

# BMJ Best Practice

## Câncer de mama metastático

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Apr 11, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	29
Novidades	80
<b>Acompanhamento</b>	<b>81</b>
Recomendações	81
Complicações	81
Prognóstico	83
<b>Diretrizes</b>	<b>84</b>
Diretrizes de diagnóstico	84
Diretrizes de tratamento	86
<b>Recursos online</b>	<b>89</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>90</b>
<b>Referências</b>	<b>92</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>103</b>

## Resumo

- ◇ Existe uma grande heterogeneidade na apresentação e no prognóstico do câncer de mama metastático.
- ◇ Painéis de expressão multigênica estão sendo avaliados para determinar quais mulheres com câncer de mama em estágio inicial têm maior probabilidade de desenvolver doença metastática.
- ◇ As decisões sobre tratar ou não uma paciente com câncer de mama metastático e a agressividade do tratamento devem ser individualizadas, com base no prognóstico da paciente, nas características do tumor, na capacidade funcional e nos objetivos primários do tratamento.
- ◇ Diferentemente do câncer de mama de estágio I a III, o objetivo primário do tratamento do câncer de mama metastático é muitas vezes para melhorar a qualidade de vida, sendo o prolongamento da vida um objetivo secundário.

## Definição

O câncer de mama é considerado câncer de mama metastático (CMM) se a doença tiver se disseminado para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamários internos, infra e supraclaviculares).[1]

## Epidemiologia

A mama é o local mais comum de câncer em mulheres no mundo inteiro, sendo responsável por 25% dos casos de câncer feminino, com taxas mais altas na América do Norte, na Europa Ocidental e do Norte e Austrália.[4] No Reino Unido, o câncer de mama causa 15,000 mortes anualmente e, em todo o mundo, a razão mortalidade:incidência é de aproximadamente 36%.[5] Estima-se que cerca de 3.9 milhões de mulheres vivas tiveram câncer de mama diagnosticado nos últimos 5 anos. A prevalência de câncer de mama metastático é ainda maior em decorrência de algumas mulheres viverem com a doença por muitos anos.[6] A partir de 2003, as taxas de incidência de câncer de mama diminuíram, especialmente de tumores positivos para o receptor estrogênico. Acredita-se que isso decorra da mudança nos padrões de rastreamento mamográfico e da diminuição do uso de terapia de reposição hormonal.[7] É muito cedo para saber se a incidência reduzida levará a uma redução da mortalidade por câncer de mama.

A doença metastática da mama, encontrada na apresentação inicial ou após o tratamento da doença presumidamente locorregional confinada, ocorre em 40% das pacientes com câncer de mama.[8] A sobrevida mediana em pacientes com CMM é de 2 a 3 anos e a sobrevida de 5 anos é de 24%.[9] [10]

## Etiologia

A etiologia do câncer de mama é multifatorial. O gênero é o maior fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, pois 99% do câncer de mama se origina em mulheres.[9] Os hormônios ovarianos são uma importante razão pela qual as mulheres apresentam câncer de mama mais frequentemente que os homens. Os hormônios ovarianos estimulam o desenvolvimento da mama e a duração a qual ela é exposta ao estrogênio e à progesterona influencia o risco.[11] Além disso, os genes e o ambiente são envolvidos.

Não se sabe o motivo pelo qual alguns cânceres de mama geram metástase e outros não. Além do mais, não está claro o motivo pelo qual alguns cânceres de mama disseminam para os ossos ou tecidos moles e outros predominantemente para as vísceras, assim como também não se sabe a razão pela qual alguns cânceres são metastáticos na apresentação, enquanto outros demonstram metástases muito depois.[12] Um melhor entendimento da biologia do câncer de mama metastático (CMM) é importante porque o local da doença metastática, assim como o intervalo entre o diagnóstico do câncer primário e o desenvolvimento das metástases, têm um impacto no prognóstico.

## Fisiopatologia

A pesquisa continua na fisiopatologia. Esforços recentes foram concentrados para prever quais mulheres com doença aparentemente localizada desenvolverão o câncer de mama metastático (CMM). Uma assinatura da expressão de 70 genes já identificada prevê um curto intervalo para metástases à distância em mulheres com linfonodos negativos para tumor.[13] Essa assinatura tem sido comercializada com o nome Mammaprint.

Um segundo painel de expressão gênica, o Oncotype Dx, é uma assinatura de 21 genes que tenta prever o risco de metástases em mulheres com receptores estrogênicos positivos e linfonodos negativos que receberam terapia com tamoxifeno, bem como a magnitude provável do benefício da quimioterapia.<sup>[14]</sup> Outras assinaturas de genes também foram relatadas. É provável que ocorra o aumento da frequência dos estudos de perfil do tumor primário para determinar o risco de CMM.

## Classificação

### Classificação comumente aceita de acordo com o comprometimento de órgãos

Embora não exista uma classificação aceita universalmente, o câncer de mama metastático (CMM) é frequentemente agrupado da seguinte forma:<sup>[2]</sup>

- Pacientes com doença somente nos ossos e tecidos moles: geralmente a doença neste grupo tem uma evolução mais indolente e a sobrevida é mais longa.
- Pacientes com doença visceral: geralmente têm uma doença mais agressiva e a sobrevida é mais curta.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 60 anos se apresenta após sentir um nódulo na sua mama direita. A mamografia confirma uma lesão na área da massa palpável. A paciente é encaminhada para um cirurgião, o qual realizará um exame físico, que de outro modo é negativo. Uma punção por agulha grossa (core biopsy) da lesão demonstra carcinoma ductal. A biópsia por excisão e a avaliação axilar são realizadas, com um linfonodo contendo carcinoma ductal invasivo. São realizadas tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome e cintilografia óssea. Duas lesões são identificadas no pulmão, consistentes com metástases.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 52 anos se apresenta com mamografia esquerda anormal. Uma biópsia estereotáxica demonstra carcinoma ductal invasivo. A excisão do câncer deixa margens negativas e a avaliação de linfonodos não demonstra doença disseminada para a axila. Três anos depois, a paciente apresenta queixa de dor nas costelas esquerdas da região inferior e nega trauma. A cintilografia óssea demonstra lesões múltiplas nas costelas, consistentes com doença disseminada para as costelas. O restante da investigação metastática é negativa. O hemograma completo e o perfil hepático estão normais, com exceção da fosfatase alcalina, a qual está elevada.

### Outras apresentações

O câncer de mama metastático (CMM) se apresenta de modo heterogêneo. As pacientes podem ter doença locorregional e metastática concomitante ou a doença locorregional pode ter sido tratada para a cura, com metástases que se apresentaram posteriormente. Em geral, a doença limitada aos ossos e/ou tecidos moles tem uma evolução mais indolente que as metástases viscerais, e quanto mais longo for o intervalo livre de doença entre o tratamento do primário e o diagnóstico de metástases, mais favorável será o desfecho.[3]

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A abordagem diagnóstica para a avaliação de pacientes com câncer de mama metastático é a seguinte.

### Identificação dos fatores de risco

Os principais fatores de risco para desenvolvimento de câncer de mama incluem sexo feminino, idade >50 anos, história familiar de câncer de mama e mutação presente em BRCA1 e BRCA2 em qualquer um dos pais. Mutações das linhas germinativas no CDH1 predispoem as pacientes não apenas a câncer gástrico difuso, mas também a câncer de mama lobular de início precoce, e uma história pessoal ou familiar de câncer lobular em idade jovem deve exigir rastreamento por mutações no CDH1.[21] Além disso, fortes fatores de risco de desenvolvimento de doença metastática na presença de câncer de mama incluem tumores >5 cm de diâmetro, elevado número de linfonodos positivos (por exemplo, >10), invasão linfovascular, assinatura de 70 genes desfavorável e assinatura de 21 genes de alto risco. Foi relatada uma revisão dos modelos de predição de risco de câncer de mama e outros, com base em

um seminário para discutir os pontos fortes e fracos dos modelos atuais e as tentativas de desenvolver novos modelos.[28]

## Exame físico clínico

São necessários a história completa e o exame físico de todas as pacientes. O câncer de mama metastático (CMM) se apresenta de modo heterogêneo. As pacientes podem ter doença locorregional e metastática concomitante ou a doença locorregional pode ter sido tratada para a cura, com metástases que se apresentaram posteriormente.

Os sintomas e sinais sugestivos de metástase ou recorrência dependem do sítio de recorrência e incluem dor óssea ou palpação de uma massa após o tratamento do câncer primário, derrame pleural, dispneia e/ou tosse não produtiva (que pode ocorrer na carcinomatose linfangítica) e sintomas neurológicos, como dor neurálgica, fraqueza, cefaleia ou convulsões. A falta de apetite é um achado comum que consequentemente causa a perda de peso.

## Avaliação em todas as pacientes com suspeita de CMM

A investigação completa de todas as pacientes com suspeita de CMM inclui o seguinte:

- Exames de sangue (hemograma completo, testes da função hepática [TFHs] e cálcio)
- radiografia torácica
- Cintilografia óssea
- Tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome
- A biópsia da lesão metastática é considerada.

Os resultados do hemograma completo e do teste da função hepática, por vezes, podem sugerir se o câncer se disseminou para os ossos ou o fígado, mas são mais úteis em determinar se a paciente pode tolerar a quimioterapia.

