: tumor primário não pode ser avaliado
- T0: nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: carcinoma in situ
- T1: tumor ≤2 cm na maior dimensão
- T1mc: microinvasão ≤0.1 cm na maior dimensão
- T1a: tumor >0.1 cm, mas não >0.5 cm na maior dimensão
- T1b: tumor >0.5 cm, mas não >1 cm na maior dimensão
- T1c: tumor >1 cm, mas não >2 cm na maior dimensão
- T2: tumor >2 cm, mas não >5 cm na maior dimensão
- T3: tumor >5 cm na maior dimensão
- T4: tumor de qualquer tamanho com extensão direta para: a) parede torácica ou b) pele, somente conforme descrito abaixo:
 - T4a: extensão para a parede torácica
 - T4b: edema (incluindo "pele em casca de laranja"), ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites confinados na mesma mama
 - T4c: ambos (T4a e T4b)
 - T4d: carcinoma inflamatório.

Classificação clínica de linfonodos regionais segundo o AJCC[90]

Linfonodos regionais – classificação clínica (N)

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: May 12, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, removidos previamente)
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais móveis
- N2: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixos ou emaranhados, ou em gânglios mamários ipsilaterais internos clinicamente aparentes na ausência de metástases de linfonodos axilares evidentes
- N2a: metástase para linfonodos axilares ipsilaterais fixados entre si (emaranhados) ou a outras estruturas
- N2b: metástase somente em gânglios mamários ipsilaterais internos clinicamente aparentes (conforme detectado por estudos de imagem, exceto linfocintilografia, ou por exame clínico, ou patologicamente visível a olho nu) na ausência de metástases para linfonodos axilares evidentes
- N3: metástase para linfonodos ipsilaterais infraclaviculares com ou sem linfonodos axilares clinicamente evidentes, ou em linfonodos mamários ipsilaterais internos clinicamente aparentes e na presença de metástases para linfonodos axilares clinicamente aparentes, ou metástase em linfonodos ipsilaterais supraclaviculares com ou sem envolvimento linfático mamário axilar ou interno
- N3a: metástase para linfonodos ipsilaterais infraclaviculares
- N3b: metástase para linfonodos mamários ipsilaterais internos e linfonodos axilares clinicamente aparentes
- N3c: metástase em linfonodos ipsilaterais supraclaviculares com ou sem envolvimento linfático mamário axilar ou interno.

Classificação patológica de linfonodos regionais segundo o AJCC[90]

Linfonodos regionais – classificação patológica (pN)

A classificação se baseia na dissecação dos linfonodos axilares (DLA) com ou sem dissecação dos linfonodos sentinelas (DLS). A classificação baseada somente em DLS sem DLA deve ser designada (sn) (por exemplo, pN0 [i +] [sn]).

- pNX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por exemplo, removidos anteriormente ou não removidos para estudo patológico)
- pN0: nenhuma metástase para linfonodo regional; nenhum exame adicional para células tumorais isoladas (CTIs, definidas como células tumorais únicas ou pequenos grupos não >0.2 mm, geralmente detectadas apenas por métodos imuno-histoquímicos ou moleculares, mas que podem ser verificadas com coloração de hematoxilina e eosina [H e E]. As CTIs geralmente não mostram evidência de atividade maligna, como proliferação ou reação estromal)
- pN0 (i -): nenhuma metástase linfática histológica e negativo por imuno-histoquímica
- pN0 (i +): nenhuma metástase linfática histológica, mas positivo por coloração imuno-histoquímica, sem grupo com >0.2 mm de diâmetro
- pN0 (mol -): nenhuma metástase linfática histológica e achados moleculares negativos (por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa [RT-PCR])
- pN0 (mol +): nenhuma metástase linfática histológica, mas achados moleculares positivos (por RT-PCR)
- pN1: metástase em 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais e/ou em gânglios mamários internos com doença microscópica detectada por DLS, mas não clinicamente aparente
- pN1mi: micrometástase (>0.2 mm, nenhuma >2.0 mm)

- pN1a: metástase em 1 a 3 linfonodos axilares
- pN1b: metástase em linfonodos mamários internos com doença microscópica detectada por DLS, mas não clinicamente aparente
- pN1c: metástase em 1 a 3 linfonodos axilares ipsilaterais e em gânglios mamários internos com doença microscópica detectada por DLS, mas não clinicamente aparente
- pN2: metástase em 4 a 9 linfonodos axilares ou em linfonodos mamários internos clinicamente aparentes na ausência de linfonodos axilares
- pNa2: metástases em 4 a 9 linfonodos axilares (pelo menos um depósito de tumor >2 mm)
- pN2b: metástase em linfonodos mamários internos clinicamente aparentes na ausência de linfonodos axilares
- pN3: metástase em ≥ 10 linfonodos axilares ou em linfonodos infraclaviculares, em linfonodos mamários ipsilaterais internos clinicamente aparentes na presença de ≥ 1 linfonodo positivo ou em >3 linfonodos axilares com metástase microscópica clinicamente negativa em linfonodos mamários internos ou em linfonodos ipsilaterais supraclaviculares
- pN3a: metástase em ≥ 10 linfonodos axilares (pelo menos um depósito de tumor >2.0 mm) ou metástase para os linfonodos infraclaviculares
- pN3b: metástase em linfonodos mamários ipsilaterais internos clinicamente aparentes na presença de ≥ 1 linfonodo axilar positivo ou em >3 linfonodos axilares com metástase microscópica em linfonodos mamários internos detectados por DLS, mas não clinicamente aparentes
- pN3c: metástase em linfonodos ipsilaterais supraclaviculares.

Classificação de metástase distante segundo o AJCC[90]

Classificação de metástase distante (M)

- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância
- M1: metástase à distância.

Agrupamentos de estádios segundo o AJCC[90]

Agrupamentos de estádios

- Estádio 0: Tis N0 M0
- Estádio I: T1 N0 M0 (incluindo T1mic)
- Estádio IIA: T0 N1 M0; T1 N1 M0 (incluindo T1mic); T2 N0 M0
- Estádio IIB: T2 N1 M0; T3 N0 M0
- Estádio IIIA: T0 N2 M0; T1 N2 M0 (incluindo T1mic); T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
- Estádio IIIB: T4 qualquer N M0
- Estádio IIIC: qualquer T N3 M0
- Estádio IV: qualquer T qualquer N M1

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de câncer de mama invasivo primário nas mulheres foi desenvolvido para atingir os seguintes objetivos:

- Melhorar a sobrevida
- Reduzir o risco de recidiva, tanto local quanto distante
- Manter a qualidade de vida em longo prazo.

A terapia multimodal combina a ressecção cirúrgica completa do tumor primário com estadiamento cirúrgico dos linfonodos axilares e quimioterapia sistêmica adjuvante e/ou terapia hormonal antes ou depois da cirurgia.[104] As pacientes tratadas com cirurgia com conservação da mama geralmente também recebem radioterapia no tecido mamário restante, com algumas exceções. Em geral, a cirurgia com conservação da mama é preferida em relação à mastectomia para cânceres de mama de estágio inicial, embora essa decisão também possa ser afetada pelo local do tumor e o tamanho da mama afetada.

Embora a decisão entre a paciente fazer cirurgia com conservação da mama ou mastectomia total deva ser tomada em conjunto pela paciente e pelo cirurgião, existem contraindicações absolutas e relativas. Com exames de imagem mais sensíveis disponíveis para a maioria das pacientes (ressonância nuclear magnética [RNM] de mama) e técnicas de biópsia mais direcionadas (biópsia orientada por RNM), as contraindicações anteriores como doença multicêntrica e microcalcificações difusas podem ser avaliadas de modo mais completo. A doença multicêntrica limitada a um ou dois quadrantes em uma paciente com mamas maiores pode ser tratada de modo viável com cirurgia com conservação da mama. Pacientes com calcificações difusas devem fazer biópsias adicionais para avaliar a extensão da doença.

A reconstrução da mama pode ser realizada na cirurgia inicial ou ser protelada. A reconstrução imediata da mama não está associada a nenhuma frequência maior de recorrência local.[105] Quando a reconstrução da mama estiver sendo realizada, dados limitados sugerem que o uso de gordura autóloga para a reconstrução pode ser considerado seguro.[106] Mulheres com uma história de radioterapia prévia ou positividade contínua de margens após lumpectomia prévia e reexcisão devem se submeter à mastectomia para controle local adequado. Nos homens, as opções cirúrgicas são mastectomia radical modificada (MRM) ou mastectomia radical.

Mulheres com câncer de mama durante a gestação tradicionalmente têm sido tratadas com mastectomia, aguardando pela terapia sistêmica até depois do parto. No entanto, agora existem dados abrangentes para confirmar a segurança de antraciclinas adjuvantes durante o segundo e o terceiro trimestre de gestação e, com ensaios adjuvantes de fase III randomizados, está claro que esse atraso na radiação adjuvante por até 6 meses (ou mais) após a cirurgia não afeta a recorrência local. Portanto, muitas mulheres com câncer de mama que se desenvolve durante a gestação podem ser tratadas com segurança com cirurgia com conservação da mama, antes ou depois da terapia sistêmica.[71]

Quimioterapia neoadjuvante versus quimioterapia adjuvante

A sequência mais comum de tratamentos inclui cirurgia seguida por quimioterapia, radioterapia e terapia endócrina, nessa ordem. A administração de quimioterapia antes da cirurgia definitiva (neoadjuvante) demonstrou ser uma alternativa segura à quimioterapia iniciada após a cirurgia (adjuvante). O acompanhamento de 10 anos do ensaio clínico da European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10902 e uma revisão Cochrane sugerem que ela fornece uma alternativa segura para o tratamento adjuvante.[107] [108] Embora a quimioterapia neoadjuvante não

melhore a sobrevida global além do efeito observado com quimioterapia adjuvante, a quimioterapia neoadjuvante oferece algumas vantagens, dependendo da biologia do tumor, e não do estágio. Especificamente, as pacientes com resposta patológica completa (sem câncer invasivo na mama nem nos linfonodos axilares) após quimioterapia neoadjuvante tiveram uma melhora significativa na sobrevida livre de doença e na sobrevida global. A quimioterapia neoadjuvante geralmente está associada a uma taxa maior de terapia conservadora da mama bem-sucedida que a terapia adjuvante.[109] [110] Esses efeitos são mais drásticos na doença negativa para receptor de hormônio e positiva para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), com menos benefício e respostas patológicas menores em pacientes com doença positiva para receptor de hormônio pouco proliferativa. A quimioterapia neoadjuvante também é considerada para um subconjunto da doença altamente proliferativa positiva para receptor de hormônio. A terapia hormonal neoadjuvante está sendo estudada em pacientes com doença pouco proliferativa, altamente positiva para receptor de hormônio, embora a resposta patológica completa seja incomum.

A quimioterapia neoadjuvante é um contexto ideal para avaliar o impacto das novas terapias e esquemas quimioterápicos no desfecho, usando a resposta patológica completa (pCR) como um marcador intermediário de efeito. Na verdade, uma metanálise sugere que esse pode ser um mecanismo para aprovação acelerada de medicamentos em contextos específicos,[111] com um agente recentemente aprovado nos EUA usando essa abordagem.[112] Uma análise secundária do ensaio clínico GeparTrio, que randomiza pacientes para terapia neoadjuvante com até 6 ou 8 ciclos de docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida (TAC) ou até 2 ciclos de TAC seguidos por 4 ciclos de vinorelbina/capecitabina, observou respostas semelhantes em pacientes com câncer de mama avançado localmente ou inflamatório em comparação com câncer de mama operável.[113] O momento e o uso da biópsia dos linfonodos sentinelas continuam sendo controversos com a terapia sistêmica primária. Uma metanálise demonstrou a precisão da biópsia de linfonodos sentinelas quando realizada após a quimioterapia neoadjuvante.[114] As opções terapêuticas além da cirurgia definitiva e da radiação ainda não existem para pacientes que não respondem ao tratamento. As tentativas de aumentar o número de ciclos quimioterápicos antes da operação não melhoraram os desfechos.[115] [116]

Doença positiva para linfonodos versus negativa para linfonodos

Embora tradicionalmente a extensão da doença tenha sido o determinante primário da terapia sistêmica para câncer de mama em estágio inicial, agora se reconhece que a biologia do tumor é o fator mais importante na avaliação do risco de recorrência e do benefício de modalidades de tratamento específicas. Características patológicas clínicas e da biologia do tumor devem ser consideradas ao recomendar tratamento adjuvante ou neoadjuvante. Embora o câncer de mama com linfonodos positivos esteja associado a um maior risco global de recorrência e morte que o câncer de mama com linfonodos negativos, a redução relativa nas chances de recorrência e morte obtida por quimioterapia adjuvante e terapia endócrina é a mesma para os dois grupos. O benefício absoluto tende a ser maior para o grupo com linfonodos positivos. Os esquemas de tratamento geralmente são mais longos e intensos para pacientes com câncer de mama com linfonodos positivos.

Consideração especial deve ser dada ao uso da terapia endócrina isolada no tratamento de câncer de mama positivo para receptor de hormônio de baixo risco. Uma análise de dados do Cancer and Leukemia Group B (CALGB) e do US Breast Cancer Intergroup, bem como vários outros ensaios, indicou que alguns pacientes com câncer de mama positivo para o receptor estrogênico (RE) e/ou o receptor de progesterona (RP) têm um benefício significativamente menor com a quimioterapia (supondo terapia hormonal padrão) que pacientes com câncer de mama HER2-positivo ou negativo para RE/RP.[117] Ensaios da expressão gênica como o índice de recorrência (Oncotype DX®) e o ensaio do gene 70

(MammaPrint®) auxiliam os médicos a avaliar o prognóstico individual do tumor para essa população de pacientes em particular. O índice de recorrência e, embora menos bem validado, o ensaio do gene 70 podem ser usados para determinar o benefício relativo de se adicionar quimioterapia à terapia hormonal em pacientes com câncer de mama de estágio inicial positivo para receptor de hormônio.[75] [76] [77] Geralmente, o uso desses testes é limitado a pacientes cuja doença é negativa para linfonodos ou que apresentam 1 a 3 linfonodos positivos.

Vários ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram o benefício de adicionar a terapia sequencial (ou concomitante) baseada em taxano a um esquema baseado em antraciclina para tratar pacientes com metástases conhecidas nos linfonodos axilares.[118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125] Por exemplo, o estudo clínico CALGB 9344 Intergroup demonstrou que as reduções de perigo decorrentes da adição de paclitaxel a um esquema à base de antraciclina foram de 17% para recorrência e de 18% para morte.[119] 1[A]Evidence No entanto, ainda existem dúvidas sobre a programação da administração ideal e mais eficaz de taxano. Um estudo mostrou a melhora da sobrevida livre da doença e da sobrevida global quando o paclitaxel foi administrado semanalmente em comparação com a administração a cada 3 semanas.[126] Um ensaio clínico multicêntrico de fase III realizado pelo National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP), com colaboração do Eastern Cooperative Oncology Group, do Southwest Oncology Group (SWOG) e do North Central Cancer Treatment Group, mostrou que a administração sequencial de taxano adicionado a um esquema que contém antraciclina melhorou a sobrevida livre de doença quando comparada com uma duração menor de uso concomitante. É interessante notar que, nesse estudo, a amenorreia foi associada a uma sobrevida melhor.[127] Um ensaio clínico comparando a mesma duração de terapia concomitante versus terapia sequencial mostrou desfechos equivalentes (embora a toxicidade tenha sido mais elevada com a terapia concomitante), sugerindo que a duração da terapia pode ser importante na doença positiva para linfonodos.[128] É importante observar que a duração prolongada da terapia também aumentará a incidência de amenorreia, um fator importante que afeta o desfecho para mulheres na pré-menopausa com doença positiva para receptor de hormônio.

Os dados que apoiam a adição de taxano a uma terapia adjuvante baseada em antraciclina em pacientes com linfonodos negativos ainda são limitados. Uma revisão Cochrane e uma análise de subgrupos do European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer apoiam seu uso em pacientes de alto risco.[120] [121] [129] No entanto, resultados de 2 grandes ensaios clínicos randomizados e controlados, o Taxotere as Adjuvant Chemotherapy Trial (TACT) e o North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197, não mostraram nenhum ganho global significativo nesse subgrupo de pacientes.[130] [131] Um relato do Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) apoia a redução na mortalidade de câncer de mama obtida devido ao uso de taxano associado a quimioterapia baseada em antraciclina. Esse efeito benéfico foi observado independentemente da idade, das características do tumor e do estado linfático.[132] Em diversos ensaios randomizados, a adição de outros agentes quimioterápicos a uma base de antraciclina/taxano sequencial aumentou a toxicidade sem melhorar a eficácia. Estudos futuros estão avaliando as características biológicas específicas para entender a função de esquemas quimioterápicos específicos, bem como o benefício relativo das antraciclinas no tratamento adjuvante do câncer de mama.

Opções não baseadas em antraciclina podem oferecer algumas vantagens em relação à quimioterapia adjuvante baseada em antraciclina. Um ensaio clínico da US Oncology, que avalia o uso de 4 ciclos de docetaxel e ciclofosfamida (TC) em comparação com quatro ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC), mostrou melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida global no grupo TC em pacientes com até 1 a 3 linfonodos positivos.[133] Ocorreram menos náuseas e vômitos em pacientes que

receberam TC, e o uso de TC reduz a necessidade de transfusão associada à anemia. Não há dados disponíveis comparando TC com um esquema contendo antraciclina associada a taxano, embora um ensaio clínico em andamento esteja avaliando essa questão em pacientes com doença positiva para linfonodos.

Doença positiva para HER2

A amplificação do gene HER2/neu é um preditor significativo de sobrevida global e do tempo até recidiva em pacientes com câncer de mama, estando essas pacientes também com aumento do risco de evoluir para recorrência locorregional.[134] O uso de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular de HER2/neu, alterou a perspectiva da doença de HER2/neu, melhorando significativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global.[135] 2[B]Evidence No entanto, embora as pacientes com câncer de mama HER2/neu-positivo se beneficiem das antraciclina, a cardiotoxicidade aumenta com o uso de antraciclina e trastuzumabe de maneira sequencial ou concomitante.[136] [137] [138] A análise de segurança em longo prazo do ensaio clínico Herceptin Adjuvant (HERA), no qual a maioria das pacientes foi tratada com um esquema contendo antraciclina seguido por 1 ano de trastuzumabe adjuvante, revelou um aumento pequeno, porém significativo, na incidência de cardiotoxicidade nas pacientes tratadas com trastuzumabe,[138] o que foi confirmado em 3 outros ensaios clínicos grandes de fase III testando o trastuzumabe no contexto adjuvante.