Quando for possível e de fácil acesso, a biópsia subsequente da lesão metastática é recomendada. Isso confirma o diagnóstico da lesão. Além disso, as opções de tratamento são influenciadas pelos resultados da patologia (presença de receptores estrogênicos e de progesterona e positividade do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano). O status do receptor estrogênico pode mudar de positivo para negativo ao longo do tempo. A decisão de realizar uma biópsia dependerá se as informações obtidas forem úteis e a acessibilidade da lesão para biópsia for fácil.

## Outras avaliações

Se a paciente tem sintomas específicos de preocupação, as modalidades de imagem (por exemplo, TC, ressonância nuclear magnética [RNM] ou tomografia por emissão de pósitrons [PET]/TC ou PET/RNM) são usadas, com foco na área sintomática. Geralmente, prefere-se a RNM em vez da TC para avaliar cérebro, medula espinhal e áreas específicas nos ossos.[29]

Achados consistentes com um derrame pleural na radiografia torácica costumam ser avaliados adicionalmente com TC do tórax, que é mais sensível que a radiografia torácica. O derrame pode ou não ser decorrente de câncer, pois esses pacientes geralmente desenvolvem outras comorbidades, inclusive insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia, embolia pulmonar e desnutrição, que podem também ocasionar derrame pleural. O tratamento depende da causa e, portanto, geralmente se realiza avaliação citológica do derrame para determinar se estão presentes células malignas. No entanto, é importante observar que citologia pleural negativa não descarta um derrame pleural maligno.



Para avaliação de locais ósseos, as cintilografias ósseas são exames mais sensíveis para lesões osteoblásticas, enquanto PETs são mais sensíveis para lesões osteolíticas.[30] No entanto, se houver uma necessidade de descartar tumor ósseo primário como um possível diagnóstico diferencial, esse achado radiológico não é muito útil, uma vez que os dois tipos de lesão podem ser osteolítica, osteoblástica ou mista.[31]

PETs podem ser realizadas para avaliar a resposta ao tratamento em CMM, especialmente na doença óssea. Eles também podem ser úteis em conjunto com outras técnicas de imagem (ou seja, TC, RNM, cintilografia óssea), especialmente quando os resultados desses outros exames são duvidosos.[32]

Uma angiografia sincronizada multinuclear (MUGA), que avalia a função ventricular, deve ser realizada se a doxorrubicina ou o trastuzumabe está sendo considerado como tratamento.

Antígeno carcinoembrionário, antígeno 15-3 do câncer e antígeno 27-29 do câncer podem ser usados junto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia.[33]

## Fatores de risco

### Fortes

#### sexo feminino

- Mulheres desenvolvem 99% de todos os cânceres de mama.[9]

#### idade >50 anos

- O risco de câncer de mama aumenta com a idade.[9]

#### história familiar de câncer de mama e/ou de ovário

- O risco de câncer de mama aumenta quando um ou mais parentes de primeiro grau têm a doença.[9]
- Se houver uma história familiar de vários parentes de primeiro grau com câncer de mama de início precoce e/ou câncer de ovário, a paciente deverá ser testada para determinar se carrega uma mutação do BRCA1 (câncer de mama do tipo 1, de início precoce) ou do BRCA2 (proteína de suscetibilidade ao câncer de mama tipo 2).[9]

#### mutação BRCA1 (câncer de mama tipo 1, de início precoce) ou BRCA2 (proteína de suscetibilidade ao câncer de mama tipo 2) presente em qualquer um dos pais

- De 5% a 10% dos casos de câncer de mama são hereditários, nos quais mutações genéticas conhecidas desempenham um papel importante no desenvolvimento do câncer.
- As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 do câncer de mama herdados estão envolvidas em muitos casos de cânceres hereditários de mama e de ovário.
- Se a mãe ou o pai apresenta uma mutação BRCA1 ou BRCA2, a paciente deve ser testada para determinar se também a possui.[9]

#### mutações das linhas germinativas no PALB2

- PALB2 é um parceiro e localizador da mutação BRCA2 e é codificado pelo gene PALB2. Pessoas com variantes do gene PALB2 têm um aumento do risco de desenvolver câncer de mama.[15] [16]



**tumor >5 cm de diâmetro**

- Os tumores maiores estão mais frequentemente associados ao câncer de mama metastático (CMM).[17]
- O estadiamento do tumor classifica os tumores  $\leq 2$  cm de diâmetro como os de menor risco de disseminação metastática; tumores de 2.1 a 5 cm como os de risco intermediário de disseminação; e os tumores >5 cm como os de maior risco de disseminação.

**alto número de linfonodos positivos (por exemplo, >10)**

- O estadiamento dos linfonodos divide os tumores em aqueles sem disseminação para linfonodos; aqueles com 1 a 3; aqueles com 4 a 9, ou aqueles com  $\geq 10$  linfonodos com envolvimento do tumor.
- Um maior número de linfonodos positivos aumenta o risco de metástases à distância.[17]

**invasão linfovascular**

- A presença desse achado na histologia aumenta o risco de recorrência de tumores (locais ou metastáticos) e morte.[18]

**assinatura de 70 genes desfavorável**

- A assinatura de 70 genes do tumor primário de mulheres com idade igual ou inferior a 52 anos com linfonodo negativo para câncer de mama se revelou como indicação de sobrevida livre de metástase em 10 anos.
- Aquelas com uma assinatura favorável têm uma taxa de sobrevida livre de metástases de 85%, e aqueles com uma assinatura desfavorável têm uma taxa de sobrevida livre de metástases de 55%.[19]
- Embora a assinatura de genes supere as variáveis clínicas, não está claro se as mulheres com uma assinatura de genes boa deva renunciar à quimioterapia porque elas ainda têm uma chance de 15% de desenvolver o CMM.

**assinatura de 21 genes de alto risco**

- Uma assinatura de 21 genes, desenvolvida a partir de mulheres com câncer de mama positivo para o receptor estrogênico, linfonodo negativo, tratadas com tamoxifeno, identificou aquelas mais propensas a terem recorrência da doença.
- As pacientes com escore de risco desfavorável tiveram 6.8% de chance de sobrevida livre de metástase em 10 anos.
- As pacientes com escore de risco intermediário ou favorável tiveram 14.3% e 30.5% de risco, respectivamente, de sobrevida livre de metástase em 10 anos.[20]
- Algumas limitações dos achados são de que a assinatura não foi adequadamente avaliada em mulheres com tumores  $\leq 0.6$  cm.
- Além disso, ainda não está claro se surgirão problemas técnicos com o ensaio à medida que o uso continua a aumentar.

**mutações das linhas germinativas no CDH1**

- Mutações das linhas germinativas no CDH1 predispõem as pacientes não apenas a câncer gástrico difuso, mas também a câncer de mama lobular de início precoce, e uma história pessoal ou familiar de câncer lobular em idade jovem deve exigir rastreamento por mutações no CDH1.[21]

**Fracos**

### doença residual mínima (DRM)

- A detecção de DRM na medula óssea de pacientes com câncer de mama, após terapia adjuvante, foi associada a uma menor sobrevida livre de doença em alguns estudos, mas não em todos.[17]

### assinaturas de genes de metástase óssea e metástase no pulmão

- As assinaturas de genes de metástase óssea e de metástase pulmonar foram identificadas utilizando células de câncer de mama MDA-MB-231.[22] [23]
- Um estudo clínico, que avalia a assinatura de genes de metástase óssea em amostras clínicas, predisse a recidiva óssea entre um subconjunto de tumores que reapareceu à distância. No entanto, ele não conseguiu identificar os sujeitos que tiveram recidiva óssea entre toda a coorte de pacientes, alguns com e outros sem recidiva distante.[24] [25]

### síndrome de Lynch familiar

- Pacientes com síndrome de Lynch familiar têm aumento do risco de evoluir para câncer de mama geneticamente relacionado.

### mutações CHEK2

- As mutações do gene CHEK2 aumentam o risco de cânceres de mama, cólon, próstata e, possivelmente, de tireoide e rim em uma pessoa.[26] Mulheres com mutações CHEK2 têm aumento do risco de câncer de mama, o que se acredita ser aproximadamente duas vezes o normal (com risco normal ao longo da vida de 12%). Homens podem ter um risco elevado de desenvolver câncer de mama superior ao da população geral, que fica abaixo de 1%.

### mutações ATM

- Estima-se que o risco relativo de câncer de mama associado a mutações ATM seja de aproximadamente duas vezes,[27] com um risco relativo de magnitude semelhante às mutações CHEK2.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco para desenvolvimento de câncer de mama incluem sexo feminino, idade >50 anos, história familiar de câncer de mama, mutação presente em BRCA1 ou BRCA2 em qualquer um dos pais e mutação das linhas germinativas PALB2 ou CDH1.
- Fortes fatores de risco de desenvolvimento de doença metastática na presença de câncer de mama incluem tumores >5 cm de diâmetro; elevado número de linfonodos positivos (por exemplo, >10); invasão linfovascular; assinatura de 70 genes desfavorável; e assinatura de 21 genes de alto risco.

#### dor óssea (comum)

- Pode ser decorrente da disseminação da doença para os ossos.[34]

#### derrame pleural (comum)

- A presença em um paciente com doença de mama metastática confirmada sugere possível doença na cavidade pleural. Amostra de líquido pleural deve ser enviada para citologia.