Dados do ensaio clínico HERA (1 vs. 2 anos de trastuzumabe)[139] e do ensaio clínico PHARE (6 meses vs. 1 ano de trastuzumabe)[140] confirmaram que a duração ideal da terapia adjuvante com trastuzumabe é de 1 ano, apesar de que 2 estudos de duração mais curta reportarão dados futuramente. Em um subconjunto pequeno do ensaio clínico Finland Herceptin (FinHER), um benefício quanto à sobrevida livre de doença foi observado quando o trastuzumabe foi usado durante apenas 9 semanas junto com quimioterapia.[141] Dados da comparação de quimioterapia sequencial versus terapia concomitante e trastuzumabe do ensaio clínico do North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) sugerem que a terapia concomitante resulta em melhor desfecho em longo prazo.[142]

O BCIRG 006 demonstrou que o esquema AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) seguido por TH (docetaxel e trastuzumabe) e TCH (docetaxel, carboplatina e trastuzumabe) resultou em uma melhora na sobrevida livre de doença e na sobrevida global em comparação com AC seguido por T (doxorrubicina e ciclofosfamida, seguidas por docetaxel).[136] No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre da doença ou na sobrevida global foi observada entre os dois esquemas que contêm trastuzumabe. Notavelmente, houve menos eventos cardíacos sintomáticos no grupo TCH em comparação com os grupos que contêm antraciclina.[143] Paclitaxel adjuvante associado ao trastuzumabe pode ser considerado para pacientes com doença positiva para HER2 de estágio I de baixo risco, principalmente as não elegíveis para terapia adjuvante em decorrência de comorbidades. Tratamento com 12 semanas de paclitaxel e trastuzumabe seguido por 9 meses de trastuzumabe isolado resultou em um índice de sobrevida livre de doença de 3 anos de 98.7%.[144] [145]

Em pacientes com câncer de mama HER2-positivo, os resultados do ensaio clínico randomizado de fase III NOAH (Neo-Adjuvant Herceptin) mostraram que a adição de trastuzumabe à quimioterapia neoadjuvante melhora a sobrevida e as respostas tumorais e agora é o padrão de tratamento para a doença positiva para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).[146] Três ensaios clínicos neoadjuvantes e randomizados de fase III (Gepar-Quinto, Neo-ALTTO e NeoSphere) dão suporte à eficácia e à segurança da terapia direcionada combinada para HER2 na condição neoadjuvante.[147] [148] [149] Neo-ALTTO e Gepar-Quinto demonstraram melhores taxas de resposta patológica completa (pCR) com a combinação de trastuzumabe, inibidor de tirosina quinase oral

lapatinibe e um taxano, em comparação ao trastuzumabe e ao taxano.[147] [148] Entretanto, no ensaio clínico Neo-ALTTO, o aumento na pCR não se traduz em uma diferença na sobrevida livre de doença. Isso provavelmente ocorre devido ao uso de antraciclinas em todos os grupos após a cirurgia. O ensaio clínico NeoSphere randomizou pacientes com câncer de mama HER2-positivo de estágio inicial para receber trastuzumabe, o anticorpo pertuzumabe e o taxano docetaxel ou para receber trastuzumabe e docetaxel.[149] O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a um epítipo diferente no domínio extracelular do HER2 do trastuzumabe e previne a dimerização com outros receptores HER ativadores-ligantes. Dois grupos adicionais testaram o trastuzumabe com pertuzumabe isolado, e pertuzumabe associado a docetaxel. O tratamento do estudo foi acompanhado por cirurgia definitiva, ciclos adicionais de quimioterapia baseada em antraciclina e trastuzumabe até completar 1 ano de terapia total. O tratamento com trastuzumabe, pertuzumabe e docetaxel resultou na taxa mais alta de pCR com o mínimo de toxicidade adicional (39.3% vs. 21.5% para trastuzumabe/docetaxel).[149] O pertuzumabe está aprovado na mesma combinação como tratamento para câncer de mama metastático HER2-positivo, e um ensaio adjuvante testando a adição de pertuzumabe à quimioterapia padrão e trastuzumabe concluiu o recrutamento. Com base na eficácia do pertuzumabe no NeoSphere, a Food and Drug Administration (FDA) concedeu aprovação acelerada ao pertuzumabe, em combinação com o trastuzumabe e o docetaxel, para o tratamento de pacientes com câncer de mama HER2-positivo, inflamatório, avançado localmente ou de estágio inicial.[112]

No ensaio clínico aberto de fase II TRYPHAENA, as pacientes com câncer de mama inflamatório avançado localmente passível de tratamento cirúrgico foram randomizadas para receber 6 ciclos de tratamento neoadjuvante. O grupo A recebeu fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida associada ao trastuzumabe mais pertuzumabe por 3 ciclos seguidos por docetaxel associado ao trastuzumabe mais pertuzumabe por 3 ciclos. O grupo B recebeu fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida por 3 ciclos seguidos por docetaxel associado ao trastuzumabe mais pertuzumabe por 3 ciclos. O grupo C recebeu docetaxel associado à carboplatina, mais trastuzumabe e pertuzumabe por 6 ciclos. As taxas de pCR foram 61.6% (grupo A), 57.3% (grupo B) e 66.2% (grupo C). Índices de declínio na fração de ejeção do ventrículo esquerdo de pontos $\geq 10\%$ da linha basal a $< 50\%$ foram de 5.6% (grupo A), 5.3% (grupo B) e 3.9% (grupo C).[150] A combinação de pertuzumabe associado a trastuzumabe com quimioterapia padrão resultou em índices baixos de disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática.

Uma metanálise de dados de cinco ensaios clínicos revelou que o trastuzumabe adjuvante melhorou significativamente a sobrevida livre de doença e global em pacientes com tumores HER2-positivos (2 cm ou menores) recebendo quimioterapia.[151]

A preocupação sobre a cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe estende-se a seu uso concomitante com radioterapia adjuvante. Os dados sugerem que essa combinação é segura na condição aguda e pós-tratamento. No entanto, o acompanhamento em longo prazo é necessário para avaliar eventos cardíacos tardios.[152] A administração do trastuzumabe é geralmente por via intravenosa, embora já exista uma formulação subcutânea cujos dados mostram que ela não é inferior à por via intravenosa e as pacientes preferem essa via.[153] [154] Embora o trastuzumabe por via subcutânea ainda não tenha sido aprovado para uso nos EUA, ele já está disponível para uso na Europa.

Dados iniciais com relação aos infiltrados de linfócitos no tumor estromal (S-TILs) em pacientes com câncer de mama com tumores HER2 sugerem que aproximadamente 10% dos pacientes podem não se beneficiar da adição de trastuzumabe à quimioterapia. Esse subgrupo de pacientes mostrou bom resultado quando tratado com a quimioterapia isolada ou com a quimioterapia associada ao

trastuzumabe. Há necessidade de pesquisa adicional para tomar uma decisão sobre a suspensão do trastuzumabe nesse subgrupo clínico.[155]

Terapia endócrina

Depois da quimioterapia, ou após cirurgia se a quimioterapia não for recomendada, mulheres com câncer de mama positivo para RE e/ou RP são tratadas com terapia endócrina.[104] O tratamento varia com base no estado de menopausa. Mulheres na pré-menopausa podem ser tratadas com tamoxifeno com ou sem supressão ovariana. Os benefícios da supressão ovariana ainda são controversos. A supressão ovariana é mais comumente realizada por injeções mensais de goserrelina, embora a ooforectomia cirúrgica seja uma opção alternativa.3[B]Evidence

O ensaio clínico sobre supressão da função ovariana (SOFT, Suppression of Ovarian Function Trial) randomizou as pacientes para 1 dos 3 grupos: supressão da função ovariana (SFO) e tamoxifeno, SFO e exemestano ou tamoxifeno isolado. Resultados do ensaio clínico SOFT confirmam que o uso da supressão ovariana com a terapia endócrina pode apresentar benefícios significativos em mulheres de alto risco, principalmente aquelas com menos de 35 anos de idade. Na população em geral, não houve diferença significativa na recorrência de câncer de mama entre os grupos. No entanto, mulheres que permaneceram na pré-menopausa após receber quimioterapia apresentaram melhora nos desfechos da doença com supressão ovariana associada ao exemestano, mais que a supressão ovariana associada ao tamoxifeno quando comparada com o uso de tamoxifeno isolado. Neste subgrupo particular de mulheres, o tratamento com exemestano associado à supressão ovariana apresentou uma diminuição de 35% no risco de recorrência da doença. Nenhum benefício da adição de supressão ovariana à terapia endócrina foi notado em mulheres que não receberam quimioterapia.[156] O ensaio clínico sobre tamoxifeno e exemestano (TEXT, Tamoxifen and Exemestane Trial) avaliou o benefício da combinação de SFO e tamoxifeno versus SFO e exemestano. O tratamento com exemestano associado à supressão ovariana reduziu o risco de recorrência de câncer de mama invasivo, comparado ao tratamento com o tamoxifeno associado à supressão ovariana. Uma metanálise restrita a ensaios clínicos com mulheres na pré-menopausa com câncer de mama positivo para RE constatou que o uso de SFO isolada com agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH) foi tão eficaz quanto a quimioterapia adjuvante na redução do risco de câncer de mama. No entanto, isso não foi significativo estatisticamente.[157] A evidência também sugere que o uso adjuvante de SFO isolado pode ser tão eficaz quanto o tamoxifeno.[157] Uma revisão Cochrane encontrou uma tendência na melhora da sobrevida livre de recorrência e da sobrevida global quando agonistas de LHRH associados a quimioterapia foram comparados com quimioterapia isolada.[158] No entanto, o uso e a duração ideais de SFO ainda não estão claros e os resultados de ensaios clínicos em andamento são muito esperados.

Embora a duração padrão da terapia tenha sido 5 anos, dados recentes sugerem benefício adicional de uma terapia com duração prolongada. Os ensaios clínicos ATLAS e aTTom avaliaram 5 anos versus 10 anos de tamoxifeno adjuvante e relataram menos recorrência nos pacientes que tiveram 10 anos de terapia.[159] [160] No entanto, a toxicidade, incluindo a taxa de câncer de endométrio, aumentou com a duração prolongada. Portanto, 10 anos de tamoxifeno adjuvante têm sido usados como terapia para o tratamento de câncer de risco mais elevado em mulheres que continuam na pré-menopausa no final de 5 anos do tratamento inicial.

Se confirmar-se que uma paciente está menopausada no ano 2 ou no ano 3 do tamoxifeno adjuvante, o uso de um inibidor da aromatase (IA) deve ser considerado pelos 3 a 2 anos restantes, pois a terapia sequencial está associada à melhora da sobrevida livre de doença em mulheres menopausadas. É importante garantir que a paciente esteja realmente na menopausa após iniciar o IA, já que ele pode

estimular a produção ovariana de estrogênio. O uso concomitante de tamoxifeno e quimioterapia causa desfechos significativamente piores em comparação a seu uso após conclusão da quimioterapia. Por isso, o tratamento deve ser administrado sequencialmente.[161]

Em geral, os 5 anos da terapia com IA têm resultado em uma melhora de 18% a 21% na sobrevida livre de doença em mulheres menopausadas com câncer de mama positivo para RE e/ou RP, em comparação com o tamoxifeno.[162] [163] [164] [165] Para as mulheres menopausadas, parece não haver nenhum benefício de sobrevida livre de doença com relação ao uso de letrozol sequencialmente com tamoxifeno em comparação a letrozol isolado.[166] Dados do ensaio clínico do Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 (ABCSG-8) sugerem que, nas pacientes no pós-menopausa com doença de baixo risco, o tratamento com tamoxifeno por 2 anos acompanhado por anastrozol por 3 anos é semelhante a 5 anos de tratamento com tamoxifeno,[167] embora o ensaio clínico maior Intergroup Exemestane Study (IES) tenha demonstrado melhora na sobrevida livre de doença e na sobrevida global quando o tamoxifeno foi mudado para exemestano após 2 a 3 anos, para completar 5 anos de terapia total, em comparação ao tamoxifeno isolado.[168]

Os resultados do ensaio clínico MA-17 indicam que as pacientes com câncer de mama positivo para RE e/ou RP que terminaram os 5 anos da terapia com tamoxifeno e estão comprovadamente menopausadas se beneficiarão com a terapia endócrina adjuvante prolongada com um IA durante mais 5 anos.[169] Especificamente, o ensaio clínico MA-17 demonstrou que as pacientes submetidas à terapia endócrina adjuvante prolongada tiveram uma melhora na sobrevida livre de doença e na sobrevida livre de doença distante. Esses achados foram sustentados pelos resultados do ensaio clínico B-33 do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP).[170] Embora saibamos que o tamoxifeno seguido por um IA, e o tamoxifeno isolado, por 10 anos resulte em menos recorrência da doença em comparação a 5 anos de terapia hormonal com tamoxifeno, não existem dados até o momento que avaliem a duração prolongada da terapia com um IA. Diversos ensaios clínicos estão testando essa estratégia.

Em países com recursos limitados, onde a quimioterapia sistêmica não pode ser fornecida e o receptor hormonal não pode ser testado, o uso de ooforectomia adjuvante e tamoxifeno em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama operável oferece uma possível opção de tratamento.[171] O ensaio clínico ABCSG-12 tratou mulheres na pré-menopausa com câncer de mama positivo para receptor de hormônio com supressão ovariana e tamoxifeno ou anastrozol por 3 anos e demonstrou impressionante sobrevida global e livre de doença, sugerindo que essa abordagem é a terapia adequada para pelo menos algumas mulheres na pré-menopausa com câncer de mama de estágio inicial.[172] [173]

Os benefícios do tamoxifeno adjuvante estendem-se para a mama contralateral. Especificamente, nas mulheres na pré-menopausa com câncer de mama sensível a hormônio, o uso de tamoxifeno adjuvante foi associado a uma diminuição de 50% na incidência de câncer de mama contralateral.[174]

Terapia conservadora da mama (TCM) versus MRM versus mastectomia preservadora de pele (MPP)

Para mulheres diagnosticadas com câncer de mama, as opções cirúrgicas incluem TCM, MRM e MPP. Vários ensaios clínicos randomizados têm comparado o uso da TCM ao uso da MRM. Por exemplo, o ensaio clínico NSABP B-03 randomizou pacientes com tumores medindo ≤ 4 cm para 1 dos 3 esquemas de terapia local: mastectomia, BCT seguida de irradiação da mama, ou BCT sem irradiação.[175] O ensaio clínico constatou que a adição da radioterapia à TCM gerou uma redução significativa na recorrência local. Nenhuma diferença significativa foi encontrada na sobrevida global nem na sobrevida livre de doença em locais distantes entre as pacientes submetidas a mastectomia e as tratadas com TCM

associada a irradiação da mama. O acompanhamento de longo prazo do estudo clínico EORTC 10801, que comparou a TCM com a MRM em pacientes com tumores de 5 cm ou menores e doença positiva para linfonodos ou negativa para linfonodos, relatou que, enquanto a mastectomia resultou em melhor controle local, não houve diferenças significativas no tempo para metástases à distância e sobrevida global.[176] Outro ensaio clínico conduzido no National Cancer Institute, que também comparou a TCM e a MRM em pacientes com doença em estágio inicial, com todas recebendo dissecação axilar (e no qual pacientes com doença positiva para linfonodos foram tratadas com doxorrubicina e ciclofosfamida), relatou após 25 anos de acompanhamento que nenhuma diferença significativa na sobrevida global foi observada entre as cirurgias.[177]

Estão sendo feitas tentativas para reduzir intraoperatoriamente a taxa de margens positivas e a necessidade de nova excisão. Um ensaio clínico randomizado controlado revelou que as margens de raspagem da cavidade (a remoção de tecido adicional circunferencialmente em volta da cavidade deixada pela mastectomia parcial) diminuíram pela metade a taxa de margens positivas e de nova excisão entre aquelas que passaram por mastectomia parcial.[178]

O Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group realizou uma metanálise de ensaios clínicos randomizados que comparou a radioterapia associada a cirurgia ao mesmo tipo de cirurgia isolada, cirurgia mais extensa com cirurgia menos extensa e cirurgia mais extensa com cirurgia menos extensa associada a radioterapia. Não foi encontrada nenhuma diferença na sobrevida global entre as pacientes que receberam cirurgia com conservação da mama associada a radioterapia e as pacientes que receberam mastectomia total.[179] Uma análise retrospectiva dos 5 ensaios clínicos NSABP encontrou uma baixa taxa de insuficiência locorregional depois da TCM, especialmente na doença negativa para linfonodos. No entanto, a recorrência locorregional foi associada a um prognóstico desfavorável e à falta de diretrizes de tratamento padrão.[180] Desse modo, tentativas de reduzir ainda mais a taxa de recorrência local depois da TCM estão sendo avaliadas. Especificamente, a adição de uma dose de reforço de radioterapia ao leito do tumor primário tem gerado resultados promissores. É recomendado em pacientes com alto risco de recorrência.[181] [182]

As contraindicações absolutas para TCM incluem doença multicêntrica, radioterapia prévia na mama afetada, microcalcificações difusas na mama afetada e margens positivas contínuas depois de repetidas tentativas de ressecção. Doenças do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e esclerodermia, são contraindicações relativas para TCM.

Na última década, a MPP surgiu como uma opção cirúrgica viável e eficaz para mulheres com câncer de mama em estágio inicial. Esse procedimento envolve a remoção cirúrgica do parênquima mamário, da cicatriz da biópsia e da pele que envolve o tumor. O procedimento “preserva” a pele restante da mama e a prega inframamária, o que pode melhorar a cosmese. Vários estudos têm mostrado que não há nenhuma diferença significativa nas taxas de recorrência local entre as pacientes que se submetem à MRM e aquelas que se submetem à MPP; no entanto, os fatores que podem aumentar o risco de recorrência nessa condição incluem tamanho do tumor e grau histológico alto.[183] [184]

Biópsia do linfonodo sentinela (BLS) versus dissecação dos linfonodo axilares (DLA)

Com base na teoria de que a avaliação precisa dos linfonodos sentinelas (LSs) pode prevenir a DLA e suas complicações em pacientes negativos clinicamente para linfonodos, a BLS tem sido recomendada como uma alternativa eficaz para a DLA por vários grupos oncológicos, incluindo a American Society

of Clinical Oncology (ASCO), a National Comprehensive Cancer Network e o International Expert Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer.[185] [186]

Um estudo randomizou 516 pacientes, cada uma com câncer de mama com tumor com ≤ 2 cm de diâmetro, para biópsia do linfonodo sentinela e dissecação axilar total (o grupo de dissecação axilar) ou para biópsia do linfonodo sentinela seguida por dissecação axilar apenas se o linfonodo sentinela tivesse metástases (o grupo do linfonodo sentinela).[187] [188] No grupo de dissecação axilar, a precisão do estado do LS foi 96.9%, a sensibilidade da BLS foi 91.2% e a especificidade da BLS foi 100%. Entre as 167 pacientes não submetidas à dissecação axilar, não houve nenhum caso de metástase axilar manifestada durante o acompanhamento. Outros estudos, como o NSABP B-32 e o Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance, estão em andamento.

Embora a DLA geralmente seja recomendada após o achado de metástases nos linfonodos axilares durante a BLS, um nomograma validado de modo prospectivo, que incorpora vários fatores (tamanho patológico, tipo de tumor, grau nuclear, invasão linfovascular, multifocalidade, quadro de receptor estrogênico, método de detecção de metástases do LS, número de LSs positivos e número de LSs negativos), pode ser usado para determinar a probabilidade de uma paciente individual ter metástases adicionais não relacionadas ao LS.[189] Em 2010, o ensaio clínico Z0011 do American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) que examina a sobrevida de pacientes com metástases do LS, randomizadas para DLA depois de BLS versus BLS isolada, não mostrou nenhuma diferença significativa nas recorrências locorregionais.[190] É importante observar que o ensaio clínico incluiu somente mulheres com câncer de mama em estágio inicial com linfonodos clinicamente negativos submetidas a TCM. Todas as mulheres receberam radioterapia adjuvante posteriormente e a maioria recebeu terapia sistêmica (quimioterapia e/ou terapia hormonal).[191] Uma metanálise relatou sobrevida a 5 anos e taxas de recorrência regionais similares entre as pacientes tratadas com DLA ou BLS, com alguns dados sugerindo um risco maior de danos para a DLA do que a BLS,[192] enquanto no estudo AATRM em pacientes com micrometástase de linfonodo sentinela, não houve diferenças na sobrevida livre de doença entre as pacientes tratadas com DLA em comparação àquelas que receberam somente BLS.[193]

Testes moleculares intraoperatórios como o do sistema RD-100i OSNA e o teste Metasin oferecem uma análise intraoperatória completa dos linfonodos para ajudar a determinar a presença de biomarcadores indicativos de disseminação metastática em amostras de linfonodo sentinela (LS). Resultados disponíveis na época da cirurgia podem ser usados para determinar se linfonodos axilares adicionais precisam ser removidos e podem evitar a necessidade de uma segunda operação permitindo assim o início precoce da terapia adjuvante. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda a opção de análise completa de linfonodo usando o sistema RD-100i OSNA para detecção intraoperatória de metástase de LS; no entanto, é necessária uma demonstração da utilidade clínica do teste Metasin anterior a sua incorporação na prática disseminada. A sensibilidade e a especificidade do sistema RD-100i OSNA são de 91.3% e 94.2%, respectivamente.[194]

Ao considerar a BLS, o médico deve observar que as contraindicações para a BLS incluem câncer de mama com linfonodos clinicamente positivos, gestação, lactação, câncer de mama avançado localmente, câncer de mama inflamatório, cirurgia axilar prévia e mamoplastia prévia de redução ou aumento.

Função da radioterapia

Vários ensaios clínicos randomizados têm avaliado a função da radioterapia na redução do risco de recorrência local depois da TCM. Uma análise combinada demonstrou que as pacientes que não

receberam radioterapia depois da TCM apresentaram um aumento do risco de recorrência ipsilateral e mortalidade em comparação com aquelas que receberam TCM e radioterapia.[195] 4[A]Evidence Uma metanálise abrangente de dados individuais das pacientes de ensaios clínicos randomizados descobriu que, após a conservação da mama para doença em estágio inicial, a radioterapia reduziu significativamente o risco em 10 anos de alguma primeira recorrência (ou seja, locoregional ou distante) e também o risco em 15 anos de morte por câncer de mama. Os autores concluíram que a radioterapia reduz pela metade a taxa de recorrência da doença e reduz a taxa de morte por câncer de mama em cerca de um sexto.[196]

A radioterapia padrão depois da TCM consiste na radiação por feixe externo de aproximadamente 50 Gy na mama inteira durante 5 semanas. Os esquemas de fracionamento padrão fornecem aproximadamente 1.8 a 2 Gy por dia.[197] [198] [199] [200]

Foi demonstrado que a irradiação parcial acelerada da mama (IPAM) proporciona controle da doença comparável ao observado com a irradiação total da mama (ICM). Em um ensaio clínico randomizado de fase III, ICM com radioterapia de intensidade modulada (IMRT) foi administrada ao longo de 6 semanas, enquanto a irradiação parcial acelerada da mama (IPAM) no quadrante-índice com a IMRT foi administrada ao longo de 2 semanas. O acompanhamento mediano de cinco anos demonstrou que não houve diferenças na recorrência de tumor de mama ipsilateral, metástases à distância ou sobrevida global. A IPAM pode ser considerada para pacientes com 50 anos de idade ou mais com câncer de mama unicêntrico, unifocal, com linfonodos negativos e não lobular com até 3 cm de tamanho sem um componente intraductal extensivo ou invasão linfovascular e margens negativas de pelo menos 2 mm.[201] Nesse ínterim, o acompanhamento em longo prazo para ensaios clínicos randomizados com IPAM está em andamento e sendo aguardado ansiosamente.

Além de sua função depois da TCM, a radioterapia também pode ter um papel importante na redução do risco de recorrência local depois da mastectomia. Uma metanálise demonstrou que, nas mulheres que receberam mastectomia, a radiação reduziu o risco de qualquer recorrência, recorrência local e mortalidade.[202] 5[A]Evidence Além disso, a radioterapia adjuvante em pacientes que recebem quimioterapia pós-MRM melhora a sobrevida.[203] 6[A]Evidence

As recomendações para radiação pós-mastectomia incluem pacientes com margens cirúrgicas positivas, tumores T3/T4 e/ou ≥ 4 linfonodos axilares positivos.[204] [205] Além disso, ela deve ser considerada para pacientes com tumores T1/T2 e 1 a 3 linfonodos envolvidos, bem como para aquelas com tumores T1/T2 e uma biópsia do linfonodo sentinela positiva.[104] [206] [207]

A irradiação parcial da mama deve ser realizada como parte de um ensaio clínico.[182] Para pacientes não qualificadas para estudos clínicos, a American Society for Radiation Oncology e o grupo de trabalho de câncer de mama Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) têm publicado declarações consensuais sobre a escolha adequada de pacientes para irradiação parcial da mama.[208] [209] Outras alternativas para a radioterapia por feixe externo em algumas pacientes com câncer de mama inicial, como uma única dose de radioterapia intraoperatória, também estão sendo avaliadas de modo prospectivo.[210]

A adição de irradiação de linfonodo regional à irradiação completa da mama foi avaliada naquelas com câncer de mama de alto risco com linfonodos positivos ou negativos que foram tratadas com cirurgia conservadora da mama. Neste estudo, mulheres foram randomizadas para irradiação total da mama associada à irradiação nodal regional versus irradiação completa da mama isoladamente. Embora a

adição de irradiação de linfonodo regional à irradiação completa da mama ter reduzido o índice de recorrência de câncer de mama, não houve melhora na sobrevida global.[211]

Consideração de idade fisiológica

A escolha da terapia na população com idade mais avançada requer consideração cuidadosa. O Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group constatou que a poliquimioterapia baseada em antraciclina, como fluoruracila, doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC) ou fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC), reduziu a taxa anual de morte por câncer de mama em aproximadamente 38% em mulheres com <50 anos, mas a taxa de morte por câncer de mama diminuiu somente 20% nas mulheres com 50 a 69 anos, independentemente do estado linfático, das características do tumor, do uso de tamoxifeno e do quadro de receptor estrogênico.[212] Nenhum benefício significativo foi observado com poliquimioterapia em pacientes com mais de 70 anos.[213]

No entanto, 2 estudos retrospectivos, que avaliaram o banco de dados Surveillance, Epidemiology and End Results, constataram que o uso da quimioterapia em pacientes mais velhas continuou gerando melhoras na sobrevida global, especialmente nas pacientes com doença positiva para linfonodo e negativa para receptor de hormônio.[214] [215] Dados do ensaio clínico 49907 de Câncer e Leucemia grupo B, que avalia o uso de capecitabina como adjuvante, mostraram que ela é inferior à quimioterapia padrão. Esse ensaio clínico também apoia o uso da quimioterapia adjuvante padrão em mulheres com mais de 65 anos.[216]

Assim, embora a quimioterapia seja mais eficaz em mulheres com menos de 50 anos que em mulheres mais velhas, ela tem se mostrado eficaz em todas as faixas etárias.

A terapia endócrina adjuvante em idosos é recomendada na condição apropriada. O ensaio clínico Breast International Group (BIG) 1-98 confirmou a superioridade de um IA sobre tamoxifeno para sobrevida livre de doença em todas as faixas etárias.[217] Os resultados do ensaio clínico MA.17 apoiam o benefício adicional da terapia adjuvante prolongada do inibidor da aromatase depois de tamoxifeno em idosos.[218] Uma discussão sobre as comorbidades deve orientar o início e a escolha da terapia.

Profilaxia da osteoporose e uso de agentes modificadores do osso

Um estudo de coortes que avalia o risco de fratura vertebral nas mulheres com câncer de mama não metastático demonstrou que a incidência de fratura vertebral foi de cerca de 5 vezes maior que o normal nas mulheres desde o momento do primeiro diagnóstico (razão de chances de 4.7, intervalo de confiança [IC] de 95% 2.3 a 9.9), confirmando a hipótese de que o tratamento de câncer de mama afeta negativamente a saúde dos ossos.[219] O uso de terapias endócrinas como IAs pode diminuir ainda mais a densidade mineral óssea (DMO). Por exemplo, dados do estudo Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination mostraram, depois de 2 anos de tratamento com anastrozol, uma perda mediana de 4.1% da DMO da coluna lombar e perda de 3.9% da DMO do quadril total.[220] A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a ingestão adequada de cálcio e vitamina D, exercícios com carga e evitar o tabagismo para a saúde óssea em mulheres com câncer de mama.[221]

Vários ensaios clínicos avaliaram o uso de bifosfonatos profiláticos para prevenir a perda óssea e melhorar os desfechos oncológicos na condição adjuvante. Dados do ensaio clínico ABCSG-12 demonstraram que o uso concomitante de ácido zoledrônico e terapia endócrina previne a perda óssea e melhora a sobrevida livre de doença em comparação com a terapia endócrina e a supressão ovariana isolada nas mulheres na pré-menopausa.[172] [173] [222] Outros dois ensaios clínicos adjuvantes em pacientes menopausadas com câncer de mama, os ensaios clínicos Z-FAST e AZURE, não

mostraram a melhora na recorrência de câncer de mama em pacientes que recebem ácido zoledrônico adjuvante. [223] [224] Entretanto, dados do estudo ZO-FAST sugerem que o uso imediato de ácido zoledrônico em mulheres menopausadas que recebem letrozol resulta em DMO preservada e está associado à melhora da sobrevida livre de doença e a menos recorrências locais e distantes em comparação ao letrozol isolado. [225] Além disso, uma metanálise de dados individuais de pacientes de ensaios clínicos randomizados incluindo mais de 17,000 mulheres relatou que a terapia adjuvante com bifosfonato reduz recorrências ósseas em 34% e a mortalidade por câncer de mama em 17% em mulheres menopausadas com câncer de mama em estágio inicial, embora esses desfechos não tenham melhorado significativamente em mulheres na pré-menopausa. Esse benefício foi independente do estado do RE, do estado do linfonodo, do uso de quimioterapia e do tipo de bifosfonato usado. [226]

Com base nesta análise mais recente, o tratamento com bifosfonato deve ser considerado para mulheres menopausadas com câncer de mama, particularmente naquelas com perda óssea ou que estão recebendo IAs. Os riscos (incluindo osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia) e os benefícios da terapia com bifosfonato nessa condição devem ser discutidos entre a paciente e o médico. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso. [104]

O denosumabe, um anticorpo IgG2 (imunoglobulina G2) monoclonal humano que se liga ao RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta), agora está disponível como alternativa aos bifosfonatos para profilaxia da osteoporose em pacientes que recebem IAs. [227] O ABCSG-18, ensaio clínico prospectivo de fase III duplo cego e controlado por placebo, descobriu que o denosumabe adjuvante diminui o risco de fratura em mulheres menopausadas com câncer de mama recebendo inibidores da aromatase. [228] Outros estudos para definir melhor a função e a dosagem do denosumabe na prevenção da perda óssea em pacientes menopausadas (D-CARE2) estão em andamento.

Recorrência

Índices de recorrência de aproximadamente 1% a 2% por ano ocorrem em pacientes tratadas com terapia conservadora da mama. Aquelas com aumento do risco de recorrência incluem pacientes mais jovens, aquelas com margens cirúrgicas positivas, aquelas com um componente intraductal extenso e aquelas que não passaram por radioterapia. Essas recorrências tendem a ocorrer dentro de 3 a 5 anos após a conclusão da terapia e são mais comuns no mesmo quadrante que a lesão inicial. Em casos de mastectomia, 90% das recorrências locais ocorrem dentro dos 5 primeiros anos. O reconhecimento imediato da recorrência do tumor é o objetivo do acompanhamento por exame de imagem rigoroso. [59]

O tratamento de recorrência locorregional requer a coordenação de uma equipe multidisciplinar para determinar a função e o momento da cirurgia, da radioterapia e da terapia sistêmica. As considerações para terapia local incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância e o número de locais envolvidos pela doença recorrente. As considerações para cirurgia também devem levar em conta a habilidade de atingir margens negativas e se a paciente precisará de terapia sistêmica antes da ressecção. [229]

Deve-se considerar a terapia sistêmica após recorrência antes das intervenções. Para mulheres menopausadas com câncer de mama positivo para o receptor de hormônio que progrediu com o uso de inibidores da aromatase não esteroidais, o ensaio clínico SoFEA revelou que o tratamento endócrino duplo com fulvestranto associado à privação de estrogênio não é melhor que o tratamento com fulvestranto ou exemestano isolado. [230] Dois outros estudos, SWOG 0226 e FACT, também examinaram o benefício da combinação de fulvestranto e um inibidor da aromatase versus um inibidor

da aromatase isoladamente, sendo que a terapia combinada parece beneficiar os pacientes virgens de terapia endócrina em particular.[231] [232] Como esta é uma população de pacientes raramente encontrada, a prática padrão continua sendo o uso de terapia hormonal com agente único. Para recorrências locorregionais isoladas de câncer de mama totalmente ressecadas, a quimioterapia adjuvante resultou em melhora na sobrevida livre de doença e deve ser considerada especialmente se a recorrência foi triplamente negativa.[233]

Câncer de mama masculino

O câncer de mama em homens abrange <1% de todos os cânceres de mama e o manejo dessa entidade clínica é extrapolado a partir de dados relacionados ao manejo de câncer de mama em mulheres. Um consórcio internacional, coordenado pela European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) e pela Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC), caracterizou 1473 pacientes do sexo masculino com câncer de mama. Análise de biomarcador revelou que o receptor estrogênico foi altamente positivo em >90% dos pacientes, enquanto 35% apresentaram resultados positivos para o receptor de progesterona (RP). 88% dos tumores expressaram fortemente o receptor andrógeno; no entanto, apenas 9% foram positivos para HER2. Menos de 1% dos tumores foram triplamente negativos.[234] Devido à raridade dessa doença, a maioria das recomendações de tratamento para câncer de mama masculino é decorrente de estudos retrospectivos, bem como da extrapolação limitada de ensaios clínicos randomizados que envolvem o câncer de mama feminino.