**massa palpável após tratamento do tumor primário (incomum)**

- Pode demonstrar doença recorrente.[34]

**Outros fatores de diagnóstico****dispneia (comum)**

- Mais comumente secundária aos derrames pleurais.
- Menos comumente decorrente de metástases do pulmão.

**anorexia (comum)**

- Um sintoma geral da doença.
- Comum no estágio terminal da doença, mas menos comum nos estádios iniciais.

**perda de peso (comum)**

- Sinal geral da doença.
- Frequentemente relacionada à falta de apetite.

**dor neurológica ou fraqueza, cefaleia, convulsões (incomum)**

- Sugerem possíveis metástases no cérebro ou sistema nervoso periférico.

**Exames diagnóstico****Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitado inicialmente e em intervalos regulares para todas as pacientes com CMM.</li> <li>• Juntamente com testes da função hepática, os resultados podem sugerir se o câncer se disseminou para os ossos ou o fígado.</li> <li>• Os resultados são úteis para determinar se a paciente pode tolerar a quimioterapia.</li> </ul>	<p><b>pode ser normal; o valor laboratorial anormal pode indicar doença óssea ou hepática</b></p>
<b>TFHs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitado inicialmente e em intervalos regulares para todas as pacientes com CMM.</li> <li>• Juntamente com o hemograma completo, os resultados podem sugerir se o câncer se disseminou para os ossos ou o fígado.</li> <li>• Os resultados são úteis para determinar se a paciente pode tolerar a quimioterapia.</li> </ul>	<p><b>pode ser normal; valor laboratorial anormal (por exemplo, fosfatase alcalina elevada ou desarranjo generalizado de enzimas hepáticas) em metástases ósseas ou metástases maciças no fígado</b></p>
<b>cálcio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se estiver elevado, uma cintilografia óssea deve ser considerada já que o nível elevado poderia ser decorrente de metástases nos ossos.</li> </ul>	<p><b>pode ser normal; resultado elevado pode indicar doença nos ossos</b></p>

Exame	Resultado
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitada inicialmente para todas as pacientes.</li> </ul>	lesões múltiplas pelos campos pulmonares na presença de metástases do pulmão
<b>tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitado inicialmente e em intervalos regulares para todas as pacientes com CMM.</li> </ul>	pode apresentar massa anormal (por exemplo, metástases no pulmão ou fígado)
<b>cintilografia óssea</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitada inicialmente e quando a paciente se queixa de dor nos ossos ou tem exames de sangue anormais (hemograma completo, testes da função hepática) sugestivos de uma lesão óssea.</li> </ul>	área anormal de captação elevada na presença de metástases ósseas

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM; com foco na área preocupante, por exemplo, ossos, cérebro)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes sintomáticos, a RNM é útil para avaliar cérebro, medula espinhal e áreas específicas nos ossos.</li> </ul>	pode demonstrar lesão anormal
<b>tomografia por emissão de pósitrons (PET)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser recomendada como adjuvante a outras técnicas de imagem (isto é, TC, RNM, cintilografia óssea) para avaliação inicial ou se clinicamente indicada quando os resultados desses outros exames de imagem são duvidosos.</li> <li>Pode ser usada para avaliar a resposta ao tratamento em pacientes com CMM conhecido, especialmente na doença óssea.</li> </ul>	pode apresentar área anormal de captação aumentada
<b>biópsia da lesão metastática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Confirma a natureza da lesão.</li> <li>O teste do status do receptor de hormônio da metástase é recomendado para orientar as escolhas de tratamento subsequentes.</li> <li>A decisão de realizar uma biópsia dependerá se as informações obtidas forem úteis e a acessibilidade da lesão para biópsia for fácil.</li> </ul>	pode ser positiva ou negativa para receptor estrogênico e de progesterona e positiva ou negativa para receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2)
<b>angiografia sincronizada multinuclear (MUGA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser considerada se a doxorrubicina ou o trastuzumabe vão ser incluídos no tratamento. Esses medicamentos provocam uma queda na fração de ejeção e o exame MUGA dará a função cardíaca inicial antes que o tratamento seja iniciado. Se a função cardíaca não é adequada, pode ser decidido que o uso de doxorrubicina ou trastuzumabe não é apropriado. O exame pode ser repetido após a conclusão da terapia.</li> </ul>	normal; ou redução da função cardíaca
<b>citologia pleural</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O derrame pleural encontrado na radiografia torácica ou na TC requer avaliação citológica para determinar a presença de células malignas.</li> </ul>	presença de células malignas; citologia pleural negativa, no entanto, não descarta o derrame pleural maligno

Exame	Resultado
<b>antígeno carcinoembrionário</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usado junto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia. Foi aprovado pela FDA dos EUA para esta indicação.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<b>antígeno 15-3 do câncer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usado junto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia. Foi aprovado pela FDA dos EUA para esta indicação.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<b>antígeno 27-29 do câncer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usado junto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia. Foi aprovado pela FDA dos EUA para esta indicação.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Câncer pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ocorrer hemoptise.</li> <li>Falta de ar (dispneia) é um sintoma mais comum, frequentemente relacionado a uma história de tabagismo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) do tórax frequentemente demonstram uma lesão pulmonar única, com frequência na região brônquica central, em pessoas com câncer de pulmão.</li> <li>Lesões múltiplas na radiografia torácica ou TC do tórax são mais prováveis em pessoas com câncer de mama metastático (CMM).</li> <li>Biópsia da lesão consistente com tumor primário de mama ou pulmão.</li> </ul>
<b>Osteossarcoma</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mais provavelmente presente em pacientes mais jovens.</li> <li>Geralmente afeta os ossos que suportam peso, por exemplo, o fêmur, enquanto as costelas são um local comum de metástases ósseas em CMM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma única lesão óssea, em vez de múltiplas, na cintilografia óssea com ou sem tomografia por emissão de pósitrons (PET).</li> <li>A biópsia poderá ser necessária se uma única lesão estiver presente para determinar a origem do tumor.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sarcoma de mama</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muito menos comum que CMM.</li> <li>Maior probabilidade: de ter uma história de radiação na mama; de a lesão se desenvolver dentro da área irradiada; de ter havido um intervalo livre de tumor por pelo menos 5 anos após o término da radioterapia.[35]</li> <li>Ao contrário do sarcoma de mama induzido por radiação, o risco de recidiva do carcinoma de mama é mais elevado nos primeiros 2 a 3 anos após a cirurgia.[36]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O exame de imagem geralmente não é útil.</li> <li>É necessária biópsia com avaliação patológica.</li> </ul>
<b>Câncer de cérebro</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma outra evidência de doença metastática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As metástases no cérebro do CMM muitas vezes demonstram realce anelar na TC e ressonância nuclear magnética (RNM), enquanto as neoplasias primárias do cérebro em geral não demonstram esse efeito.[37]</li> <li>Maior probabilidade de apresentar a imagem como uma única lesão cerebral ao invés de múltiplas lesões.</li> <li>O edema cerebral é comum com glioblastoma, uma forma de câncer primário no cérebro.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios de estadiamento segundo a American Joint Commission on Cancer (v. 7)[1]

O mais recente sistema de estadiamento do câncer de mama da American Joint Commission on Cancer, que inclui o tamanho do tumor, a disseminação para linfonodos e a evidência de metástases à distância, define o câncer de mama metastático (CMM) como doença que se dissemina para além da mama e dos linfonodos axilares, mamários internos, infra ou supraclaviculares ipsilaterais.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O câncer de mama metastático é incurável, mas tratável. Os detalhes do tratamento individual variam, levando em consideração as necessidades de cada paciente. Os possíveis objetivos da terapia são maximizar a sobrevida global livre de progressão, reduzir os sintomas relacionados ao tumor, aumentar/manter a capacidade funcional, minimizar a toxicidade e aumentar a conveniência e o controle das pacientes.[3] Os objetivos requerem discussão e concordância com as pacientes. Em geral, a escolha do tratamento adequado dessas pacientes é complexa e manejada de forma mais apropriada por uma equipe multidisciplinar altamente experiente.[38] Deve-se oferecer cuidados de suporte a todas as pacientes, incluindo intervenções psicossociais e relacionadas aos sintomas, como parte dos cuidados.[33]

As recomendações feitas nas diretrizes variam entre os países. As recomendações do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido podem ser diferentes das apresentadas aqui. O tratamento do câncer de mama metastático (CMM) em homens não é especificamente coberto neste tópico.

### Fatores que afetam a seleção da terapia

A seleção da terapia envolve a consideração de muitos fatores, incluindo:[33]

- Sítio e número de metástases
- Status do receptor hormonal e do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)
- Idade
- Estado de menopausa
- Doença comórbida
- Capacidade funcional
- Resposta a terapias anteriores e toxicidades
- Necessidade de controle rápido do sintoma/doença
- Fatores psicológicos
- Preferências da paciente.

A avaliação da capacidade funcional fornece informações sobre a capacidade da paciente de tolerar a toxicidade do quimioterápico. Duas escalas comuns são a de Karnofsky e a de Zubrod.[39] Além disso, na época atual, em que há uma crescente população de oncologia geriátrica, o uso da avaliação geriátrica abrangente (CGA)[40] é fortemente recomendado para decidir sobre as modalidades de tratamento e as metas de cuidados iniciais.[41] [42] [43] Considerando todos esses fatores, há muitas circunstâncias que estão bem definidas, mas há outras em que várias permutações de opções de tratamento são necessárias. As pacientes podem escolher uma forma de tratamento em detrimento de outra após terem sido plenamente informadas sobre as evidências de benefícios e de risco de toxicidade de cada opção.