A terapia local para câncer de mama masculino geralmente envolve MRM, pois estudos retrospectivos têm demonstrado que a mastectomia radical não melhorou o risco de recorrência ou sobrevida.[235] [236] No entanto, a mastectomia radical pode continuar sendo uma opção de tratamento para pacientes do sexo masculino cuja doença envolve o músculo peitoral maior ou gânglios de Rotter.[237]

Dados limitados envolvendo 100 procedimentos do linfonodo sentinela (LS) para câncer de mama masculino demonstraram que a taxa de identificação foi de 96%, enquanto apenas 13 pacientes foram submetidos à dissecação axilar completa depois de uma biópsia do LS negativa; nenhum resultado falso-negativo foi observado.[238] Assim, um painel de especialistas da ASCO considerou improvável a precisão da biópsia do LS dos homens ser inferior à das mulheres.[185]

As recomendações de terapia sistêmica adjuvante baseiam-se principalmente em ensaios clínicos randomizados que envolvem o câncer de mama feminino. Estudos retrospectivos têm demonstrado que a terapia sistêmica adjuvante confere um benefício nos homens, com o maior benefício observado com a terapia endócrina.[239] Por exemplo, um estudo retrospectivo com 156 pacientes com câncer de mama masculino no University of Texas MD Anderson Cancer Center mostrou que o tempo até à recorrência (razão de riscos 0.49, IC de 95% 0.27 a 0.90) e a sobrevida (razão de riscos 0.45, IC de 95% 0.25 a 0.84) foram significativamente maiores para os pacientes submetidos à terapia endócrina adjuvante.[239] Especificamente, o tamoxifeno foi associado a uma sobrevida atuarial de 5 anos de 61%, em comparação com 44% para controles históricos ($p = 0.006$).[240] Assim, para pacientes do sexo masculino com câncer de mama positivo para o receptor de hormônio, a terapia adjuvante com tamoxifeno durante 5 anos geralmente é recomendada.[104]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo			(resumo)
mulheres			
	■ carcinoma com linfonodos negativos, HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/ neu-negativo, ductal invasivo, lobular, misto ou metaplásico	1a	cirurgia
		mais	quimioterapia (baseada em antraciclina ou não)
		mais	radioterapia
	■ carcinoma com linfonodos positivos, HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-negativo, ductal invasivo, lobular ou metaplásico	1a	cirurgia
		mais	quimioterapia combinada de antraciclina associada a taxano
		mais	radioterapia
	■ câncer de mama HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-positivo, com linfonodos positivos ou negativos	1a	cirurgia
		mais	quimioterapia baseada em trastuzumabe
		mais	radioterapia
homens			
	■ carcinoma com linfonodos negativos, HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/ neu-negativo, ductal invasivo, lobular, misto ou metaplásico	1a	cirurgia
		mais	quimioterapia (baseada em antraciclina ou não)
		mais	radioterapia
	■ carcinoma com linfonodos positivos,	1a	cirurgia

Agudo

(resumo)

HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-negativo, ductal invasivo, lobular ou metaplásico

mais quimioterapia combinada de antraciclina associada a taxano

mais radioterapia

- **câncer de mama HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-positivo, com linfonodos positivos ou negativos**

1a cirurgia

mais quimioterapia baseada em trastuzumabe

mais radioterapia

Em curso

(resumo)

mulheres: positivo para receptor estrogênico (RE) e/ou positivo para receptor de progesterona (RP)

- **nenhum tratamento prévio contínuo: pré-menopausa**

1a terapia endócrina (hormônio) ou ooforectomia

mais profilaxia de osteoporose

adjunto bifosfonatos

- **nenhum tratamento prévio contínuo: pós-menopausa**

1a terapia endócrina (hormônio)

mais profilaxia de osteoporose

adjunto bifosfonato ou denosumabe

- **5 anos de tratamento com tamoxifeno completo: pós-menopausa agora confirmada**

1a terapia endócrina (inibidor da aromatase)

mais profilaxia de osteoporose

adjunto bifosfonato ou denosumabe

- **2 a 3 anos de tratamento com tamoxifeno completo: pós-menopausa confirmada**

1a terapia endócrina (inibidor da aromatase)

Em curso		(resumo)
	mais	profilaxia de osteoporose
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
mulheres: recidiva após conclusão da terapia		
	1a	tratamento individualizado
homens: positivo para receptor estrogênico (RE) e/ou positivo para receptor de progesterona (RP)		
	1a	terapia endócrina (hormônio)

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

mulheres

- **carcinoma com linfonodos negativos, HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-negativo, ductal invasivo, lobular, misto ou metaplásico**

1a

cirurgia

Opções primárias

- » terapia conservadora da mama
- ou-
- » mastectomia radical modificada
- ou-
- » mastectomia preservadora de pele

--E--

- » biópsia do linfonodo sentinela
- ou-
- » dissecação dos linfonodos axilares
- ou-
- » dissecação completa dos linfonodos axilares

» As mulheres clinicamente negativas para linfonodo podem optar por fazer cirurgia com conservação da mama ou mastectomia radical modificada.^{7[B]}^{Evidence} As contraindicações para cirurgia com conservação da mama incluem doença multicêntrica, microcalcificações mamográficas difusas que indicam multicentricidade, história de radioterapia prévia na mama ou parede torácica, margens positivas contínuas apesar de novas excisões razoáveis e gestação (mas, se a cirurgia com conservação da mama for realizada no terceiro trimestre, a radioterapia poderá ser adiada até depois do parto).

» Para a paciente clinicamente negativa para linfonodo que não recebeu radioterapia prévia ou cirurgia extensa na mama ou axila, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) pode ser uma alternativa razoável para a dissecação dos linfonodos axilares, pois o achado de linfonodos negativos durante a avaliação do linfonodo sentinela (LS) geralmente faz com que a dissecação dos linfonodos axilares seja desnecessária.^[104] ^[188] No entanto, a precisão desse procedimento depende muito da habilidade cirúrgica e da experiência.

» As pacientes diagnosticadas com LSs positivos devem fazer dissecação completa dos linfonodos axilares, embora deva ser

Agudo

mais

considerado o nomograma publicado que avalia a probabilidade de se prever metástases linfáticas adicionais em pacientes com câncer de mama com uma BLS positiva.^{[104] [189] [190]}

quimioterapia (baseada em antraciclina ou não)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias**FAC**

» fluorouracil
-e-
» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida

OU**FEC-100**

» fluorouracil
-e-
» epirrubicina
-e-
» ciclofosfamida

OU**CEF**

» ciclofosfamida
-e-
» epirrubicina
-e-
» fluorouracil

Opções secundárias**Colecistite aguda (CA)**

» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida

Opções terciárias**TC**

» docetaxel
-e-
» ciclofosfamida

OU**CMF**

» ciclofosfamida
-e-
» metotrexato

Agudo

-e-

» fluorouracil

» A sequência mais comum de tratamentos inclui cirurgia seguida por quimioterapia, radioterapia e terapia endócrina, nessa ordem.

» Fazer quimioterapia antes da cirurgia definitiva (neoadjuvante) não melhora a sobrevida global em comparação com a quimioterapia iniciada após a cirurgia (adjuvante).

» No entanto, administrar quimioterapia neoadjuvante oferece algumas vantagens.

» Especificamente, as pacientes com resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante tiveram uma melhora na sobrevida livre da doença e na sobrevida global. A quimioterapia neoadjuvante está associada a uma taxa maior de terapia bem-sucedida com conservação da mama que a terapia adjuvante.^{[109] [110]}

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens dos esquemas quimioterápicos disponíveis.

mais

radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia na mama inteira é um componente essencial da terapia local depois da cirurgia com conservação da mama e demonstrou reduzir a recorrência local de 5 anos.^[241]

» As recomendações para radioterapia pós-mastectomia incluem pacientes com margens cirúrgicas positivas, tumores T3/T4 e/ou ≥4 linfonodos axilares positivos.^{[204] [205]} Além disso, ela deve ser considerada para pacientes com tumores T1/T2 e 1 a 3 linfonodos envolvidos, bem como para aquelas com tumores T1/T2 e uma biópsia do linfonodo sentinela positiva.^{[104] [206] [207]}

» A irradiação parcial acelerada da mama pode ser considerada para pacientes com 50 anos de idade ou mais com câncer de mama unicêntrico, unifocal, com linfonodos negativos e não lobular com até 3 cm de tamanho sem um componente intraductal extensivo ou invasão linfovascular e margens negativas de pelo menos 2 mm.^[242]

1a

cirurgia

■ **carcinoma com linfonodos positivos,**

Agudo

HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-negativo, ductal invasivo, lobular ou metaplásico

Opções primárias

- » terapia conservadora da mama
- ou-
- » mastectomia radical modificada
- ou-
- » mastectomia preservadora de pele

--E--

- » biópsia do linfonodo sentinela
- ou-
- » dissecação dos linfonodos axilares
- ou-
- » dissecação completa dos linfonodos axilares

» As mulheres clinicamente negativas para linfonodo podem optar por fazer cirurgia com conservação da mama ou mastectomia radical modificada.^{7[B]}^{Evidence} As contraindicações para cirurgia com conservação da mama incluem doença multicêntrica, microcalcificações mamográficas difusas que indicam multicentricidade, história de radioterapia prévia na mama ou parede torácica, margens positivas contínuas apesar de novas excisões razoáveis e gestação (mas, se a cirurgia com conservação da mama for realizada no terceiro trimestre, a radioterapia poderá ser adiada até depois do parto).

» Para a paciente clinicamente negativa para linfonodo que não recebeu radioterapia prévia ou cirurgia extensa na mama ou axila, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) pode ser uma alternativa razoável para a dissecação dos linfonodos axilares, pois o achado de linfonodos negativos durante a avaliação do linfonodo sentinela (LS) geralmente faz com que a dissecação dos linfonodos axilares seja desnecessária.^[104] No entanto, a precisão desse procedimento depende muito da habilidade cirúrgica e da experiência.

» As pacientes diagnosticadas com LSs positivos devem fazer dissecação completa dos linfonodos axilares, embora deva ser considerado o nomograma publicado que avalia a probabilidade de se prever metástases linfáticas adicionais em pacientes com câncer de mama com uma BLS positiva.^[104] ^[189]

mais

quimioterapia combinada de antraciclina associada a taxano

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

FEC seguido por docetaxel

» fluorouracil
-e-
» epirrubicina
-e-
» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel

OU

AC seguido por paclitaxel

» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida

--E--

» paclitaxel

OU

ATC de dose densa

» doxorrubicina
-e-
» paclitaxel
-e-
» ciclofosfamida

OU

TAC

» docetaxel
-e-
» doxorrubicina
-e-
» ciclofosfamida

» Vários ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram o benefício de adicionar a terapia sequencial à base de taxano a um esquema à base de antraciclina para tratar pacientes com metástases conhecidas nos linfonodos axilares.[118] [119] [127]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens dos esquemas quimioterápicos disponíveis.

» Um ensaio clínico randomizado não demonstrou a não inferioridade de paclitaxel como agente único adjuvante a doxorrubicina e ciclofosfamida em pacientes com câncer de mama com 0 a 3 linfonodos positivos.[243]

Agudo

■ **câncer de mama HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-positivo, com linfonodos positivos ou negativos**

mais

» Foi demonstrado um benefício significativo no que diz respeito à sobrevida livre de doença com o paclitaxel semanal seguido de 4 ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida no câncer de mama operável. Uma análise exploratória observou melhora na sobrevida livre de doença e sobrevida global no subgrupo de pacientes com câncer de mama triplamente negativo que receberam paclitaxel semanal.[244]

radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia na mama inteira é um componente essencial da terapia local depois da cirurgia com conservação da mama e demonstrou reduzir a recorrência local de 5 anos.[241]

» As recomendações para radioterapia pós-mastectomia incluem pacientes com margens cirúrgicas positivas, tumores T3/T4 e/ou ≥4 linfonodos axilares positivos.[204] [205] Além disso, ela deve ser considerada para pacientes com tumores T1/T2 e 1 a 3 linfonodos envolvidos, bem como para aquelas com tumores T1/T2 e uma biópsia do linfonodo sentinela positiva.[104] [206] [207]

1a

cirurgia

Opções primárias

» **terapia conservadora da mama**
-ou-
» **mastectomia radical modificada**
-ou-
» **mastectomia preservadora de pele**

--E--

» **biópsia do linfonodo sentinela**
-ou-
» **dissecção dos linfonodos axilares**
-ou-
» **dissecção completa dos linfonodos axilares**

» As pacientes podem optar por fazer cirurgia com conservação da mama ou mastectomia radical modificada.7[B]Evidence As contraindicações para cirurgia com conservação da mama incluem doença multicêntrica, microcalcificações mamográficas difusas que indicam multicentricidade, história de radioterapia prévia na mama ou parede torácica, margens positivas contínuas apesar de novas excisões razoáveis e gestação (mas, se a cirurgia com conservação da mama for realizada

Agudo

mais

no terceiro trimestre, a radioterapia poderá ser adiada até depois do parto).

quimioterapia baseada em trastuzumabe

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias**AC seguido por TH**

» doxorubicina
-e-
» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel
-e-
» trastuzumabe

OU

AC seguido por TH e pertuzumabe

» doxorubicina
-e-
» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel
-e-
» trastuzumabe
-e-
» pertuzumabe

OU

TCH

» docetaxel
-e-
» carboplatina
-e-
» trastuzumabe

OU

TCHP

» docetaxel
-e-
» carboplatina
-e-
» trastuzumabe
-e-
» pertuzumabe

OU

PCH

» paclitaxel

Agudo

-e-

» carboplatina

-e-

» trastuzumabe

OU**TH seguido por FEC seguido por trastuzumabe**

» docetaxel

-e-

» trastuzumabe

--E--

» fluorouracil

-e-

» epirrubicina

-e-

» ciclofosfamida

--E--

» trastuzumabe

OU**TH ou PH associado ao pertuzumabe seguido por FEC**

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

--E--

» trastuzumabe

-e-

» pertuzumabe

--E--

» fluorouracil

-e-

» epirrubicina

-e-

» ciclofosfamida

OU**FEC seguido por docetaxel ou paclitaxel associado ao trastuzumabe e pertuzumabe**

» fluorouracil

-e-

» epirrubicina

-e-

» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

Agudo

--E--

» trastuzumabe

-e-

» pertuzumabe

OU

PH

» paclitaxel

-e-

» trastuzumabe

» A amplificação do gene HER2/neu é um preditor significativo de sobrevida global e do tempo até recidiva em pacientes com câncer de mama, estando essas pacientes também com aumento do risco de evoluir para recorrência locorregional.[134]

» O uso de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular de HER2/neu, alterou a perspectiva da doença de HER2/neu, melhorando significativamente a sobrevida livre de doença e a sobrevida global.[135] 2[B]Evidence

» Em pacientes com câncer de mama HER2-positivo, os resultados do ensaio clínico randomizado de fase III NOAH (Neo-Adjuvant Herceptin) mostraram que a adição de trastuzumabe à quimioterapia neoadjuvante melhora a sobrevida e as respostas tumorais e agora é o padrão de tratamento para a doença positiva para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2).[146] Dados do ensaio clínico HERA (1 vs. 2 anos de trastuzumabe)[139] e do ensaio clínico PHARE (6 meses vs. 1 ano de trastuzumabe)[140] confirmaram que a duração ideal da terapia adjuvante com trastuzumabe é de 1 ano, apesar de que 2 estudos de duração mais curta reportarão dados futuramente. Em um subconjunto pequeno do ensaio clínico Finland Herceptin (FinHER), um benefício quanto à sobrevida livre de doença foi observado quando o trastuzumabe foi usado durante apenas 9 semanas junto com quimioterapia.[141] Dados da comparação de quimioterapia sequencial versus terapia concomitante e trastuzumabe do ensaio clínico do North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) sugerem que a terapia concomitante resulta em melhor desfecho em longo prazo.[142]

» O estudo NeoSphere relatou que o tratamento com trastuzumabe, pertuzumabe e docetaxel resultou na taxa mais alta de resposta patológica

Agudo

completa (pCR) com o mínimo de toxicidade adicional em comparação a esses agentes em combinações duplas. Com base nesses dados, com subsequente aprovação pela Food and Drug Administration (FDA), o uso do pertuzumabe juntamente com o trastuzumabe e o docetaxel também deve ser considerado.^{[112] [149]}

» No ensaio clínico TRYPHAENA, um estudo de fase II aberto, os pacientes com câncer de mama inflamatório avançado localmente passível de tratamento cirúrgico foram randomizados para receber 6 ciclos de tratamento neoadjuvante. O tratamento com docetaxel associado à carboplatina, mais trastuzumabe e pertuzumabe por 6 ciclos resultou nas maiores taxas de resposta patológica completa (pCR).

» Paclitaxel adjuvante associado ao trastuzumabe pode ser considerado para pacientes com doença positiva para HER2 de estágio I de baixo risco, principalmente as não elegíveis para terapia adjuvante em decorrência de comorbidades. Tratamento com 12 semanas de paclitaxel e trastuzumabe seguido por 9 meses de trastuzumabe isolado resultou em um índice de sobrevida livre de doença de 3 anos de 98.7%.^{[144] [145]}

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens dos esquemas quimioterápicos disponíveis.

mais

radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia na mama inteira é um componente essencial da terapia local depois da cirurgia com conservação da mama e demonstrou reduzir a recorrência local de 5 anos.^[241]

» As recomendações para radioterapia pós-mastectomia incluem pacientes com margens cirúrgicas positivas, tumores T3/T4 e/ou ≥4 linfonodos axilares positivos.^{[204] [205]} Além disso, ela deve ser considerada para pacientes com tumores T1/T2 e 1 a 3 linfonodos envolvidos, bem como para aquelas com tumores T1/T2 e uma biópsia do linfonodo sentinela positiva.^{[104] [206] [207]}

homens

Agudo

- carcinoma com linfonodos negativos, HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-negativo, ductal invasivo, lobular, misto ou metaplásico

1a

cirurgia

Opções primárias

» mastectomia radical modificada

Opções secundárias

» mastectomia radical

» Geralmente, a terapia cirúrgica para câncer de mama masculino envolve mastectomia radical modificada, pois estudos retrospectivos têm demonstrado que a mastectomia radical não melhorou o risco de recorrência ou sobrevida.[235] [236] No entanto, a mastectomia radical pode continuar sendo uma opção de tratamento para pacientes do sexo masculino cuja doença envolve o músculo peitoral maior ou gânglios de Rotter.[237]

» Nos casos de câncer de mama recorrente, as considerações para cirurgia incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância, a possibilidade de alcançar margens negativas, se o paciente precisará de terapia sistêmica antes da ressecção e o número de locais envolvidos pela doença recorrente.

mais

quimioterapia (baseada em antraciclina ou não)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

FAC

» fluorouracil
-e-
» doxorubicina
-e-
» ciclofosfamida

OU

FEC-100

» fluorouracil
-e-
» epirrubicina
-e-
» ciclofosfamida

OU

CEF

Agudo

» ciclofosfamida

-e-

» epirrubicina

-e-

» fluorouracil

Opções secundárias

Colecistite aguda (CA)

» doxorrubicina

-e-

» ciclofosfamida

Opções terciárias

TC

» ciclofosfamida

-e-

» docetaxel

OU

CMF

» ciclofosfamida

-e-

» metotrexato

-e-

» fluorouracil

» As recomendações de terapia sistêmica adjuvante baseiam-se principalmente em ensaios clínicos randomizados que envolvem o câncer de mama feminino.

» Estudos retrospectivos têm demonstrado que a terapia sistêmica adjuvante confere um benefício nos homens, com o maior benefício observado com a terapia endócrina.[239]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens dos esquemas quimioterápicos disponíveis.

mais radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Nos homens, que geralmente não se submetem à cirurgia com conservação da mama para câncer de mama, a radioterapia é indicada pós-mastectomia para tumores de mama com ≥5 cm ou homens que tinham ≥4 linfonodos axilares positivos.[245]

» Nos casos de câncer de mama recorrente, as considerações para radioterapia incluem determinar se a recorrência foi em um local

Agudo

- carcinoma com linfonodos positivos, HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-negativo, ductal invasivo, lobular ou metaplásico

1a

irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância e o número de locais envolvidos pela doença recorrente.

cirurgia**Opções primárias**

» mastectomia radical modificada

Opções secundárias

» mastectomia radical

» Geralmente, a terapia cirúrgica para câncer de mama masculino envolve mastectomia radical modificada, pois estudos retrospectivos têm demonstrado que a mastectomia radical não melhorou o risco de recorrência ou sobrevida.[235] [236] No entanto, a mastectomia radical pode continuar sendo uma opção de tratamento para pacientes do sexo masculino cuja doença envolve o músculo peitoral maior ou gânglios de Rotter.[237]

» Nos casos de câncer de mama recorrente, as considerações para cirurgia incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância, a possibilidade de alcançar margens negativas, se o paciente precisará de terapia sistêmica antes da ressecção e o número de locais envolvidos pela doença recorrente.

mais

quimioterapia combinada de antraciclina associada a taxano

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias**FEC seguido por docetaxel**

» fluorouracil

-e-

» epirrubicina

-e-

» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel

OU**AC seguido por paclitaxel semanalmente**

» doxorubicina

-e-

» ciclofosfamida

--E--

Agudo

» paclitaxel

OU

ATC de dose densa

» doxorrubicina

-e-

» paclitaxel

-e-

» ciclofosfamida

OU

TAC

» docetaxel

-e-

» doxorrubicina

-e-

» ciclofosfamida

» As recomendações de terapia sistêmica adjuvante baseiam-se principalmente em ensaios clínicos randomizados que envolvem o câncer de mama feminino.

» Estudos retrospectivos têm demonstrado que a terapia sistêmica adjuvante confere um benefício nos homens, com o maior benefício observado com a terapia endócrina.[239]

» Vários ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram o benefício de adicionar a terapia sequencial à base de taxano a um esquema à base de antraciclina para tratar pacientes com metástases conhecidas nos linfonodos axilares.[118] [119] [127] Por exemplo, o estudo clínico CALGB 9344 Intergroup demonstrou que as reduções de perigo decorrentes da adição de paclitaxel a um esquema à base de antraciclina foram de 17% para recorrência e de 18% para morte.[119]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens dos esquemas quimioterápicos disponíveis.

mais

radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Nos homens, que geralmente não se submetem à cirurgia com conservação da mama para câncer de mama, a radioterapia é indicada pós-mastectomia para tumores de mama com ≥ 5 cm ou homens que tinham ≥ 4 linfonodos axilares positivos.[245]

Agudo

- **câncer de mama HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano)/neu-positivo, com linfonodos positivos ou negativos**

1a

» Nos casos de câncer de mama recorrente, as considerações para radioterapia incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância e o número de locais envolvidos pela doença recorrente.

cirurgia**Opções primárias**

» **mastectomia radical modificada**

Opções secundárias

» **mastectomia radical**

» Geralmente, a terapia cirúrgica para câncer de mama masculino envolve mastectomia radical modificada, pois estudos retrospectivos têm demonstrado que a mastectomia radical não melhorou o risco de recorrência ou sobrevida.[235] [236] No entanto, a mastectomia radical pode continuar sendo uma opção de tratamento para pacientes do sexo masculino cuja doença envolve o músculo peitoral maior ou gânglios de Rotter.[237]

» Nos casos de câncer de mama recorrente, as considerações para cirurgia incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância, a possibilidade de alcançar margens negativas, se o paciente precisará de terapia sistêmica antes da ressecção e o número de locais envolvidos pela doença recorrente.

mais

quimioterapia baseada em trastuzumabe

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias**AC seguido por TH**

» **doxorubicina**

-e-

» **ciclofosfamida**

--E--

» **docetaxel**

-e-

» **trastuzumabe**

OU**AC seguido por TH e pertuzumabe**

» **doxorubicina**

-e-

Agudo

» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel

-e-

» trastuzumabe

-e-

» pertuzumabe

OU

TCH

» docetaxel

-e-

» carboplatina

-e-

» trastuzumabe

OU

TCHP

» docetaxel

-e-

» carboplatina

-e-

» trastuzumabe

-e-

» pertuzumabe

OU

PCH

» paclitaxel

-e-

» carboplatina

-e-

» trastuzumabe

OU

TH seguido por FEC seguido por
trastuzumabe

» docetaxel

-e-

» trastuzumabe

--E--

» fluorouracil

-e-

» epirrubicina

-e-

» ciclofosfamida

--E--

» trastuzumabe

OU

Agudo

TH ou PH associado ao pertuzumabe seguido por FEC

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

--E--

» trastuzumabe

-e-

» pertuzumabe

--E--

» fluorouracil

-e-

» epirubicina

-e-

» ciclofosfamida

OU**FEC seguido por docetaxel ou paclitaxel associado ao trastuzumabe e pertuzumabe**

» fluorouracil

-e-

» epirubicina

-e-

» ciclofosfamida

--E--

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

--E--

» trastuzumabe

-e-

» pertuzumabe

OU**PH**

» paclitaxel

-e-

» trastuzumabe

» A amplificação do gene HER2/neu é um preditor significativo de sobrevida global e do tempo até recidiva em pacientes com câncer de mama.^[246]

» O uso de trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular de HER2/neu, alterou a perspectiva da doença de HER2/neu melhorando a sobrevida livre da doença e a sobrevida global.^{[135] 2[B]Evidence}

Agudo

» No entanto, enquanto as pacientes com câncer de mama HER2/neu-positivo se beneficiam com as antraciclinas, tem sido observado que a cardiotoxicidade aumenta com o uso de antraciclinas e trastuzumabe de maneira sequencial ou concomitante.[136] Assim, o uso adjuvante apropriado de trastuzumabe e antraciclinas nessa condição continua sendo explorado.

» Embora somente dados de relatos de caso estejam disponíveis envolvendo o uso de trastuzumabe para o tratamento de câncer de mama em homens, ele deve ser considerado uma opção de tratamento de câncer de mama masculino HER2/neu-positivo.[247]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens dos esquemas quimioterápicos disponíveis.

mais

radioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Nos homens, que geralmente não se submetem à cirurgia com conservação da mama para câncer de mama, a radioterapia é indicada pós-mastectomia para tumores de mama com ≥ 5 cm ou homens que tinham ≥ 4 linfonodos axilares positivos.[245]

» Nos casos de câncer de mama recorrente, as considerações para radioterapia incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância e o número de locais envolvidos pela doença recorrente.

Em curso

mulheres: positivo para receptor estrogênico (RE) e/ou positivo para receptor de progesterona (RP)

- nenhum tratamento prévio contínuo: pré-menopausa

1a

terapia endócrina (hormônio) ou ooforectomia

Opções primárias

» **tamoxifeno:** 20 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **ooforectomia cirúrgica**

Em curso

OU

» **goserrelina**: 3.6 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Depois da quimioterapia (se indicada), uma mulher com câncer de mama positivo para RE e/ou RP que está na pré-menopausa começará a terapia endócrina (hormônio) contínua, mais normalmente com tamoxifeno ou goserrelina, embora a ooforectomia cirúrgica seja uma opção alternativa.^{3[B]}[Evidence](#)

» O tamoxifeno continuará durante 5 anos se a paciente permanecer na pré-menopausa durante o período de 5 anos. Se for confirmado que a paciente está menopausada no ano 2 ou 3 do período da terapia endócrina, ela poderá passar para a terapia com inibidor da aromatase durante o tempo restante do período de 5 anos. O tamoxifeno adjuvante tem sido usado por uma duração de 10 anos para o tratamento de câncer de risco mais elevado em mulheres que continuam na pré-menopausa no final de 5 anos do tratamento inicial.^[159]

mais

profilaxia de osteoporose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **exercícios com carga**

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1200-1500 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

-e-

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

» Um estudo de coorte que avalia o risco de fratura vertebral nas mulheres com câncer de mama não metastático demonstrou que a incidência de fratura vertebral foi de cerca de 5 vezes maior que o normal nas mulheres desde o momento do primeiro diagnóstico (razão de chances de 4.7, intervalo de confiança [IC] de 95% 2.3 a 9.9), confirmando a hipótese de que o tratamento de câncer de mama afeta negativamente a saúde dos ossos.^[219]

» Além disso, o uso de terapias endócrinas, como inibidores de aromatase, pode diminuir ainda mais a densidade mineral óssea (DMO).

» A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a ingestão adequada de

Em curso

■ nenhum tratamento
prévio contínuo: pós-
menopausa

adjunto

cálcio e vitamina D, exercícios com carga e evitar o tabagismo para a saúde óssea em mulheres com câncer de mama.^[221]

bifosfonatos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 6 meses

» Embora novos ensaios clínicos estejam começando a oferecer evidência promissora de profilaxia de osteoporose com terapia de bifosfonato na condição da terapia com inibidor da aromatase, há evidências insuficientes para recomendar a terapia com bifosfonato para todas as pacientes que estão tomando inibidores de aromatase com DMO normal ou na faixa osteopênica.

» Os riscos (incluindo osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia) e os benefícios da terapia de bifosfonato nessa condição devem ser discutidos entre a paciente e o médico.

1a

terapia endócrina (hormônio)**Opções primárias**

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

Em curso

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Depois da quimioterapia (se indicado), uma mulher menopausada com câncer de mama positivo para RE e/ou RP começará a terapia endócrina (hormônio) contínua.

» Em geral, nessas pacientes, os 5 anos da terapia com inibidor da aromatase produzem uma melhora de 18% a 21% na sobrevida livre de doença em comparação com o tamoxifeno.[162] [163]

» O tratamento deve continuar durante 5 anos.

mais

profilaxia de osteoporose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **exercícios com carga**

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1200-1500 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

-e-

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

» Um estudo de coorte que avalia o risco de fratura vertebral nas mulheres com câncer de mama não metastático demonstrou que a incidência de fratura vertebral foi de cerca de 5 vezes maior que o normal nas mulheres desde o momento do primeiro diagnóstico (razão de chances de 4.7, intervalo de confiança [IC] de 95% 2.3 a 9.9), confirmando a hipótese de que o tratamento de câncer de mama afeta negativamente a saúde dos ossos.[219]

» Além disso, o uso de terapias endócrinas, como inibidores de aromatase, pode diminuir ainda mais a densidade mineral óssea (DMO).

» A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a ingestão adequada de cálcio e vitamina D, exercícios com carga e evitar o tabagismo para a saúde óssea em mulheres com câncer de mama.[221]

adjunto

bifosfonato ou denosumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 6 meses

Opções secundárias

» **denosumabe**: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses

» Vários ensaios clínicos avaliaram o uso de bifosfonatos profiláticos para prevenir a perda óssea e melhorar os desfechos oncológicos na condição adjuvante em pacientes menopausadas.

» Dados do estudo ZO-FAST sugerem que o uso imediato de ácido zoledrônico em mulheres menopausadas que recebem letrozol resulta em DMO preservada e está associado à melhora da sobrevida livre de doença e menos recorrências locais e distantes em comparação ao letrozol isolado.[225]

» Além disso, uma metanálise de dados individuais de pacientes de ensaios clínicos randomizados incluindo mais de 17,000 mulheres relatou que a terapia adjuvante com bifosfonato reduz recorrências ósseas em 34% e a mortalidade por câncer de mama em 17% em mulheres menopausadas com câncer de mama em estágio inicial, embora esses desfechos não tenham melhorado significativamente em mulheres na pré-menopausa. Esse benefício foi independente do estado do RE, do estado do linfonodo, do uso de quimioterapia e do tipo de bifosfonato usado.[226]

» Com base nessa análise mais recente, o tratamento com bifosfonato deve ser considerado para mulheres menopausadas com câncer de mama, particularmente aquelas com perda óssea ou que estejam recebendo inibidores da aromatase.

» Os riscos (incluindo osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia) e os benefícios

Em curso

- 5 anos de tratamento com tamoxifeno completo: pós-menopausa agora confirmada

1a

da terapia com bifosfonato nessa condição devem ser discutidos entre a paciente e o médico. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[71]

» O denosumabe, um anticorpo IgG2 (imunoglobulina G2) monoclonal humano que se liga ao RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta), agora está disponível como alternativa aos bifosfonatos para profilaxia da osteoporose em pacientes que recebem IAs.[227] O ABCSG-18, ensaio clínico prospectivo de fase III duplo cego e controlado por placebo, descobriu que o denosumabe adjuvante diminui o risco de fratura em mulheres menopausadas com câncer de mama recebendo inibidores da aromatase.[228] Outros estudos para definir melhor a função e a dosagem do denosumabe na prevenção da perda óssea em pacientes menopausadas (D-CARE2) estão em andamento.

terapia endócrina (inibidor da aromatase)**Opções primárias**

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os resultados do ensaio clínico MA.17 indicam que as pacientes com câncer de mama positivo para RE e/ou RP, que terminaram os 5 anos da terapia com tamoxifeno e estão comprovadamente menopausadas, provavelmente terão benefício com a terapia endócrina adjuvante prolongada com um inibidor de aromatase durante mais 5 anos.[169]

mais

profilaxia de osteoporose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **exercícios com carga**

-e-

Em curso

» **carbonato de cálcio**: 1200-1500 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

-e-

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

» Um estudo de coorte que avalia o risco de fratura vertebral nas mulheres com câncer de mama não metastático demonstrou que a incidência de fratura vertebral foi de cerca de 5 vezes maior que o normal nas mulheres desde o momento do primeiro diagnóstico (razão de chances de 4.7, intervalo de confiança [IC] de 95% 2.3 a 9.9), confirmando a hipótese de que o tratamento de câncer de mama afeta negativamente a saúde dos ossos.^[219]

» Além disso, o uso de terapias endócrinas, como inibidores de aromatase, pode diminuir ainda mais a densidade mineral óssea (DMO).

» A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a ingestão adequada de cálcio e vitamina D, exercícios com carga e evitar o tabagismo para a saúde óssea em mulheres com câncer de mama.^[221]

adjunto

bifosfonato ou denosumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 6 meses

Opções secundárias

» **denosumabe**: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses

» Vários ensaios clínicos avaliaram o uso de bifosfonatos profiláticos para prevenir a perda óssea e melhorar os desfechos

Em curso

oncológicos na condição adjuvante em pacientes menopausadas.

» Dados do estudo ZO-FAST sugerem que o uso imediato de ácido zoledrônico em mulheres menopausadas que recebem letrozol resulta em DMO preservada e está associado à melhora da sobrevida livre de doença e menos recorrências locais e distantes em comparação ao letrozol isolado.[225]

» Além disso, uma metanálise de dados individuais de pacientes de ensaios clínicos randomizados incluindo mais de 17,000 mulheres relatou que a terapia adjuvante com bifosfonato reduz recorrências ósseas em 34% e a mortalidade por câncer de mama em 17% em mulheres menopausadas com câncer de mama em estágio inicial, embora esses desfechos não tenham melhorado significativamente em mulheres na pré-menopausa. Esse benefício foi independente do estado do RE, do estado do linfonodo, do uso de quimioterapia e do tipo de bifosfonato usado.[226]

» Com base nessa análise mais recente, o tratamento com bifosfonato deve ser considerado para mulheres menopausadas com câncer de mama, particularmente aquelas com perda óssea ou que estejam recebendo inibidores da aromatase.

» Os riscos (incluindo osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia) e os benefícios da terapia com bifosfonato nessa condição devem ser discutidos entre a paciente e o médico. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[71]

» O denosumabe, um anticorpo IgG2 (imunoglobulina G2) monoclonal humano que se liga ao RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta), agora está disponível como alternativa aos bifosfonatos para profilaxia da osteoporose em pacientes que recebem IAs.[227] O ABCSG-18, ensaio clínico prospectivo de fase III duplo cego e controlado por placebo, descobriu que o denosumabe adjuvante diminui o risco de fratura em mulheres menopausadas com câncer de mama recebendo inibidores da aromatase.[228] Outros estudos para definir melhor a função e a dosagem do denosumabe na prevenção da perda óssea em pacientes menopausadas (D-CARE2) estão em andamento.

Em curso

- 2 a 3 anos de tratamento com tamoxifeno completo: pós-menopausa confirmada

1a

terapia endócrina (inibidor da aromatase)

Opções primárias

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia

» Depois da quimioterapia (se indicada), uma paciente com câncer de mama positivo para RE e/ou RP que está na pré-menopausa começará a terapia endócrina (hormônio), frequentemente com tamoxifeno (embora goserrelina ou ooforectomia cirúrgica seja uma opção alternativa).

» O tamoxifeno continuará durante 5 anos se a paciente permanecer na pré-menopausa durante o período de 5 anos. Se for confirmado que a paciente está menopausada nos anos 2 e 3 do período da terapia endócrina, ela deverá passar para a terapia com inibidor da aromatase durante os restantes anos do período de 5 anos.

mais

profilaxia de osteoporose

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **exercícios com carga**

-e-

» **carbonato de cálcio**: 1200-1500 mg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas

-e-

» **ergocalciferol**: 400-800 unidades por via oral uma vez ao dia

» Um estudo de coorte que avalia o risco de fratura vertebral nas mulheres com câncer de mama não metastático demonstrou que a incidência de fratura vertebral foi de cerca de 5 vezes maior que o normal nas mulheres desde o momento do primeiro diagnóstico (razão de chances de 4.7, intervalo de confiança [IC] de 95% 2.3 a 9.9), confirmando a hipótese de que o tratamento de câncer de mama afeta negativamente a saúde dos ossos.[219]

Em curso

» Além disso, o uso de terapias endócrinas, como inibidores de aromatase, pode diminuir ainda mais a densidade mineral óssea (DMO).

» A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a ingestão adequada de cálcio e vitamina D, exercícios com carga e evitar o tabagismo para a saúde óssea em mulheres com câncer de mama.[221]

adjunto bifosfonato ou denosumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido alendrônico**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **risedronato de sódio**: 5 mg por via oral uma vez ao dia; ou 35 mg por via oral uma vez por semana

OU

» **ácido zoledrônico**: 4 mg por via intravenosa a cada 6 meses

Opções secundárias

» **denosumabe**: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses

» Vários ensaios clínicos avaliaram o uso de bifosfonatos profiláticos para prevenir a perda óssea e melhorar os desfechos oncológicos na condição adjuvante em pacientes menopausadas.

» Dados do estudo ZO-FAST sugerem que o uso imediato de ácido zoledrônico em mulheres menopausadas que recebem letrozol resulta em DMO preservada e está associado à melhora da sobrevida livre de doença e menos recorrências locais e distantes em comparação ao letrozol isolado.[225]

» Além disso, uma metanálise de dados individuais de pacientes de ensaios clínicos randomizados incluindo mais de 17,000 mulheres relatou que a terapia adjuvante com bifosfonato reduz recorrências ósseas em 34% e a mortalidade por câncer de mama em 17% em mulheres menopausadas com câncer de mama em estágio inicial, embora esses desfechos

Em curso

não tenham melhorado significativamente em mulheres na pré-menopausa. Esse benefício foi independente do estado do RE, do estado do linfonodo, do uso de quimioterapia e do tipo de bifosfonato usado.[226]

» Com base nessa análise mais recente, o tratamento com bifosfonato deve ser considerado para mulheres menopausadas com câncer de mama, particularmente aquelas com perda óssea ou que estejam recebendo inibidores da aromatase.