Alguns dos fatores que classificam a doença metastática como agressiva incluem:[44]

- Um curto intervalo (<2 anos) livre de doença
- Tumor negativo para receptor estrogênico (RE) e negativo para receptor de progesterona (RP)
- Ausência de resposta ao tratamento anterior
- Presença de comprometimento visceral e/ou do sistema nervoso central (SNC)
- Múltiplos locais de doença
- Doença positiva para HER2.



O perfil dos receptores hormonais (RE e RP) e o status do HER2/neu das metástases é sempre recomendado para garantir a terapia adequada, por conta da incidência de 10% a 30% de discordância entre os sítios primários e metastáticos.[45] Quando os resultados do receptor são discordantes entre os tecidos primário e metastático, é preferível usar o status da metástase para direcionar a terapia se isso for permitido pelo cenário clínico e pelas metas de cuidados das pacientes.[46] A decisão de realizar ou não a biópsia das metástases dependerá da acessibilidade das lesões metastáticas. Antígeno carcinoembrionário, antígeno 15-3 do câncer e antígeno 27-29 do câncer podem ser usados junto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia.

As decisões sobre a calendarização e a agressividade do tratamento são influenciadas pelo sítio das metástases.[47] Geralmente quando a doença está confinada aos ossos e aos tecidos moles, há uma evolução mais indolente e a sobrevida é mais longa.[2] Pacientes com metástases viscerais geralmente têm uma doença mais agressiva, e a sobrevida é mais curta. O termo "crise visceral" é definido como disfunção grave de órgãos conforme avaliado por sinais e sintomas, exames laboratoriais e rápida progressão da doença.[33] A crise visceral não é a simples existência de metástase visceral, mas implica grave comprometimento visceral que leva a uma indicação clínica para uma terapia mais rapidamente eficaz, como a quimioterapia, principalmente porque uma outra opção de tratamento na progressão provavelmente não será possível.[33]

## CMM negativo para HER2, sensível a hormônios

É um conceito amplamente aceito que a terapia com base endócrina é a terapia inicial de escolha para a maioria das pacientes com tumores RE e/ou RP positivos que são negativos para HER2, com metástases na pele, nos linfonodos ou ossos. Desde que a metástase não progrida para uma crise visceral ou progressão clínica rápida que exija controle rápido dos sintomas e/ou da doença, as terapias com base endócrina sequenciais oferecem facilidade de tratamento com o mínimo de efeitos adversos.1[A]Evidence Cerca de três quartos de todas as pacientes têm tumor RE positivo e dois terços, RP positivo. Se os dois receptores forem positivos, as taxas de resposta aos hormônios serão de 50% a 70%. Se somente um receptor for positivo, as taxas de resposta serão de aproximadamente 33%.[49] O tipo de terapia hormonal oferecido a esse grupo de pacientes depende do status da menopausa.

## Mulheres menopausadas com CMM negativo para HER2, sensível a hormônios

Opções de primeira linha

- Os inibidores da aromatase não esteroidais, anastrozol ou letrozol, são opções para terapia de primeira linha neste contexto.[38] [50] Dados de metanálise de diversos ensaios clínicos randomizados demonstraram melhor sobrevida livre de progressão com inibidores da aromatase em comparação com tamoxifeno em mulheres menopausadas.[50] [51] [52] [53] 2[B]Evidence
- Devido a outros avanços, existem diversas opções para terapias de primeira linha para este grupo, incluindo:
  - Fulvestranto (um regulador negativo seletivo de receptor estrogênico), ou
  - Palbociclibe ou ribociclibe (inibidores de CDK4/6) usados em combinação com um inibidor da aromatase.
- Os inibidores de CDK4/6 (por exemplo, palbociclibe e ribociclibe) regulam a via do ciclo celular, possivelmente atrasando a resistência endócrina. Isto é demonstrado por evidência clínica como melhor tempo até a progressão do tumor quando somado a inibidores da aromatase

(sobrevida mediana livre de progressão de cerca de 24 meses). Os dados para sobrevida global ainda são imaturos neste momento. A principal toxicidade é uma incidência significativa de neutropenia (60%), mas com uma incidência muito baixa de neutropenia febril (2%), o que a torna uma toxicidade manejável associada com um benefício clinicamente considerável.[58] [59] O palbociclib e o ribociclib são aprovados nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de câncer de mama metastático, positivo para receptor hormonal (RH) ou negativo para HER2 avançado em combinação com um inibidor da aromatase em mulheres menopausadas.

- Dados do ensaio clínico FIRST também indicam um possível benefício de sobrevida global da terapia com fulvestranto em comparação à terapia com inibidor da aromatase isoladamente;[60] no entanto, os dados de sobrevida do ensaio clínico FALCON ainda estão pendentes neste momento.[61]
- O tamoxifeno, um modulador seletivo de RE, é outra opção de primeira linha alternativa para este grupo.[38]

#### Opções de segunda linha

- De acordo com a progressão da doença, que implica doença progressiva durante a terapia endócrina ou logo após a descontinuação dessa terapia (<2 anos após a conclusão da terapia endócrina adjuvante), a próxima linha de terapias é baseada no bloqueio das vias que medeiam a resistência endócrina, como a via PI3K-Akt-mTOR, e a incorporação dos inibidores do ciclo celular de CDK4/6 em combinação com o fulvestranto. Neste ponto, a doença é clinicamente o CMM com resistência endócrina.
- As opções para terapia de segunda linha neste contexto de resistência endócrina incluem:[50] [38]
  - Everolimo associado a exemestano ou
  - Palbociclib associado a fulvestranto.
- O everolimo, um inibidor do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), é usado em combinação com o exemestano, um inibidor da aromatase esteroidal. Demonstrou-se que essa combinação oferece melhor sobrevida livre de progressão comparada ao exemestano associado a placebo em mulheres menopausadas com CMM com resistência endócrina.[62]
- Demonstrou-se que a terapia combinada de fulvestranto associado a palbociclib oferece melhor sobrevida livre de progressão comparada ao fulvestranto isoladamente.[50] [63] [64] [65]
- O exemestano também pode ser usado como agente único (não combinado com everolimo) neste estágio.

#### Opções de terceira linha

- Se ainda for considerada a terapia hormonal, um agente progestacional, como o megestrol, poderá ser usado. Os progestogênios não são utilizados mais cedo por causa dos efeitos adversos. Outras opções muito raramente utilizadas nesta fase são os androgênios ou, talvez surpreendentemente, o estrogênio. Infelizmente, as respostas tendem a ser mais curtas em cada terapia subsequente, até a quimioterapia se tornar inevitável.

#### Opções de quarta linha

- A quimioterapia poderá ser usada neste estágio ou em qualquer estágio do tratamento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral. A quimioterapia pode estar associada a tempo prolongado até progressão; no entanto, para

a maioria das pacientes, a terapia com base endócrina é tentada em primeiro lugar, devido à sua toxicidade limitada, bem como evidências de melhor razão de risco/benefício com os medicamentos mais recentes.

## Mulheres na pré-menopausa com CMM negativo para HER2, sensível a hormônios

### Opções de primeira linha

- Em mulheres na pré-menopausa com CMM negativo para HER2, sensível a hormônios, oferece-se tamoxifeno e/ou ablação ovariana até a progressão.<sup>[38]</sup> A ablação ovariana é cirúrgica (ooforectomia) ou clínica (por exemplo, com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina, como a goserrelina).<sup>3[B]Evidence</sup> Não está claro, no CMM, qual é a melhor opção, tamoxifeno ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica); por isso, a facilidade de administração e a tolerabilidade são considerações importantes.<sup>4[B]Evidence</sup>

### Opções de segunda, terceira e quarta linha

- Quando o estado de menopausa for atingido, por exemplo, após ablação ovariana, o tratamento oferecido poderá ser o mesmo das mulheres menopausadas (ou seja, um inibidor da aromatase não esteroideal isoladamente ou em combinação com um inibidor de CDK4/6 como opção de segunda linha; everolimo associado a exemestano, ou fulvestranto associado a palbociclibe, ou exemestano isoladamente como opção de terceira linha; ou megestrol como opção de quarta linha).

### Opções de quinta linha

- Após três linhas de terapia hormonal, a probabilidade de resposta a outra manipulação hormonal é baixa, e recomenda-se quimioterapia. Assim como ocorre no tratamento de mulheres menopausadas, a quimioterapia poderá ser oferecida neste estágio ou em qualquer estágio do tratamento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral.