» Os riscos (incluindo osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia) e os benefícios da terapia com bifosfonato nessa condição devem ser discutidos entre a paciente e o médico. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[71]

» O denosumabe, um anticorpo IgG2 (imunoglobulina G2) monoclonal humano que se liga ao RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-beta), agora está disponível como alternativa aos bifosfonatos para profilaxia da osteoporose em pacientes que recebem IAs.[227] O ABCSG-18, ensaio clínico prospectivo de fase III duplo cego e controlado por placebo, descobriu que o denosumabe adjuvante diminui o risco de fratura em mulheres menopausadas com câncer de mama recebendo inibidores da aromatase.[228] Outros estudos para definir melhor a função e a dosagem do denosumabe na prevenção da perda óssea em pacientes menopausadas (D-CARE2) estão em andamento.

mulheres: recidiva após conclusão da terapia

1a tratamento individualizado

» Índices de recorrência de aproximadamente 1% a 2% por ano ocorrem em pacientes tratadas com terapia conservadora da mama.

» O tratamento de recorrência locorregional requer a coordenação de uma equipe multidisciplinar para determinar a função e o momento da cirurgia, da radioterapia e da terapia sistêmica. As considerações para terapia local incluem determinar se a recorrência foi em um local irradiado anteriormente, a presença ou ausência de metástases à distância e o número de locais envolvidos pela doença recorrente. As considerações para cirurgia também devem

Em curso

levar em conta a habilidade de atingir margens negativas e se a paciente precisará de terapia sistêmica antes da ressecção.[229]

» Deve-se considerar a terapia sistêmica após recorrência antes das intervenções. Para mulheres menopausadas com câncer de mama positivo para o receptor de hormônio com progressão de inibidores da aromatase não esteroidais, o tratamento endócrino duplo com fulvestranto associado à privação de estrogênio não é melhor que o tratamento com fulvestranto ou exemestano isolado.[230] A combinação de fulvestranto e um inibidor da aromatase versus um inibidor da aromatase isolado parece beneficiar os pacientes virgens de terapia endócrina em particular.[231] [232] Entretanto, como esta é uma população de pacientes raramente encontrada, a prática padrão continua sendo o uso de terapia hormonal com agente único. Para recorrências locorregionais isoladas de câncer de mama totalmente ressecadas, a quimioterapia adjuvante resultou em melhora na sobrevida livre de doença e deve ser considerada especialmente se a recorrência foi triplamente negativa.[233]

homens: positivo para receptor estrogênico (RE) e/ou positivo para receptor de progesterona (RP)

1a terapia endócrina (hormônio)

Opções primárias

» **tamoxifeno:** 20 mg por via oral uma vez ao dia

» Em homens com câncer de mama positivo para RE e/ou RP, estudos retrospectivos demonstraram que a terapia endócrina adjuvante confere um benefício de sobrevida significativo, sendo o maior benefício observado com a terapia endócrina.[239]

» Especificamente, o tamoxifeno tem sido associado a uma sobrevida atuarial de 5 anos de 61%, em comparação com 44% para controles históricos ($p = 0.006$).[240]

» Assim, para pacientes do sexo masculino com câncer de mama positivo para o receptor de hormônio, a terapia adjuvante com tamoxifeno durante 5 anos geralmente é recomendada.

Novidades

Inibidores da poli ADP-ribose polimerase (PARP)

O inibidor da PARP, iniparibe, foi avaliado em um ensaio de fase III randomizado para pacientes com câncer de mama metastático triplamente negativo. Neste ensaio, a taxa de benefício clínico, a taxa de resposta, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram significativas para aquelas randomizadas para receber gencitabina, carboplatina e iniparibe versus gencitabina e carboplatina isoladamente. Apesar desses resultados positivos, um ensaio de fase III confirmatório não observou uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão.[\[248\]](#) [\[249\]](#)

Carboplatina

A adição de carboplatina à quimioterapia neoadjuvante padrão demonstrou aumentar significativamente os índices de pCR para cânceres de mama de estágio II a III triplamente negativos (isto é, sem receptores de estrogênio, progesterona, ou tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano [HER2]).[\[250\]](#) [\[251\]](#)

Recomendações

Monitoramento

A American Society of Clinical Oncology recomenda a avaliação regular e completa da história, o exame físico e a mamografia como o principal meio de vigilância em longo prazo do câncer de mama.^[282] A detecção precoce de recorrências isoladas em pacientes sem sintomas pode melhorar a sobrevida das pacientes com câncer de mama.^[283] Todas as pacientes devem ser submetidas a uma avaliação da história e a um exame físico detalhados feitos por um médico que tenha experiência na vigilância de pacientes com câncer e em exames de mama. Os intervalos entre os exames devem ser de 3 a 6 meses nos primeiros 3 anos, de 6 a 12 meses nos anos 4 e 5 e, depois, uma vez ao ano.^[282]

As pacientes submetidas à cirurgia com conservação da mama devem fazer uma mamografia pós-tratamento 1 ano depois da mamografia inicial e no mínimo 6 meses depois de concluir a radioterapia. Depois, a não ser que haja indicação clínica, uma mamografia anual é suficiente.^[282] O uso de outros exames laboratoriais (incluindo marcadores tumorais) e outras imagens do corpo não é recomendado, a não ser que haja indicação clínica.

Instruções ao paciente

Depois do tratamento de câncer de mama, o médico normalmente é consultado sobre a segurança de futuras gestações. Três grandes estudos de base populacional (com base na Finlândia, na Dinamarca e em Estocolmo) não mostraram nenhum aumento estatisticamente significativo na mortalidade das sobreviventes de câncer de mama que engravidaram. Além disso, em um estudo retrospectivo de mulheres que foram diagnosticadas com carcinoma de mama invasivo entre 1983 e 1992, a gestação não teve nenhum impacto estatisticamente significativo na sobrevida.

No entanto, em decorrência do risco de viés de resposta e ao efeito “mãe saudável” (isto é, somente mulheres que se sentem ou estão suficientemente saudáveis engravidam e aquelas que são afetadas pela doença não engravidam) nesses estudos, novas pesquisas são necessárias. Por enquanto, os riscos e benefícios da gestação nessa condição devem ser discutidos com cada paciente antes de ser tomada essa decisão bastante pessoal.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
náuseas e/ou vômitos relacionados à quimioterapia	curto prazo	alta
<p>A maioria dos agentes quimioterápicos usados para tratar câncer de mama pode ser classificada como tendo potencial emetogênico baixo a moderado. Entre os agentes com potencial emetogênico moderado estão a doxorrubicina, a epirrubina e a ciclofosfamida.^[256]</p> <p>As diretrizes mais recentes da American Society of Clinical Oncology para o uso de antieméticos recomendam o uso de um esquema com 3 medicamentos para pacientes que estão se submetendo a tratamento nessa condição, consistindo em glicocorticoides, antagonistas de 5-HT₃ e aprepitanto.^[257]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
febre neutropênica/neutropenia relacionada à quimioterapia	curto prazo	média
<p>Aproximadamente 10 a 14 dias após a administração de cada ciclo de quimioterapia, a contagem de leucócitos diminui para seu ponto mais baixo.</p> <p>Durante o período do ponto mais baixo, a probabilidade de infecção sobreposta é maior. Uma diminuição brusca na contagem de leucócitos é muito mais provável na quimioterapia de dose densa, TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida) e FEC-100 (fluoruracila, epirrubicina e ciclofosfamida 100).^[258]</p> <p>Alguns dados sugerem que o índice de massa corporal (IMC) influencia na toxicidade, com menos neutropenia febril e menos eventos neutropênicos em pacientes obesos.^[259]</p> <p>Administrar fatores de crescimento de leucócitos nessa situação pode ajudar a reduzir o risco de hospitalização decorrente de febre neutropênica. Caso uma paciente desenvolva febre neutropênica, é recomendado coletar sangue, urina, culturas viral e específica do local.^[260]</p> <p>Depois de coletar as culturas, a terapêutica antimicrobiana pode ser iniciada; a terapia oral é aceitável em pacientes com baixo risco, mas as pacientes de alto risco talvez precisem de hospitalização e antibioticoterapia intravenosa.</p>		
osteopenia/osteoporose relacionada ao inibidor da aromatase	longo prazo	alta
<p>Devido à supressão contínua dos níveis de estrogênio nas mulheres menopausadas, os inibidores de aromatase permitem a reabsorção óssea, aumentando o risco de osteopenia e osteoporose. No estudo ATAC (Anastrozole, Tamoxifen, Alone, or in Combination), depois de 2 anos de tratamento com anastrozol, foram observadas uma perda mediana de 4.1% de densidade mineral óssea (DMO) da coluna lombar e um perda de 3.9% de DMO do quadril total.^[220] Consequentemente, as pacientes são incentivadas a aumentar os exercícios com carga e a suplementação de cálcio quando tomam inibidores de aromatase.</p> <p>Além disso, a função dos bifosfonatos nessa condição continua sendo estudada. Por exemplo, o estudo Z-FAST (Zoledronic Acid - Letrozole Adjuvant Synergy Trial) randomizou pacientes que recebem letrozol adjuvante para receberem ácido zoledrônico de início antecipado ou protelado. O grupo protelado recebeu ácido zoledrônico quando o T-score diminuiu para menos de -2.0 ou quando ocorreu uma fratura não traumática. No mês 12, a DMO da espinha lombar foi 4.4% maior no grupo antecipado que no grupo protelado ($p < 0.0001$) e a DMO do quadril total foi 3.3% maior ($p < 0.0001$).</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sintomas vasomotores relacionados ao medicamento	longo prazo	alta
<p>Os sintomas vasomotores (incluindo fogachos, irritabilidade, alterações no sono e ressecamento vaginal) podem decorrer de insuficiência ovariana prematura causada pela terapia citotóxica, do bloqueio hormonal causado pelo tamoxifeno ou do esgotamento dos níveis de estradiol e estrona devido aos inibidores de aromatase. Os níveis de serotonina, que são baixos nas mulheres em menopausa, podem estar relacionados a esses sintomas. A venlafaxina, um inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS), foi estudada no ensaio clínico duplo cego com sobreviventes de câncer de mama. Ela provocou uma redução de 61% nos sintomas vasomotores (em comparação com uma redução de 27% do placebo apenas).[276] [277] No entanto, os ISRSs também bloqueiam a enzima 2D6, que é responsável pela conversão do tamoxifeno em seu metabólito ativo (endoxifeno). Especificamente, agentes como fluoxetina e paroxetina têm reduzido os níveis de endoxifeno.[278] Para pacientes que não respondem ou não podem tomar ISRSs, outras opções para o tratamento dos sintomas vasomotores incluem gabapentina (que reduziu o fogacho em 48% nas mulheres com câncer de mama, em comparação com uma redução de 23% por placebo), clonidina (que reduziu o fogacho em 2.2 por dia, em comparação com uma redução de 1.2 por dia por placebo) e acupuntura.[279] [280] O acetato de megestrol da progestina foi eficaz na redução dos sintomas vasomotores nas pacientes com câncer de mama. Os riscos em potencial associados à terapia continuam desconhecidos.[281]</p>		
linfedema	longo prazo	média
<p>O linfedema pode ocorrer depois de uma dissecação dos linfonodo axilares. Para reduzir o risco de linfedema, exercícios preventivos podem ser usados, como colocar as duas mãos atrás do pescoço, atrás da cintura, em cima da cabeça e esticadas em linha reta.[271] [272] Se, apesar das medidas preventivas, o linfedema ocorrer, a paciente deverá ser encaminhada para terapia ocupacional e/ou fisioterapia, na qual o tratamento pode incluir massagem linfática manual para melhorar a drenagem linfática do membro afetado, medindo e colocando uma manga de compressão para reduzir o acúmulo de líquido, ensinando e realizando exercícios de linfedema para melhorar o fluxo de líquido, bombeamento sequencial vasopneumático e discutindo precauções de segurança para reduzir o risco de infecção sobreposta. Além disso, as pacientes devem evitar procedimentos clínicos (como coletas de sangue, imunizações e medições da pressão arterial [PA]) que envolvem o membro afetado, usar mangas compridas e luvas em ambientes externos para reduzir o risco de cortes, levantar o braço acima do coração quando estiverem deitadas e evitar levantar ou movimentar objetos pesados.</p> <p>Um ensaio clínico randomizado de terapia linfática descongestiva para o tratamento de linfedema comparou a drenagem linfática manual diária e a bandagem seguida de bandagens de compressão com a compressão das bandagens isolada. A meta primária desse estudo foi a redução da porcentagem no volume em excesso do grupo da linha basal até 6 semanas, e não encontrou diferença entre os grupos que perdiam 50% ou mais de volume em excesso no grupo.[273]</p>		
neuropatia periférica relacionada ao taxano	longo prazo	média
<p>Os taxanos, como paclitaxel e docetaxel, estão associados a uma neuropatia periférica motora e sensorial dependente da dose e da programação. Os agentes que têm sido usados para tratar essa complicação incluem antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina), gabapentina e venlafaxina.[274] [275] Além disso, as pacientes com neuropatia sensorial ou motora significativa devem ser encaminhadas para um fisioterapeuta, que lhes pode ensinar exercícios de fortalecimento e treinamento de equilíbrio, para reduzir o risco de lesão.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
câncer de endométrio relacionado ao tamoxifeno	longo prazo	baixa
<p>O estudo clínico de prevenção IBIS-I (International Breast Cancer Intervention Study-1) mostrou um aumento não significativo estatisticamente de 2 vezes na incidência de câncer de endométrio nas mulheres que receberam tamoxifeno.[51] O ensaio clínico NSABP P-1 também encontrou 4 casos de sarcoma uterino nas mulheres tratadas com tamoxifeno. Consequentemente, o monitoramento ginecológico rígido é necessário antes, durante e depois da conclusão da terapia com tamoxifeno.</p>		
insuficiência ovariana relacionada à quimioterapia	variável	média
<p>A incidência de insuficiência ovariana depois da quimioterapia aumenta com a idade em que a quimioterapia foi administrada.[261] Um estudo retrospectivo constatou que a porcentagem média das pacientes que desenvolveram insuficiência ovariana depois de ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila (CMF) foi 40% no grupo de pacientes mais jovens versus 76% no grupo de pacientes mais velhas.</p> <p>Os mecanismos para solucionar os problemas de infertilidade que ocorrem nas mulheres jovens que receberam quimioterapia curativa para câncer de mama incluem terapias mais recentes como supressão ovariana (usando agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina [GnRH]), ooforopexia e criopreservação de oócitos.</p> <p>A lógica que está por trás do uso de agonistas de GnRH baseia-se na teoria de que agentes quimioterápicos como a ciclofosfamida causam um ciclo de lesão no folículo ovariano, causando uma nova seção gonadotrófica hipofisária, que estimula ainda mais os folículos ovarianos e aumenta o risco do tecido de células germinativas. Assim, usando agonistas de GnRH para suprimir a atividade gonadal durante a quimioterapia, a função ovariana pode ser preservada. Dois estudos pilotos que usam agonistas de GnRH junto com quimioterapia adjuvante em mulheres na pré-menopausa demonstraram uma alta taxa de preservação da função ovariana, que foi documentada com a retomada do fluxo menstrual depois da quimioterapia.[262] [263] Estudos adicionais, incluindo ensaios clínicos do Southwest Oncology Group e do German Breast Group, estão sendo realizados.[264] No entanto, esse campo da oncologia continua evoluindo.</p>		
cardiomiopatia relacionada às antraciclina	variável	baixa
<p>A probabilidade de cardiomiopatia induzida por doxorubicina aumenta com a dose cumulativa de doxorubicina recebida, com doses de 400, 550 e 700 mg/m² correlacionadas a 3%, 7% e 18% das pacientes que desenvolvem cardiotoxicidade, respectivamente.[265] Constatou-se que o risco de cardiotoxicidade relacionada à epirrubina ocorre em uma dose cumulativa significativamente menor que o suposto anteriormente (900 mg/m²).[266] O risco aumenta nas pessoas que também recebem trastuzumabe, sequencial ou simultaneamente.[136]</p> <p>Assim, as pacientes que recebem antraciclina devem ser monitoradas de perto quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca. A administração por infusão da antraciclina pode reduzir o risco de cardiotoxicidade.[267] Além disso, a infusão de dexrazoxano, um quelante de ácido etilendiaminotetracético, que se liga ao ferro, pode reduzir o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) induzida por antraciclina.[268] Se, apesar de todas as medidas, a paciente desenvolver ICC induzida por antraciclina, a orientação do departamento de cardiologia é essencial no tratamento clínico da cardiopatia da paciente.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
leucemia relacionada à quimioterapia	variável	baixa
<p>Dados dos ensaios clínicos NSABP revelaram que, depois do tratamento com AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) padrão, a incidência cumulativa de leucemia mielogênica aguda (LMA) e/ou síndrome mielodisplásica foi de 0.21%; isso aumentou para 1.01% nas pacientes que receberam esquemas de quimioterapia mais intensos.[269]</p> <p>A revisão das informações do banco de dados Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare encontrou um risco ligeiramente superior; o risco absoluto de evoluir para LMA em 10 anos depois de qualquer quimioterapia adjuvante para câncer de mama foi de 1.8% (versus 1.2% para mulheres que não receberam quimioterapia).[270]</p>		
trombose venosa profunda (TVP) relacionada ao tamoxifeno	variável	baixa
<p>O ensaio clínico NSABP P-1 Breast Cancer Prevention constatou que o tamoxifeno resultou em um aumento no risco de TVP, especialmente entre as mulheres com mais de 50 anos.[51]</p>		
embolia pulmonar relacionada ao tamoxifeno	variável	baixa
<p>O ensaio clínico NSABP P-1 Breast Cancer Prevention constatou que o tamoxifeno resultou em um aumento no risco de embolia pulmonar, especialmente entre as mulheres com idade >50 anos.[51]</p> <p>Por exemplo, entre as mulheres com idade >50 anos, o tamoxifeno foi associado a um risco relativo de embolia pulmonar de 2.16.</p>		

Prognóstico

Orientações baseadas em pacientes para determinar o prognóstico

O prognóstico de cada paciente com câncer de mama primário está passando por estudos intensos. O programa Adjuvant! Online inclui informações sobre a idade da paciente, as comorbidades clínicas, o tamanho do tumor, o grau do tumor, o quadro de receptor estrogênico e o número de linfonodos axilares positivos.[252] Com esses dados, o programa Adjuvant! Online calcula a probabilidade de recorrência e mortalidade em 10 anos para a paciente. [Adjuvant! Online program] O programa também calcula o benefício absoluto que seria derivado da terapia endócrina adjuvante e da quimioterapia.