## CMM positiva para HER2: terapias específicas

Terapias cujo alvo é o receptor HER2 são a base do tratamento de pacientes cujos tumores demonstram coloração intensa em imunofluorescência para proteína HER2 ou tenham amplificação do gene HER2, demonstrada pela análise de hibridação in situ por fluorescência (FISH).<sup>[70]</sup> Não há evidências para dar suporte ao seu uso em pacientes com graus menores de positividade. Raramente, uma biópsia de tecido repetida pode indicar que um tumor previamente HER2 negativo se converteu para um resultado positivo. Apenas 25% a 30% das pacientes serão positivas pelas metodologias atuais, e há algumas evidências de que a superexpressão de HER2 pode estar associada a uma diminuição da resposta ao tamoxifeno. Diretrizes recomendam terapia direcionada para HER2 em pessoas com CMM positivo para HER2, a menos que existam fatores contraditórios individuais (por exemplo, pessoas com insuficiência cardíaca congestiva ou baixa fração de ejeção ventricular podem precisar de considerações adicionais).<sup>[33] [71]</sup> Existem vários agentes anti-HER2 disponíveis para tratamento do CMM positivo para HER2, como trastuzumabe, pertuzumabe e lapatinibe. O trastuzumabe e o pertuzumabe, com a capacidade de oferecer bloqueio duplo ou completo do HER2 em combinação com um taxano, estabeleceram sua função juntos como terapias de primeira linha com benefícios impressionantes oferecidos em termos de taxas de resposta e de sobrevida melhoradas. Se houver progressão, as linhas posteriores de terapias

incorporam o uso contínuo da terapia direcionada para HER2 na forma de trastuzumabe-entansina, lapatinibe ou reinício da base com trastuzumabe com diferentes opções de quimioterapia. A terapia direcionada para HER2 deve ser continuada desde que seja tolerável como base da terapia neste grupo.

#### Trastuzumabe

- Uma versão humanizada do anticorpo do camundongo para a proteína HER2. Como agente único, tem índices de resposta de 11% a 26%, com melhora da sobrevida em comparação com ausência de tratamento.[72] Uma revisão Cochrane dos esquemas contendo trastuzumabe para CMM concluiu que o trastuzumabe melhorou a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão em mulheres HER2-positivas com CMM, mas aumentou o risco de toxicidade cardíaca.[73] Estudos usando trastuzumabe como tratamento de primeira linha, ou em associação com um esquema à base de taxano, revelaram melhora quanto a desfechos de mortalidade.
- Geralmente administrado por via intravenosa; no entanto, já existe uma formulação subcutânea cujos dados mostram não inferioridade em relação à administração via intravenosa e à preferência de pacientes.[74] [75] Embora o trastuzumabe por via subcutânea ainda não tenha sido aprovado para uso nos EUA, ele já está disponível em outros países.

#### Pertuzumabe

- Um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao domínio de dimerização extracelular (subdomínio II) do HER2 e, com isso, bloqueia a heterodimerização dependente do ligante do HER2 com outros membros da família HER, incluindo receptor do fator de crescimento epidérmico, HER3 e HER4.[76] O pertuzumabe apresentou eficácia e foi aprovado nos EUA e em alguns outros países para uso combinado com trastuzumabe e docetaxel como terapia de primeira linha no tratamento de pacientes com CMM positivo para HER2, que não tenham recebido previamente terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.[38] [77] [78] [79] O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[80]

#### Lapatinibe

- Um bloqueador de sinal duplo cujo alvo são os receptores HER1 e HER2, e pode ser eficaz quando o trastuzumabe falhar.[81] Ao contrário do trastuzumabe, o lapatinibe pode atravessar a barreira hematoencefálica, melhorando potencialmente o tratamento de doenças do SNC em comparação com o trastuzumabe. Portanto, ele pode ser utilizado em primeiro lugar, antes do trastuzumabe, em pacientes com metástases cerebrais. Em pacientes com CMM que progrediram em trastuzumabe, o lapatinibe associado a capecitabina foi mais eficaz que a capecitabina isoladamente.[82] [83] O bloqueio duplo com trastuzumabe associado a lapatinibe pode ser superior à monoterapia.[38] [84] Em pacientes positivas para HER2, demonstrou-se que lapatinibe em combinação com paclitaxel oferece uma vantagem de sobrevida significativa e clinicamente relevante em relação ao paclitaxel isoladamente.[85]
- A adição de lapatinibe a fulvestranto não melhora a sobrevida livre de progressão nem a sobrevida global em câncer de mama avançado positivo para receptor estrogênico. Este esquema combinado está associado com maior toxicidade e não é recomendado.[86]

## CMM positivo para HER2, incluindo com doença sensível e não sensível a hormônios

### Opções de primeira linha

- O padrão de cuidados atual consiste em terapia de primeira linha com bloqueio duplo do HER2, usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel).[71] Ocorre após resultados do ensaio clínico CLEOPATRA relatarem um benefício de sobrevida livre de progressão[77] e dados subsequentes mostrarem benefício de sobrevida global com esta combinação em comparação com placebo e trastuzumabe associado a docetaxel.[79] Isso pode ser considerado para pessoas com CMM positivo para HER2, seja o câncer sensível a hormônios ou não.[71] Para mulheres que não toleram quimioterapia combinada ou com capacidade funcional desfavorável, o trastuzumabe como agente único pode ser considerado para CMM negativo para hormônios, positivo para HER2. Entretanto, em mulheres com CMM positivo para hormônios, positivo para HER2, uma primeira linha alternativa para aquelas não adequadas para quimioterapia (por exemplo, com capacidade funcional desfavorável e/ou com várias comorbidades) é a terapia com base endócrina associada a trastuzumabe.[71] Nas mulheres menopausadas, seria um inibidor da aromatase associado a trastuzumabe. Demonstrou-se que o trastuzumabe em combinação com inibidores da aromatase resulta em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global aprimoradas em comparação com o tratamento com um inibidor da aromatase isoladamente.[87] Em mulheres na pré-menopausa, seria tamoxifeno e/ou ablação ovariana associada a trastuzumabe, em seguida, terapia endócrina sequencial subsequente na forma de inibidores da aromatase ou fulvestranto associado a trastuzumabe.

#### Opção de segunda linha

- Após a progressão da doença neste grupo, seja com CMM sensível ou não sensível a hormônios, o tratamento de segunda linha de escolha é oferecer terapia com trastuzumabe-entansina.[33] [71]

#### Trastuzumabe-entansina

- Este é um conjugado anticorpo-medicamento que combina as propriedades antitumorais com alvo no HER2 do trastuzumabe com a atividade citotóxica do agente DM1, inibidor dos microtúbulos (um derivado de maitansina). O conjugado permite o transporte seletivo nas células que superexpressam HER2, resultando em parada do ciclo celular e apoptose.
- O estudo EMILIA revelou que trastuzumabe-entansina prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global com menos toxicidade em comparação ao lapatinibe associado a capecitabina em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e um taxano.[88] [89] Em uma análise descritiva final, a sobrevida global mediana foi de 29.9 meses com trastuzumabe-entansina em comparação a 25.9 meses com lapatinibe associado a capecitabina.[89] Um estudo de fase II também demonstrou que trastuzumabe-entansina proporciona significativa sobrevida livre de progressão no CMM positivo para HER2, com um perfil de segurança favorável, em comparação com trastuzumabe associado a docetaxel.[90]

#### Opções de terceira linha

- Após o avanço da progressão, se pertuzumabe e trastuzumabe-entansina já tiverem sido usados, existem várias opções de tratamento. Elas incluem:[71]
  - Lapatinibe associado a capecitabina
  - Combinações de quimioterapia e trastuzumabe
  - Trastuzumabe isoladamente
  - Para pessoas com CMM sensível a hormônios, terapia hormonal (se a quimioterapia não for tolerada neste estágio).

- Outros esquemas também podem ser considerados e podem variar entre diferentes países e diretrizes. A decisão sobre qual opção de tratamento deve ser seguida é individualizada, e não há evidências suficientes para recomendar uma opção em detrimento de outra.[71]
- O trastuzumabe pode ser usado além da progressão, geralmente em combinação com vários medicamentos quimioterápicos.[91] [92] O trastuzumabe é eficaz com antraciclinas ou taxanos, melhorando a taxa de resposta e a sobrevida global em comparação com a quimioterapia isoladamente.[73] [93] No entanto, a combinação de antraciclinas com trastuzumabe causa uma maior toxicidade cardíaca e não é recomendada. Para pacientes que recebem um agente quimioterápico associado a trastuzumabe, uma estratégia empregada frequentemente é a manutenção do trastuzumabe e a alteração do agente quimioterápico (por exemplo, se houver progressão com taxano associado a trastuzumabe, alterar para vinorelbina associada a trastuzumabe).
- Além disso, demonstrou-se que trastuzumabe-entansina é uma terapia eficaz como agente de terceira linha nos casos de CMM positivo para HER2 após falha com vários esquemas anteriores anti-HER2.[94] [95]

## CMM negativo para HER2, não sensível a hormônios (RE/RP negativos)

### Opções de primeira linha

- O tratamento de primeira linha para este grupo de pacientes é a quimioterapia.[33] [38] O tipo de tratamento depende do quadro clínico do paciente, dos sítios da doença e da terapia anterior. Pacientes com mais idade podem receber quimioterapia com agente único, ao passo que as pacientes mais jovens podem receber quimioterapia combinada, especialmente se houver crise visceral, progressão clínica rápida ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença. As pacientes são iniciadas com uma antraciclina ou um taxano, com a decisão baseada na exposição anterior à terapia prévia. Se a paciente tiver sido tratada com esses agentes anteriormente, terapias adequadas de segunda, terceira ou quarta linha são escolhidas.

## Considerações sobre quimioterapia para todos os grupos de pacientes

A decisão sobre em qual estágio iniciar a quimioterapia e sobre o uso de um esquema único ou combinado é determinada por inúmeros fatores, incluindo a existência de crise visceral, rápida progressão clínica ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença. A escolha dos agentes é ditada por todos os fatores acima mencionados e também pelo desejo de evitar determinados efeitos adversos – evitando o paclitaxel, com a sua neurotoxicidade em doentes com neuropatia preexistente, por exemplo. Ao longo do tempo, diversos agentes terão sido administrados à maioria das pacientes, e isso deverá ser considerado na escolha de um agente. A combinação de um agente hormonal com quimioterapia geralmente deve ser evitada, por causa da falta de benefícios significativos da adição do hormônio. Se não houver resposta aos vários esquemas quimioterápicos e a capacidade funcional estiver em declínio, é importante incluir cuidados de suporte ou paliativos.

### Esquemas únicos versus esquemas de combinação

- A quimioterapia pode ser usada em combinações ou como agentes únicos sequenciais. Há mais de 20 medicamentos ativos de várias classes de quimioterapia. Os índices de resposta são de 25% a 50%, com durações de resposta de 6 a 12 meses.



- Há um debate contínuo sobre o uso de um único agente sequencial versus quimioterapia combinada.[96] [97] Uma revisão Cochrane de quimioterapia com agente único versus quimioterapia de combinação para o CMM relatou que, em comparação com a monoterapia, os esquemas de combinação foram associados a maior tempo até progressão, índices de resposta do tumor mais favoráveis e maior toxicidade, com uma modesta melhora na sobrevida global.[97] No entanto, ensaios clínicos randomizados que planejaram o crossover do tratamento (combinação AB versus A seguido de B) demonstraram pouca ou nenhuma vantagem de sobrevida.[98] [99] A maioria dos relatos com vantagem de sobrevida antecede o uso de taxanos, os quais agora são a monoterapia de primeira linha padrão.[100] [101] A menos que a paciente tenha crise visceral, progressão clínica rápida ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença, a monoterapia sequencial é razoável, permitindo a dosagem máxima dos medicamentos com risco reduzido de toxicidades sobrepostas que podem ocorrer com a quimioterapia combinada.[33] [101]
- Respostas completas com esquemas de combinação (definidas como o desaparecimento completo de todas as doenças) raramente são alcançadas, e as respostas parciais (redução >50% dos tumores mensuráveis) são muito mais comuns. Cada vez mais, o tempo até progressão é usado como o melhor indicador do sucesso terapêutico. Isso inclui não só as pacientes que têm respostas objetivas, mas também aquelas cuja doença é estável (definida como regressão <50% do tumor mensurável sem novas lesões).

#### Esquemas com agente único

- A menos que a paciente tenha crise visceral, progressão clínica rápida ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença, a quimioterapia com agente único sequencial é uma opção de terapia razoável .[33] [101] Antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, epirubicina) e taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel)[5][B]Evidence têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes.
- Os agentes mais novos, como doxorrubicina lipossomal peguilada e nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina, oferecem melhor perfil de toxicidade em comparação aos seus medicamentos nativos doxorrubicina e paclitaxel, respectivamente, por isso têm sido bastante utilizados como monoterapias para CMM recentemente.[102] [103]
- Se a paciente tiver sido tratada com esses agentes anteriormente, agentes adequados de segunda, terceira ou quarta linha poderão ser escolhidos. A eribulina é um novo agente de quimioterapia com uma ação única aprovada pela FDA dos EUA para o tratamento do câncer de mama metastático em pacientes que receberam pelo menos 2 esquemas de quimioterapia anteriormente para a doença em estágio avançado.[104] A ixabepilona também foi aprovada em alguns países para o CMM refratário que tenha progredido após o uso de antraciclina, taxano e capecitabina.[105]
- Além disso, deve-se considerar fortemente a orientação ativa do paciente e a inscrição em ensaios clínicos em qualquer etapa do tratamento do câncer.

#### Esquemas com agentes combinados

- Pacientes que desejam receber um esquema que ofereça o máximo de chance de resposta para um tumor podem preferir a quimioterapia combinada, principalmente nas situações de crise visceral, rápida progressão clínica ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença, uma vez que a quimioterapia combinada apresenta uma taxa de resposta maior que a monoterapia, embora uma terapia de resgate com um segundo agente ofereça sobrevida global equivalente à quimioterapia de combinação.[3]



- A quimioterapia combinada original que se mostrou eficaz foi a CMFVP (ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila, vincristina e prednisolona), com vincristina e prednisolona posteriormente abandonadas em razão de problemas de toxicidade e eficácia mínima.
- Com a descoberta da atividade da doxorrubicina, o padrão de cuidados da quimioterapia mudou de CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluoruracila) para CAF (ciclofosfamida, doxorrubicina, fluoruracila), ou, quando os medicamentos eram administrados em uma programação diferente, FAC (fluoruracila, doxorrubicina, ciclofosfamida).
- Posteriormente, AC (doxorrubicina, ciclofosfamida) se tornou um novo padrão. Outras combinações, utilizadas pela primeira vez em terapia de segunda linha, podem ser usadas como terapia inicial, dependendo de fatores da paciente. Estas incluem a doxorrubicina associada a paclitaxel ou docetaxel (AT ou AD); capecitabina associada a docetaxel (XT); gencitabina associada a docetaxel (GT) e docetaxel associado a ciclofosfamida (TC). Em virtude da familiaridade e de uma história comprovada, a AC é muitas vezes a primeira escolha para pacientes apresentando metástases que necessitam de quimioterapia, muitas vezes seguida por um taxano (paclitaxel ou docetaxel).
- Para as pacientes idosas, ou para aquelas em que o risco de doença cardíaca por doxorrubicina é preocupante, a CMF é muitas vezes escolhida. Para pacientes que progridem após terapia com uma antraciclina ou um taxano, um esquema combinado usando ixabepilona associada a capecitabina pode ser considerado.[106] Na falta de ensaios clínicos randomizados e controlados para comparação, a escolha depende da preferência do médico, equilibrando a eficácia e a toxicidade, percebendo que praticamente todas as pacientes irão progredir e requerer uma terapia subsequente. A maioria desses medicamentos é administrada por via intravenosa, necessitando de dispositivos de acesso venoso na maior parte das mulheres.[49]

## Considerações de tratamento adicionais para todas as pacientes

O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38] A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

Demonstrou-se que os bifosfonatos reduzem desfechos relacionados ao esqueleto (dor óssea e risco de fratura).[107] Os inibidores da aromatase são conhecidos por aumentarem a perda óssea e a taxa de fraturas.[108] Na prática, muitas pacientes que tomam inibidores da aromatase, com a opção de tomar um bifosfonato, e estão dispostas a tomá-los, são tratadas com um inibidor da aromatase juntamente com um bifosfonato. Na maioria das pacientes com perda óssea leve, a adição de um bifosfonato a um inibidor da aromatase é uma terapia hormonal satisfatória. Em resumo, a vitamina D, o cálcio e os bifosfonatos são quase sempre administrados a mulheres com CMM na presença de osteoporose. Eles também são muitas vezes administrados a mulheres com CMM e osteopenia, mas raramente a mulheres com CMM e densidade óssea normal. Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a profilaxia da osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas e parece ter menos efeitos adversos.[38] [109] [110] [111] O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (ergocalciferol ou colecalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe para doença metastática.[38] [109]

## Terapia de suporte ou paliativa

A radiação paliativa pode ser administrada a pacientes com CMM para tratar metástases ósseas dolorosas, comprometimento neurológico (real ou iminente) por compressão da medula espinhal, sintomas de metástases cerebrais, distúrbios visuais de metástases orbitais e dor ou sangramento de recorrências locorregionais concomitantes.[113] [114]

A cirurgia paliativa será considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (e não dias ou semanas) e se a intervenção for melhorar a qualidade de vida da paciente. É mais frequentemente realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[115]

## 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](#)

Em curso		( resumo )
<b>sem crise visceral/de órgãos-alvo: positivo para receptor estrogênico (RE) e/ou receptor progestogênico (RP)</b>		
■ Negativas para HER2: menopausadas	1a	terapia endócrina ± inibidor de CDK4/6
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	2a	exemestano + everolimo ou fulvestranto + monoterapia com palbociclibe ou exemestano
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	3a	megestrol

Em curso		( resumo )
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	4a	quimioterapia
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	1a	pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	1a	trastuzumabe + um inibidor da aromatase (não candidata para quimioterapia)
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	2a	trastuzumabe-entansina
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	3a	tratamento individualizado
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
■ Negativas para HER2: pré-menopausadas	1a	tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica)
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	2a	terapia endócrina (pós-ablação ovariana)
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte

Em curso		( resumo )
	3a	exemestano + everolimo ou fulvestranto + monoterapia com palbociclibe ou exemestano (pós-ablação ovariana)
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	4a	megestrol (pós-ablação ovariana)
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	5a	quimioterapia
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	1a	pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	1a	tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica) associada a trastuzumabe (não candidata para quimioterapia)
	mais	terapia endócrina sequencial associada a trastuzumabe (pós-ablação ovariana)
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	2a	trastuzumabe-entansina
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	3a	tratamento individualizado
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte

Em curso		( resumo )
<b>sem crise de órgãos-alvo/visceral: negativas para receptores estrogênicos (RE) e receptores progestogênicos (RP)</b>		
■ negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)	1a	quimioterapia
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
■ positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)	1a	pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	2a	trastuzumabe-entansina
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
	3a	tratamento individualizado
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
<b>com crise visceral/de órgãos-alvo</b>		
■ negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)	1a	quimioterapia
	adjunto	bifosfonato ou denosumabe
	adjunto	cálcio e vitamina D
	mais	cuidados de suporte
■ positivo para receptor tipo 2 do fator de	1a	pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano

Em curso		( resumo )
	<b>crescimento epidérmico humano (HER2)</b>	
	<b>adjunto</b>	<b>bifosfonato ou denosumabe</b>
	<b>adjunto</b>	<b>cálcio e vitamina D</b>
	<b>mais</b>	<b>cuidados de suporte</b>

## 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](#)

### Em curso

**sem crise visceral/de órgãos-alvo:  
positivo para receptor estrogênico  
(RE) e/ou receptor progestogênico  
(RP)**

■ **Negativas para HER2:  
menopausadas**

**1a**

**terapia endócrina ± inibidor de CDK4/6**

#### Opções primárias

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**OU**

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**OU**

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-28

**-ou-**

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-28

**--E--**

» **palbociclibe**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguidos por 7 dias de pausa antes de repetir

**-ou-**

» **ribociclibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguidos por 7 dias de pausa antes de repetir

#### Opções secundárias

» **fulvestranto**: 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, depois uma vez ao mês até a progressão tumoral

**OU**

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

» As opções de primeira linha incluem um inibidor da aromatase não esteroide como agente único ou em combinação com um inibidor de CDK4/6 (palbociclibe ou



## Em curso

ribociclibe).[38] [50] O palbociclibe e o ribociclibe são aprovados nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do câncer de mama metastático, positivo para receptor hormonal (RH) ou negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) avançado em combinação com um inibidor da aromatase em mulheres menopausadas.

» Opções alternativas incluem o regulador negativo seletivo do receptor estrogênico, fulvestranto (a ser considerado se um inibidor da aromatase tiver sido tomado no passado) ou o modulador seletivo de receptor estrogênico, tamoxifeno.

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: profilaxia de osteoporose: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano; metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: profilaxia de osteoporose: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses; metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38]

» A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma

## Em curso

alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Cálcio e vitamina D são recomendados para mulheres que estão tomando inibidores da aromatase.

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## Em curso

**2a** **exemestano + everolimo ou fulvestranto + monoterapia com palbociclibe ou exemestano****Opções primárias**

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-e-**

» **everolimo**: 10 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**OU**

» **fulvestranto**: 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, depois uma vez ao mês

**-e-**

» **palbociclibe**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguidos por 7 dias de pausa antes de repetir

**Opções secundárias**

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

» Após a progressão da doença, quando esta for clinicamente um CMM com resistência endócrina, as opções de segunda linha incluem: exemestano (um inibidor da aromatase esteroide) associado a everolimo ou palbociclibe associado a fulvestranto (para mulheres não expostas à terapia com inibidor de CKD4/6 no contexto de primeira linha).[38] [50]

» Como alternativa, o exemestano pode ser usado isoladamente.

**adjunto** **bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: profilaxia de osteoporose: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano; metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

## Em curso

» **denosumabe**: profilaxia de osteoporose: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38]

» A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora de osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

adjunto **cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol

## Em curso

ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Cálcio e vitamina D são recomendados para mulheres que estão tomando inibidores da aromatase.

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais**

### **cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**3a**

### **megestrol**

#### **Opções primárias**

» **megestrol**: 160 mg por via oral uma vez ao dia

» O megestrol é uma progestina sintética geralmente usada após outras terapias terem falhado por causa dos efeitos adversos.

» O megestrol pode ser eficaz na estimulação do apetite em mulheres com câncer de mama metastático (CMM) que têm anorexia.[116]

**adjunto**

### **bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

## Em curso

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

## Em curso

4a

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**quimioterapia**

» A quimioterapia poderá ser usada como tratamento de quarta linha ou a qualquer momento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral com rápida progressão.

» Os esquemas podem ser combinações ou agentes únicos sequenciais. Há mais de 20 medicamentos ativos de várias classes de quimioterapia.

» Há um debate contínuo sobre o uso de um único agente sequencial versus quimioterapia combinada.[\[96\]](#) [\[97\]](#)

» A menos que a paciente tenha CMM sintomático e/ou visceral rapidamente progressivo, a monoterapia sequencial é razoável, permitindo a dosagem máxima dos medicamentos com riscos reduzidos de toxicidades sobrepostas que podem ocorrer com a quimioterapia combinada.[\[101\]](#)

» A quimioterapia combinada é preferível para pacientes com rápida deterioração clínica, metástases com risco de vida ou necessidade de controle rápido de sintomas e/ou da doença.[\[33\]](#)

» A escolha do agente quimioterápico é direcionada principalmente pela resposta anterior, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos, pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. Ao longo do tempo, diversos agentes terão sido administrados à maioria das pacientes, e isso deverá ser considerado na escolha de um agente.

» Em esquemas com agente único, antraciclinas (por exemplo, doxorubicina, epirubicina) e taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel)[5\[B\]](#)[Evidence](#) têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes. Os agentes mais novos, como doxorubicina lipossomal peguilada e nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina, oferecem melhor perfil de toxicidade em comparação aos seus medicamentos nativos doxorubicina e paclitaxel, respectivamente, por isso têm sido bastante utilizados como monoterapias para CMM recentemente.[\[103\]](#) [\[117\]](#) Se a paciente tiver



## Em curso

sido tratada com esses agentes anteriormente, agentes adequados de segunda, terceira ou quarta linha poderão ser escolhidos.

» Depois da resolução da crise de órgãos e/ou de atingir a estabilidade da doença, a quimioterapia pode ser substituída pela terapia endócrina.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

## adjunto

**bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

## Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

mais

## cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

1a

## pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano

## Opções primárias

» **pertuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **docetaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **paclitaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Para mulheres capazes de tolerar a quimioterapia, bloqueio duplo do receptor tipo

## Em curso

2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é o tratamento de primeira linha.[71]

» O pertuzumabe demonstrou eficácia em combinação com o trastuzumabe e docetaxel como terapia de primeira linha para o tratamento de pacientes com CMM positivo para HER2, que previamente não receberam terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.[38] [77] [78] [79]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[80]

» Opções alternativas de primeira linha estão disponíveis para pessoas que não toleram a quimioterapia.

## adjunto

**bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

## Em curso

## adjunto

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## 1a

**trastuzumabe + um inibidor da aromatase (não candidata para quimioterapia)****Opções primárias**

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

## Em curso

## --E--

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas locais para obter mais informações sobre dosagens

» Mulheres com CMM positivo para hormônios e positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) podem ser tratadas com trastuzumabe em combinação com um inibidor da aromatase, resultando em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global aprimoradas, em comparação ao tratamento com um inibidor da aromatase isoladamente.[87]

» Este é um tratamento de primeira linha alternativo para mulheres não candidatas para quimioterapia.

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: profilaxia de osteoporose: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano; metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: profilaxia de osteoporose: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses; metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38]

» A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

## Em curso

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**adjunto cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Cálcio e vitamina D são recomendados para mulheres que estão tomando inibidores da aromatase.

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

## Em curso

2a

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**trastuzumabe-entansina****Opções primárias**

» **trastuzumabe-entansina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Trastuzumabe-entansina é um conjugado anticorpo-medicamento do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) que combina as propriedades antitumorais direcionadas ao HER2 do trastuzumabe com a atividade citotóxica do agente DM1, inibidor dos microtúbulos (um derivado de maitansina). O conjugado permite o transporte seletivo nas células que superexpressam HER2, resultando em parada do ciclo celular e apoptose.

» Após a progressão da doença e terapia de primeira linha com trastuzumabe, o tratamento de primeira escolha é oferecer terapia com trastuzumabe-entansina.[33] [38] [71] Isso está de acordo com o estudo EMILIA, que revelou que trastuzumabe-entansina prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global com menos toxicidade em comparação ao lapatinibe associado a capecitabina em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e um taxano.[88]

**adjunto****bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]



## Em curso

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## Em curso

## 3a tratamento individualizado

» Após o avanço da progressão, se pertuzumabe e trastuzumabe-entansina já tiverem sido usados, existem várias opções de tratamento. Tais opções incluem lapatinibe associado a capecitabina, trastuzumabe isoladamente, combinações de quimioterapia e trastuzumabe ou terapia hormonal (se a quimioterapia não puder ser tolerada neste estágio).[71]

» Outros esquemas também podem ser considerados e podem variar entre diferentes países e diretrizes. A decisão sobre qual opção de tratamento deve ser seguida é individualizada, e não há evidências suficientes para recomendar uma opção em detrimento de outra.[71]

» O uso concomitante de antraciclinas e trastuzumabe pode ser associado a um maior risco de cardiotoxicidade; portanto, esquemas que contêm doxorrubicina ou epirrubicina nessa situação não são adequados.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

## adjunto bifosfonato ou denosumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

## OU

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

## OU

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da

## Em curso

hipercalcemia e das metástases ósseas.[38]  
[109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

■ **Negativas para HER2: pré-menopausadas**

1a

**tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica)**

**Opções primárias**

## Em curso

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-e/ou-**

» **ablação ovariana**: cirúrgica ou clínica

» Em mulheres na pré-menopausa, oferece-se tamoxifeno e/ou ablação ovariana até a progressão.[38]

» A ablação ovariana é cirúrgica (ooforectomia) ou clínica (por exemplo, com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina, como a goserrelina).3[B]Evidence Não está claro, no CMM, qual é a melhor opção, tamoxifeno ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica); por isso, a facilidade de administração e a tolerabilidade são considerações importantes.4[B]Evidence

### adjunto **bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e

## Em curso

## adjunto

proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## 2a

**terapia endócrina (pós-ablação ovariana)****Opções primárias**

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

OU

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

OU

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-28

## Em curso

**-ou-**» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-28**--E--**» **palbociclibe**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguidos por 7 dias de pausa antes de repetir**-ou-**» **ribociclibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguidos por 7 dias de pausa antes de repetir**Opções secundárias**» **fulvestranto**: 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, depois uma vez ao mês até a progressão tumoral

» Quando o estado de menopausa for atingido, por exemplo, após ablação ovariana, o tratamento oferecido poderá ser o mesmo das mulheres menopausadas.