Orientações baseadas no tumor para determinar o prognóstico

Ensaio da expressão gênica (por exemplo, Oncotype DX®) podem ser usados por médicos para orientar decisões sobre quimioterapia adjuvante.[75] [76] [77] [78] O ensaio Oncotype DX® é um ensaio multigênico baseado na reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa que avalia a expressão de 21 genes selecionados de modo prospectivo nas lâminas do tumor envolvido em parafina da paciente.[79] O ensaio é usado para determinar se uma paciente com câncer de mama com linfonodos negativos e positivo para receptor de hormônio seria beneficiada com a quimioterapia adjuvante versus terapia endócrina isolada. Com base nessa expressão, determina-se uma taxa de recorrência baixa, intermediária ou alta, e essa taxa pode ser usada para ajudar o médico e a paciente a determinar se a terapia endócrina isolada (versus quimioterapia sequencial e terapia endócrina) é suficiente para o câncer de mama com linfonodos negativos da paciente.

O Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) demonstrou que o escore de recorrência de 21 genes pode selecionar uma coorte de pacientes que têm uma chance de 99% de sobrevida de 5 anos sem metástase à distância e que podem ser tratadas com terapia endócrina adjuvante isolada.[80] Estão pendentes os resultados da indicação randomizada da quimioterapia padrão em comparação à ausência de quimioterapia no grupo de risco intermediário identificado pelo ensaio de recorrência de 21 genes.

O ensaio de 70 genes MammaPrint® é incapaz de identificar um grupo de pacientes com câncer de mama precoce para as quais a quimioterapia é desnecessária ou inefetiva.[78]

Outros biomarcadores, incluindo antígeno carcinoembrionário, ativador de plasminogênio da uroquinase (uPA) e inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) também foram estudados quanto à importância prognóstica/preditiva. Dados de acompanhamento de dez anos do estudo Chemo-N0 sugerem que o uPA e o PAI-1 elevados são preditivos de maior taxa de recorrência e também que pacientes com uPA e PAI-1 elevados tratados com quimioterapia adjuvante têm menor taxa de recorrência em comparação com aqueles que não estão recebendo quimioterapia.[78] [253]

Consideração de comorbidades

As comorbidades exercem uma influência negativa significativa sobre o desfecho da paciente. Esse efeito foi mostrado em uma análise retrospectiva de 936 mulheres, com 40 a 84 anos, cuja história do tumor e do tratamento foi obtida no Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System.[254] A mortalidade por todas as causas nas pacientes que tinham ≥ 3 comorbidades clínicas selecionadas foi 4 vezes maior que nas pacientes que não tinham comorbidades clínicas. Esse efeito não foi afetado pela idade, estágio da doença, tamanho do tumor, tipo histológico, tipo de tratamento, raça nem fatores sociais e comportamentais.

Além disso, os dados do Eindhoven Cancer Registry demonstraram que, embora as pacientes com comorbidades graves tivessem planos de tratamento e complicações comparáveis, sua sobrevida global era pior.[255]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Primary breast cancer

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

BNMS procedure guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localisation in breast carcinoma

Publicado por: British Nuclear Medicine Society

Última publicação em:
2009

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

ACR appropriateness criteria: stage I breast cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2016

ACR appropriateness criteria: palpable breast masses

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2016

América do Norte

ACR appropriateness criteria: conservative surgery and radiation - stage I and II breast carcinoma

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2015

ACR practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

ACR practice parameter for the imaging management of DCIS and invasive breast carcinoma

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists

Última publicação em:
2013

ACR appropriateness criteria: nonpalpable mammographic findings (excluding calcifications)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2012

ASCO-CAP guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists

Última publicação em:
2010

American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Primary breast cancer

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Treatment of primary breast cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2013

Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery

Publicado por: Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Última publicação em:
2010

Surgical guidelines for the management of breast cancer

Publicado por: Association of Breast Surgery (British Association of Surgical Oncology)

Última publicação em:
2009

Control of pain in adults with cancer

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Internacional

Locoregional treatment of primary breast cancer

Publicado por: International Expert Panel

Última publicação em:
2010

Breast carcinoma during pregnancy

Publicado por: International Expert Meeting

Última publicação em:
2006

América do Norte

Postmastectomy radiotherapy

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; American Society for Radiation Oncology; Society of Surgical Oncology

Última publicação em:
2016

América do Norte

Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2016

Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2016

NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2016

Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2014

Breast cancer follow-up and management after primary treatment

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2013

Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2013

Adjuvant taxane therapy for women with early-stage, invasive breast cancer

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2011

The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer

Publicado por: Cancer Care Ontario

Última publicação em:
2011

Accelerated partial breast irradiation consensus statement

Publicado por: American Society for Radiation Oncology

Última publicação em:
2009

Clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação em:
2009

Recursos online

1. [National Cancer Institute: breast cancer risk assessment tool](#) (*external link*)
2. [NHS Breast Screening \(BSP\) Programme](#) (*external link*)
3. [Adjuvant! Online program](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Taxas de recorrência e sobrevida em 5 anos: existem evidências de alta qualidade de que os esquemas de quimioterapia com antraciclina resultam em reduções significativas nas taxas de recorrência e em uma melhora modesta, porém significativa, na sobrevida em 5 anos, em comparação com esquemas padrão de ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila (CMF).
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Sobrevida livre da doença e sobrevida global: existe evidência de qualidade moderada de que o tratamento de mulheres positivas para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) com trastuzumabe, iniciado após ou durante a quimioterapia, pode aumentar significativamente a sobrevida livre da doença a um ano em comparação com 2 anos de observação e também pode aumentar a sobrevida global.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
3. Sobrevida após ablação ovariana: existe evidência de qualidade moderada de que a ablação ovariana por irradiação ou cirurgia aumenta a sobrevida global e a sobrevida livre da recorrência após um acompanhamento de 15 anos. O benefício não depende do status nodal.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Redução da recorrência ipsilateral e da mortalidade em pacientes que recebem terapia com conservação da mama: existem evidências de alta qualidade de uma análise combinada de 15 ensaios clínicos, envolvendo 9422 pacientes, que constatou que as pacientes que não receberam radioterapia depois da terapia conservadora da mama (TCM) tiveram um risco relativo (RR) de tumor de mama ipsilateral de 3.00 (intervalo de confiança [IC] de 95% 2.65 a 3.40), em comparação com as que receberam radioterapia depois da TCM. Para os mesmos grupos, o RR de mortalidade foi de 1.086 (IC de 95% 1.003 a 1.175), correspondendo a uma mortalidade de excesso relativa estimada de 8.6% (IC de 95% 0.3% a 17.5%) se a radioterapia não tiver sido administrada.^[195]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. Radioterapia pós-mastectomia e recorrência e mortalidade: existem evidências de alta qualidade de uma metanálise de 18 ensaios clínicos envolvendo >6000 pacientes que constatou que, nas mulheres que receberam mastectomia, a radiação reduziu o risco de qualquer recorrência (razão de chances de 0.69, intervalo de confiança [IC] de 95% 0.58 a 0.83), recorrência local (razão de chances de 0.25, IC de 95% 0.19 a 0.34) e mortalidade (razão de chances de 0.83, IC de 95% 0.74 a 0.94).^[202]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

6. Radioterapia adjuvante em pacientes que recebem quimioterapia pós-mastectomia radical modificada (MRM) e melhora da sobrevida: existem evidências de alta qualidade de um ensaio clínico randomizado e controlado envolvendo 318 mulheres na pré-menopausa com câncer de mama com linfonodos positivos de que a adição da radioterapia a um esquema de ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila (CMF) melhora a sobrevida.[203] Depois de 20 anos de acompanhamento, as mulheres que receberam radioterapia pós-mastectomia tinham melhorado a sobrevida, livre de recorrências locorregionais isoladas (risco relativo [RR] de 0.36, intervalo de confiança [IC] de 95% 0.18 a 0.71; $p = 0.002$), sobrevida livre da recidiva sistêmica (RR de 0.66, IC de 95% 0.49 a 0.88; $p = 0.004$), sobrevida livre de câncer de mama (RR de 0.63, IC de 95% 0.47 a 0.83; $p = 0.001$), sobrevida livre de eventos (RR de 0.70, IC de 95% 0.54 a 0.92; $p = 0.009$), sobrevida específica do câncer de mama (RR de 0.67, IC de 95% 0.49 a 0.90; $p = 0.008$) e sobrevida global (RR de 0.73, IC de 95% 0.55 a 0.98; $p = 0.03$).[203]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

7. Sobrevida e extensão da cirurgia: existe evidência de qualidade moderada de que a mastectomia mais extensa (radical) não melhora os desfechos em comparação com a mastectomia menos extensa (simples) em mulheres com câncer de mama invasivo inicial, embora isso possa melhorar se toda a doença local for removida. Além disso, a aparência cosmética é pior com a cirurgia mais extensa.
- Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. August 2015. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
- American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography. 2014. <http://www.acr.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
- American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. 2014. <http://www.acr.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. 2016. <http://www.nccn.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. 2016. <http://www.nccn.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. September 2013. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
- Harris LN, Ismailia N, McShane LM, et al; American Society of Clinical Oncology. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2016;34:1134-1150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer risk reduction. 2015. <http://www.nccn.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
- Esserman LJ, Berry DA, Demichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL - CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. J Clin Oncol. 2012;30:3242-3249. [Resumo](#)
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365:1273-1283. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13:25-32. [Resumo](#)

- National Institute for Health and Care Excellence. Intraoperative tests (RD#100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. August 2013. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
- Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v8-v30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer.* 2012;118:1192-1201. [Resumo](#)
- American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: local-regional recurrence (LRR) and salvage surgery - breast cancer. 2013. <http://www.acr.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
- Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al; SoFEA investigators. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:989-998. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:961-965. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Tavassoli F, Devilee P. World Health Organization: tumours of the breast and female genital organs. France: International Agency for Research on Cancer Press; 2003.
2. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol.* 1992;10:1014-1024. [Resumo](#)
3. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996.
4. Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am.* 1996;76:365-381. [Resumo](#)
5. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6:229-239. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356:1670-1674. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Ford D, Easton DF, Bishop DT. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet*. 1994;343:692-695. [Resumo](#)
9. Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. *Br J Cancer*. 2000;83:1301-1308. [Resumo](#)
10. Noble R, Cutts J. Mammary tumors of the rat: a review. *Cancer Res*. 1959;19:1125-1139. [Resumo](#)
11. Key T, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:606-616. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986;22:369-371. [Resumo](#)
13. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol*. 1998;16:1969-1977. [Resumo](#)
14. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. August 2015. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
15. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: female breast cancer. 2016. <http://seer.cancer.gov/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
16. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures: 2007-2008. 2007. <http://www.cancer.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
17. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, et al. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:439-448. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 1997;336:1401-1408. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA*. 1993;270:338-343. [Resumo](#)
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358:1389-1399. [Resumo](#)
21. Anderson DE, Badzioch MD. Familial breast cancer risks. Effects of prostate and other cancers. *Cancer*. 1993;72:114-119. [Resumo](#)
22. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1138-1145. [Texto completo](#) [Resumo](#)

23. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet.* 1996;13:123-125. [Resumo](#)
24. Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer.* 1988;62:1625-1631. [Resumo](#)
25. Chen WY, Colditz GA. Risk factors and hormone-receptor status: epidemiology, risk-prediction models and treatment implications for breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:415-423. [Resumo](#)
26. Vatten LJ, Kvinnsland S. Pregnancy-related factors and risk of breast cancer in a prospective study of 29,981 Norwegian women. *Eur J Cancer.* 1992;28A:1148-1153. [Resumo](#)
27. U.S. Preventive Task Force. Menopausal hormone therapy: preventive medication. October 2012. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
28. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1403-1408. [Resumo](#)
29. Enger SM, Bernstein L. Exercise activity, body size and premenopausal breast cancer survival. *Br J Cancer.* 2004;90:2138-2141. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Margolis KL, Mucci L, Braaten T, et al. Physical activity in different periods of life and the risk of breast cancer: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:27-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. McTiernan A, Kooperberg C, White E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA.* 2003;290:1331-1336. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Patel AV, Rodriguez C, Pavluck AL, et al. Recreational physical activity and sedentary behavior in relation to ovarian cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol.* 2006;163:709-716. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:451-462. [Resumo](#)
34. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer.* 2003;89:1672-1685. [Resumo](#)
35. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA.* 2006;295:629-642. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Schatzkin A, Jones DY, Hoover RN, et al. Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *N Engl J Med.* 1987;316:1169-1173. [Resumo](#)
37. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 1998;279:535-540. [Resumo](#)

38. Zhang SM, Lee IM, Manson JE, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:667-676. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *Natl Cancer Inst*. 2005;97:1601-1608. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Zhang SM, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:2004-2008. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med*. 2004;141:590-597. [Resumo](#)
42. Guibout C, Adjadj E, Rubino C, et al. Malignant breast tumors after radiotherapy for a first cancer during childhood. *J Clin Oncol*. 2005;23:197-204. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15:157-162. [Resumo](#)
44. Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, et al. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2004;91:868-872. [Resumo](#)
45. Band PR, Le ND, Fang R, et al. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet*. 2002;360:1044-1049. [Resumo](#)
46. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71:1258-1265. [Resumo](#)
47. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312:146-151. [Resumo](#)
48. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:227-236. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Kerlikowske K, Ichikawa L, Miglioretti DL, et al. Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:386-395. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31:2942-2962. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652-1662. [Texto completo](#) [Resumo](#)

52. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381-2391. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al; IBIS-II investigators. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1041-1048. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. 16 year long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX: December 2014. Abstract S3-07.
55. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22:1055-1062. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA-1 or BRCA-2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346:1616-1622. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Hortobagyi GN, Esserman L, Buchholz TA. *Cancer medicine*, 7th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2006.
58. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, et al. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). *Cancer*. 1975;36:1-85. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography. 2014. <http://www.acr.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
60. American College of Radiology. ACR practice parameter for the imaging management of DCIS and invasive breast carcinoma. 2014. <http://www.acr.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
61. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, et al. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med*. 2008;359:1675-1684. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2003;163:1194-1199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. 2014. <http://www.acr.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
64. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75-89. [Resumo](#)
65. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol*. 2010;7:18-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)

66. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:563-571. [Resumo](#)
67. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. 2016. <http://www.nccn.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
68. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267:47-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013;14:583-589. [Resumo](#)
70. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA*. 2014;311:2499-2507. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. 2016. <http://www.nccn.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
72. Ljung BM, Drejet A, Chiampi N, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. *Cancer*. 2001;93:263-268. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2784-2795. [Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010;28:3543.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:3997-4013. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Goncalves R, Bose R. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:174-182. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Harbeck N, Sotlar K, Wuerstlein R, et al. Molecular and protein markers for clinical decision making in breast cancer: today and tomorrow. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:434-444. [Resumo](#)
77. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. September 2013. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
78. Harris LN, Ismailia N, McShane LM, et al; American Society of Clinical Oncology. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:1134-1150. [Texto completo](#) [Resumo](#)

79. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:2817-2826. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:2005-2014. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:143-147. [Resumo](#)
82. Seltzer MH, Perloff LJ, Kelley RI, et al. The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;131:519-522. [Resumo](#)
83. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917-2924. [Resumo](#)
84. Ho CM, Mak CK, Lau Y, et al. Skin involvement in invasive breast carcinoma: safety of skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:102-107. [Resumo](#)
85. Banks E, Reeves G, Beral V, et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2004;329:477. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Moss HA, Britton PD, Flower CD, et al. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? *Clin Radiol*. 1999;54:676-682. [Resumo](#)
87. Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA*. 2004;292:2735-2742. [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Fiorca JV. Fibrocystic changes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1994;21:445-452. [Resumo](#)
89. Courtillot C, Plu-Bureau G, Binart N, et al. Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2005;10:325-335. [Resumo](#)
90. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
91. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001877. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1490-1499. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. January 2016. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)

94. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al; American Cancer Society. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA. 2015;314:1599-1614. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG statement on breast cancer screening guidelines. January 2016. <http://www.acog.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
96. National Cancer Institute. Breast cancer screening (PDQ®) - health professional version. October 2016. <https://www.cancer.gov/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
97. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. N Engl J Med. 2014;370:1965-1967. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. American Cancer Society. American Cancer Society recommendations for early breast cancer detection in women without breast symptoms. October 2015. <http://www.cancer.org/> (last accessed 26 October 2016). [Texto completo](#)
99. Bobo JK, Lee NC, Thames SF, et al. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. J Natl Cancer Inst. 2000;92:971-976. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Toward Optimized Practice. Breast cancer screening: clinical practice guideline. September 2013. <http://www.topalbertadoctors.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
101. Albert US, Altland H, Duda V, et al. 2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135:339-354. [Resumo](#)
102. Harnett A, Smallwood J, Titshall V, et al. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease: summary of NICE guidance. BMJ. 2009;338:b438. [Resumo](#)
103. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer risk reduction. 2015. <http://www.nccn.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
104. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer: a national clinical guideline. September 2013. <http://www.sign.ac.uk/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
105. Gieni M, Avram R, Dickson L, et al. Local breast cancer recurrence after mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive cancer: a meta-analysis. Breast. 2012;21:230-236. [Resumo](#)
106. Claro F Jr, Figueiredo JC, Zampar AG, et al. Applicability and safety of autologous fat for reconstruction of the breast. Br J Surg. 2012;99:768-780. [Resumo](#)
107. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD005002. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. van Nes JG, Putter H, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. Breast Cancer Res Treat. 2009;115:101-113. [Resumo](#)

109. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. 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;96-102. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Esserman LJ, Berry DA, Demichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL - CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol.* 2012;30:3242-3249. [Resumo](#)
111. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). *Cancer Res.* 2012;72(suppl 3):S1-S11. [Texto completo](#)
112. Blumenthal GM, Scher NS, Cortazar P, et al. First FDA approval of dual anti-HER2 regimen: pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19:4911-4916. [Resumo](#)
113. Costa SD, Loibl S, Kaufmann M, et al. Neoadjuvant chemotherapy shows similar response in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer when compared with operable breast cancer: a secondary analysis of the GeparTrio trial data. *J Clin Oncol.* 2010;28:83-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol.* 2009;16:551-563. [Resumo](#)
115. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:542-551. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:552-562. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA.* 2006;295:1658-1667. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23:3686-3696. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:976-983. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD004421. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or

- primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2474-2481. [Resumo](#)
122. De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:44-53. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:121-133. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. 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;100:805-814. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Shao N, Wang S, Yao C, et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast*. 2012;21:389-393. [Resumo](#)
126. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1663-1671. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:2053-2065. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:3877-3884. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Qin YY, Li H, Guo XJ, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without taxanes, in early or operable breast cancer: a meta-analysis of 19 randomized trials with 30698 patients. *PLoS One*. 2011;6:e26946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1681-1692. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol*. 2008;26:4092-4099. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Peto R, Davies C, Godwin J, et al; 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;379:432-444. [Resumo](#)

133. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With cyclophosphamide Is associated with an overall survival benefit compared With doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol. 2009;27:1177-1183. [Resumo](#)
134. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. Breast Cancer Res Treat. 2012;133:831-841. [Resumo](#)
135. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25(suppl):512. [Texto completo](#)
136. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2006.
137. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol. 2008;26:1231-1238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. J Clin Oncol. 2010;28:3422-3428. [Resumo](#)
139. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2013;382:1021-1028. [Resumo](#)
140. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:741-748. [Resumo](#)
141. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol. 2009;27:5685-5692. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Pinto AC, Ades F, de Azambuja E, et al. Trastuzumab for patients with HER2 positive breast cancer: delivery, duration and combination therapies. Breast. 2013;22(suppl 2):S152-S155. [Resumo](#)
143. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365:1273-1283. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Tolaney S, Barry WT, Dang CT, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). Cancer Res. 2013;73(suppl 24):abstract S1-04. [Texto completo](#)
145. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2015;372:134-141. [Texto completo](#) [Resumo](#)

146. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375:377-384. [Resumo](#)
147. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:135-144. [Resumo](#)
148. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633-640. [Resumo](#)
149. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32. [Resumo](#)
150. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. 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*. 2013;24:2278-2284. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors ≤ 2 cm: a meta-analysis of the randomized trastuzumab trials. *J Clin Oncol*. 2015;33:2600-2608. [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol*. 2009;27:2638-2644. [Resumo](#)
153. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:869-878. [Resumo](#)
154. Pivot X, Gligorov J, Müller V, et al; PrefHer Study Group. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol*. 2013;14:962-970. [Resumo](#)
155. Perez EA, Ballman KV, Anderson SK et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes (S-TILs): in the alliance N9831 trial S-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX: December 2014. Abstract S1-06.
156. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:436-446. [Resumo](#)

157. Hackshaw A, Baum M, Fornander T, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:341-349. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Goel S, Sharma R, Hamilton A, et al. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD004562. [Texto completo](#) [Resumo](#)
159. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381:805-816. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. 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.* 2013;31(suppl):abstr 5. [Texto completo](#)
161. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:2055-2063. [Resumo](#)
162. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:486-492. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-62. [Resumo](#)
164. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al; Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45-53. [Resumo](#)
165. Joerger M, Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast.* 2009;18(suppl 3):S78-S82. [Resumo](#)
166. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al; BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:766-776. [Texto completo](#) [Resumo](#)
167. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30:722-728. [Texto completo](#) [Resumo](#)
168. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol.* 2012;30:709-717. [Texto completo](#) [Resumo](#)

169. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J Clin Oncol. 2007;25:2006-2011. [Resumo](#)
170. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol. 2008;26:1965-1971. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Love RR, Van Dinh N, Quy TT, et al. Survival after adjuvant oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women. J Clin Oncol. 2008;26:253-257. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009;360:679-691. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Lancet Oncol. 2011;12:631-641. [Resumo](#)
174. Alkner S, Bendahl PO, Ferno M, et al. Tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer in premenopausal women: results from a controlled randomised trial. Eur J Cancer. 2009;45:2496-2502. [Resumo](#)
175. Fisher B, Anderson S, Redmond CK. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 1995;333:1456-1461. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2012;13:412-419. [Resumo](#)
177. Simone NL, Dan T, Shih J, et al. Twenty-five year results of the National Cancer Institute randomized breast conservation trial. Breast Cancer Res Treat. 2012;132:197-203. [Resumo](#)
178. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, et al. A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer. N Engl J Med. 2015;373:503-510. [Resumo](#)
179. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N Engl J Med. 1995;333:1444-1456. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27:2466-2473. [Resumo](#)
181. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. Cancer Radiother. 2008;12:565-570. [Resumo](#)

182. Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol.* 2007;183:661-666. [Resumo](#)
183. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:620-626. [Resumo](#)
184. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg.* 2002;235:814-819. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703-7720. [Texto completo](#) [Resumo](#)
186. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2002;94:2542-2551. [Texto completo](#) [Resumo](#)
187. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-553. [Texto completo](#) [Resumo](#)
188. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251:595-600. [Resumo](#)
189. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1140-1151. [Resumo](#)
190. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252:426-432. [Resumo](#)
191. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-575. [Resumo](#)
192. Glehner A, Wöckel A, Gartlehner G, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node dissection in early invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49:812-825. [Resumo](#)
193. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:120-127. [Resumo](#)
194. National Institute for Health and Care Excellence. Intraoperative tests (RD#100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. August 2013. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)

195. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. J Natl Cancer Inst. 2004;96:115-121. [Texto completo](#) [Resumo](#)
196. Darby S, McGale P, Correa C, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011;378:1707-1716. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol. 2008;9:331-341. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al; 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
199. James ML, Lehman M, Hider PN, et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD003860. [Texto completo](#) [Resumo](#)
200. 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. [Texto completo](#) [Resumo](#)
201. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(suppl 5):v8-v30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
202. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol. 2000;18:1220-1229. [Resumo](#)
203. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97:116-126. [Texto completo](#) [Resumo](#)
204. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19:1539-1569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
205. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;44:989-990. [Resumo](#)
206. Sautter-Bühl ML, Souchon R, Budach W, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther Onkol. 2008;184:347-353. [Resumo](#)
207. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology focused guideline update. J Clin Oncol. 2016 Sep 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

208. 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;74:987-1001. [Texto completo](#) [Resumo](#)
209. 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 Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol*. 2010;94:264-273. [Resumo](#)
210. Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:91-102. [Erratum in: *Lancet*. 2010;376:90.] [Resumo](#)
211. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:307-316. [Resumo](#)
212. Clarke M, Coates AS, Darby SC, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008;371:29-40. [Resumo](#)
213. 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. *Lancet*. 2005;365:1687-1717. [Resumo](#)
214. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol*. 2006;24:2757-2764. [Texto completo](#) [Resumo](#)
215. Giordano SH, Duan Z, Kuo YF, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2750-2756. [Texto completo](#) [Resumo](#)
216. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:2055-2065. [Texto completo](#) [Resumo](#)
217. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. *Clin Oncol*. 2008;26:1972-1979. [Texto completo](#) [Resumo](#)
218. Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol*. 2008;26:1956-1964. [Texto completo](#) [Resumo](#)
219. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;79:1179-1181. [Resumo](#)
220. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res*. 2006;21:1215-1223. [Texto completo](#) [Resumo](#)

221. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:4042-4057. [Texto completo](#) [Resumo](#)
222. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 2008;9:840-849. [Resumo](#)
223. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer.* 2012;118:1192-1201. [Resumo](#)
224. Coleman RE, Marshall H, Cameron D et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011;365:1396-1405. [Resumo](#)
225. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol.* 2013;24:398-405. [Resumo](#)
226. Coleman R, Gnant M, Paterson A, et al. Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX; 2013. Abstract S4-07.
227. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4875-4882. [Texto completo](#) [Resumo](#)
228. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:433-443. [Resumo](#)
229. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria: local-regional recurrence (LRR) and salvage surgery - breast cancer. 2013. <http://www.acr.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
230. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al; SoFEA investigators. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:989-998. [Texto completo](#) [Resumo](#)
231. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:435-444. [Texto completo](#) [Resumo](#)
232. Bergh J, Jönsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with

- receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol. 2012;30:1919-1925. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
233. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al; CALOR investigators. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. Lancet Oncol. 2014;15:156-163. [Texto completo](#) [Resumo](#)
234. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: first results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male BC Program. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX: December 2014. Abstract S6-05.
235. Gough DB, Donohue JH, Evans MM, et al. A 50-year experience of male breast cancer: is outcome changing? Surg Oncol. 1993;2:325-333. [Resumo](#)
236. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. Eur J Cancer. 1995;31A:1960-1964. [Resumo](#)
237. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. Ann Surg. 1992;215:451-457. [Texto completo](#) [Resumo](#)
238. Rusby JE, Smith BL, Dominguez FJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in men with breast cancer: a report of 31 consecutive procedures and review of the literature. Clin Breast Cancer. 2006;7:406-410. [Resumo](#)
239. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. Cancer. 2005;104:2359-2364. [Texto completo](#) [Resumo](#)
240. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). Br J Cancer. 1992;65:252-254. [Resumo](#)
241. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005;366:2087-2106. [Resumo](#)
242. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2015;51:451-463. [Resumo](#)
243. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). J Clin Oncol. 2014;32:2311-2317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
244. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33:2353-2360. [Resumo](#)
245. Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. Radiother Oncol. 2002;65:99-103. [Resumo](#)

246. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-182. [Resumo](#)
247. Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer. *Breast*. 2007;16:323-325. [Resumo](#)
248. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:3840-3847. [Texto completo](#) [Resumo](#)
249. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:18s(suppl; abstr 3). [Texto completo](#)
250. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:13-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
251. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:933-942. [Resumo](#)
252. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:980-991. [Resumo](#)
253. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, et al; Chemo-N 0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013;49:1825-1835. [Resumo](#)
254. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 1994;120:104-110. [Resumo](#)
255. Louwman WJ, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2005;41:779-785. [Resumo](#)
256. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:103-109. [Resumo](#)
257. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update. 2006. *J Clin Oncol*. 2006;24:2932-2947. [Texto completo](#) [Resumo](#)
258. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-3205. [Texto completo](#) [Resumo](#)

259. Carroll J, Protani M, Walpole E, et al. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136:323-330. [Resumo](#)
260. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections. 2015. <http://www.nccn.org/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
261. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1718-1729. [Resumo](#)
262. Fox KR, Ball JE, Mick R, et al. Preventing chemotherapy-associated amenorrhea (CRA) with leuprolide in young women with early-stage breast cancer. 2001 ASCO Annual Meeting. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:abstr 98.
263. Recchia F, Sica G, De Filippis S, et al. Ovarian protection with goserelin (G) during chemotherapy for early breast cancer: long term results of a phase II study. 2002 ASCO Annual Meeting. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:abstr 162.
264. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov registry. Breast neoplasms. <http://www.clinicaltrials.gov/> (last accessed 27 October 2016). [Texto completo](#)
265. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med.* 1977;62:200-208. [Resumo](#)
266. Ryberg M, Nielsen DL, Cortese G, et al. Epirubicin (E) cardiac toxicity: a retrospective analysis of 1,097 patients (pts) treated for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2007;25(18S-June 20 suppl):1029.
267. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982;96:133-139. [Resumo](#)
268. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002;20:2895-2903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
269. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol.* 2003;21:1195-1204. [Resumo](#)
270. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol.* 2007;25:3871-3876. [Resumo](#)
271. Price J, Purtell JR. Prevention and treatment of lymphedema after breast cancer. *Am J Nurs.* 1997;97:34-37. [Resumo](#)
272. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD005211. [Texto completo](#) [Resumo](#)

273. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3758-3763. [Texto completo](#) [Resumo](#)
274. Cianfrocca M, Flatters SJ, Bennett GJ, et al. Peripheral neuropathy in a woman with breast cancer. *J Pain*. 2006;7:2-10. [Resumo](#)
275. van Deventer H, Bernard S. Use of gabapentin to treat taxane-induced myalgias. *J Clin Oncol*. 1999;17:434a. [Texto completo](#) [Resumo](#)
276. Adelson KB, Loprinzi CL, Hershman DL. Treatment of hot flashes in breast and prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1095-1106. [Resumo](#)
277. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356:2059-2063. [Resumo](#)
278. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:30-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
279. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:818-824. [Resumo](#)
280. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med*. 2000;132:788-793. [Resumo](#)
281. Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol*. 2008;26:1650-1656. [Texto completo](#) [Resumo](#)
282. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:961-965. [Texto completo](#) [Resumo](#)
283. Lu WL, Jansen L, Post WJ, et al. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:403-412. [Resumo](#)
284. Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, et al. Does adjuvant bisphosphonate in early breast cancer modify the natural course of the disease? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:279-286. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Pele em casca de laranja

Do acervo da Dra. Amal Melhem-Bertrandt; usado com permissão



Figura 2: Retração e assimetria do mamilo

Do acervo da Dra. Amal Melhem-Bertrandt; usado com permissão

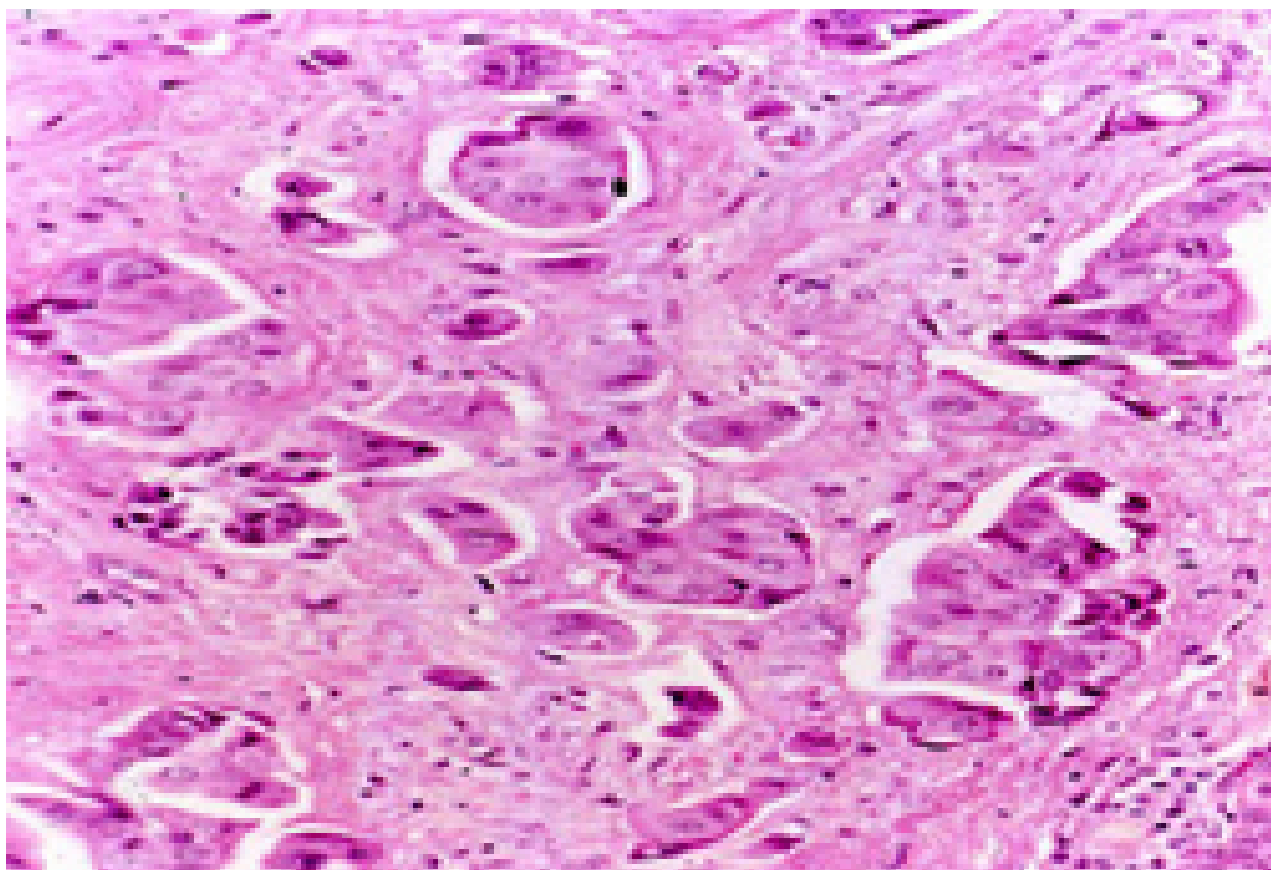


Figura 3: Carcinoma de mama inflamatório mostrando invasão linfática dérmica pelas células tumorais

Do acervo do Dr. Massimo Cristofanilli; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: May 12, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Krystal Cascetta, MD

Assistant Professor

Division of Hematology and Medical Oncology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY

DIVULGAÇÕES: KC declares that she has no competing interests.

Amy Tiersten, MD

Associate Professor

Division of Hematology and Medical Oncology, Dubin Breast Center of the Tisch Cancer Institute, New York, NY

DIVULGAÇÕES: AT has participated in speakers' bureaux for Pfizer, Celgene, and Amgen.

// Reconhecimentos:

Dr Krystal Cascetta and Dr Amy Tiersten would like to gratefully acknowledge Dr Hope S. Rugo, Dr Amal Melhem-Bertrandt, Dr Gabriel N. Hortobagyi, and Dr Phuong Khanh H. Morrow, the previous contributors to this monograph. AMB, GNH, and PKHM declare that they have no competing interests. HSR receives research funding through the University of California from Novartis, Pfizer, Genentech, MacroGenics, Plexxikon, Merck, Nektar, and GSK. She has been reimbursed for travel by Novartis, Genentech, and Nektar. She has received speaker honorarium from Genomic Health.

// Colegas revisores:

Anees Chagpar, MD

Assistant Professor

University of Louisville, Louisville, KY

DIVULGAÇÕES: AC declares that she has no competing interests.

Gurhan Celik, MD

General Surgeon

General Surgery Department, Istanbul Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

DIVULGAÇÕES: GC is an author of a number of references cited in this monograph.