» As opções de primeira linha incluem um inibidor da aromatase não esteroide como agente único ou em combinação com um inibidor de CDK4/6 (palbociclibe ou ribociclibe).

» Uma opção alternativa é o regulador negativo seletivo de receptor estrogênico fulvestranto (a ser considerado se um inibidor da aromatase tiver sido tomado no passado).

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**» **ácido zoledrônico**: profilaxia de osteoporose: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano; metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas**OU**» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas**OU**» **denosumabe**: profilaxia de osteoporose: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses; metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

## Em curso

» O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38]

» A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**adjunto cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]



## Em curso

mais

» Cálcio e vitamina D são recomendados para mulheres que estão tomando inibidores da aromatase.

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

3a

**exemestano + everolimo ou fulvestranto + monoterapia com palbociclibe ou exemestano (pós-ablação ovariana)****Opções primárias**

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-e-**

» **everolimo**: 10 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**OU**

» **fulvestranto**: 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, depois uma vez ao mês

**-e-**

» **palbociclibe**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguidos por 7 dias de pausa antes de repetir

**Opções secundárias**

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

» Quando o estado de menopausa for atingido, por exemplo, após ablação ovariana, o tratamento oferecido poderá ser o mesmo das mulheres menopausadas.

» Após a progressão da doença, quando esta for clinicamente um CMM com resistência endócrina, as opções incluem: exemestano (um inibidor da aromatase esteroide) associado a everolimo ou palbociclibe associado a fulvestranto (para mulheres não expostas à terapia com inibidor de CKD4/6 no contexto de primeira linha).<sup>[38] [50]</sup> Como alternativa, o exemestano pode ser usado isoladamente.

## Em curso

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: profilaxia de osteoporose: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano; metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: profilaxia de osteoporose: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses; metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38]

» A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## Em curso

**adjunto cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas. Dose expressa em termos de cálcio elementar  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38][109]

» Cálcio e vitamina D são recomendados para mulheres que estão tomando inibidores da aromatase.

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**4a megestrol (pós-ablação ovariana)****Opções primárias**

» **megestrol**: 160 mg por via oral uma vez ao dia

» O megestrol é uma progestina sintética geralmente usada após outras terapias terem falhado por causa dos efeitos adversos.

» O megestrol pode ser eficaz na estimulação do apetite em mulheres com câncer de mama metastático (CMM) que têm anorexia.[116]

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

## Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

OU

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

OU

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

adjunto

## cálcio e vitamina D

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

## Em curso

**-ou-**

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais****cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**5a****quimioterapia**

» Após três linhas de terapia hormonal, a probabilidade de resposta a outra manipulação hormonal é baixa, e recomenda-se quimioterapia. A quimioterapia também poderá ser considerada a qualquer momento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral com rápida progressão.

» Os esquemas podem ser combinações ou agentes únicos sequenciais. Há mais de 20 medicamentos ativos de várias classes de quimioterapia.

» Há um debate contínuo sobre o uso de um único agente sequencial versus quimioterapia combinada.[96] [97]

» A menos que a paciente tenha CMM sintomático e/ou visceral rapidamente progressivo, a monoterapia sequencial é razoável, permitindo a dosagem máxima dos medicamentos com riscos reduzidos de toxicidades sobrepostas que podem ocorrer com a quimioterapia combinada.[101]

» A quimioterapia combinada é preferível para pacientes com rápida deterioração clínica, metástases com risco de vida ou necessidade de controle rápido de sintomas e/ou da doença.[33]

## Em curso

» A escolha do agente quimioterápico é direcionada principalmente pela resposta anterior, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos, pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. Ao longo do tempo, diversos agentes terão sido administrados à maioria das pacientes, e isso deverá ser considerado na escolha de um agente.

» Em esquemas com agente único, antraciclina (por exemplo, doxorubicina, epirubicina) e taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel) [5\[B\]Evidence](#) têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes. Os agentes mais novos, como doxorubicina lipossomal peguilada e nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina, oferecem melhor perfil de toxicidade em comparação aos seus medicamentos nativos doxorubicina e paclitaxel, respectivamente, por isso têm sido bastante utilizados como monoterapias para CMM recentemente. [\[103\]](#) [\[117\]](#) Se a paciente tiver sido tratada com esses agentes anteriormente, agentes adequados de segunda, terceira ou quarta linha poderão ser escolhidos.

» Depois da resolução da crise de órgãos e/ou de atingir a estabilidade da doença, a quimioterapia pode ser substituída pela terapia endócrina.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

## adjunto

**bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

## Em curso

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.



## Em curso

1a

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano****Opções primárias**

» **pertuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**--E--**

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**--E--**

» **docetaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**-ou-**

» **paclitaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Para mulheres capazes de tolerar a quimioterapia, bloqueio duplo do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é o tratamento de primeira linha.[71]

» O pertuzumabe demonstrou eficácia em combinação com o trastuzumabe e docetaxel como terapia de primeira linha para o tratamento de pacientes com CMM positivo para HER2, que previamente não receberam terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.[38] [77] [78] [79]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[80]

» Opções alternativas de primeira linha estão disponíveis para pessoas que não toleram a quimioterapia.

**adjunto****bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

## Em curso

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**adjunto****cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

**--E--**

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## Em curso

mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

1a

**tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica) associada a trastuzumabe (não candidata para quimioterapia)****Opções primárias**

» **tamoxifeno**: 20 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-e/ou-**

» **ablação ovariana**: (cirúrgica ou clínica)

**--E--**

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Em mulheres com CMM sensível a hormônios, positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), uma primeira linha alternativa para aquelas não adequadas para quimioterapia é a terapia com base endócrina associada a trastuzumabe. Em mulheres na pré-menopausa, isso seria tamoxifeno e/ou ablação ovariana associada a trastuzumabe, em seguida, terapia endócrina sequencial subsequente associada a trastuzumabe.

mais

**terapia endócrina sequencial associada a trastuzumabe (pós-ablação ovariana)**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **anastrozol**: 1 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-ou-**

» **letrozol**: 2.5 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-ou-**

» **exemestano**: 25 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

**-ou-**

## Em curso

» **fulvestranto**: 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, depois uma vez ao mês até a progressão tumoral

--E--

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas locais para obter mais informações sobre dosagens

» Em mulheres com CMM sensível a hormônios, positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) que foram consideradas menopausadas, por exemplo após ablação ovariana, o tratamento subsequente oferecido pode ser o mesmo das mulheres menopausadas com CMM positivo para HER2 sensível a hormônios.

» Demonstrou-se que o trastuzumabe em combinação com inibidores da aromatase resulta em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta global aprimoradas em comparação com o tratamento com um inibidor da aromatase isoladamente.[87]

#### adjunto **bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: profilaxia de osteoporose: 5 mg por via intravenosa uma vez ao ano; metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: profilaxia de osteoporose: 60 mg por via subcutânea a cada 6 meses; metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» O tratamento com bifosfonatos ou denosumabe (com suplemento de cálcio e vitamina D) é um aspecto importante no manejo do CMM, ambos a partir do ponto de vista de redução da perda óssea em pacientes que estão recebendo terapia hormonal e em pacientes com metástases ósseas.[38]

## Em curso

» A dosagem do agente varia de acordo com a indicação clínica (ou seja, se o seu uso é para prevenir a perda óssea osteoporótica ou para o controle de metástases ósseas).

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Cálcio e vitamina D são recomendados para mulheres que estão tomando inibidores da aromatase.

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## 2a **trastuzumabe-entansina**

### Opções primárias

» **trastuzumabe-entansina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Trastuzumabe-entansina é um conjugado anticorpo-medicamento do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) que combina as propriedades antitumorais direcionadas ao HER2 do trastuzumabe com a atividade citotóxica do agente DM1, inibidor dos microtúbulos (um derivado de maitansina). O conjugado permite o transporte seletivo nas células que superexpressam HER2, resultando em parada do ciclo celular e apoptose.

» Após a progressão da doença e terapia de primeira linha com trastuzumabe, o tratamento de primeira escolha é oferecer terapia com trastuzumabe-entansina.[33] [38] [71] Isso está de acordo com o estudo EMILIA, que revelou que trastuzumabe-entansina prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global com menos toxicidade em comparação ao lapatinibe associado a capecitabina em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e um taxano.[88]

## adjunto **bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

## Em curso

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**adjunto cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado



## Em curso

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

### 3a tratamento individualizado

» Após o avanço da progressão, se pertuzumabe e trastuzumabe-entansina já tiverem sido usados, existem várias opções de tratamento. Tais opções incluem lapatinibe associado a capecitabina, trastuzumabe isoladamente, combinações de quimioterapia e trastuzumabe ou terapia hormonal (se a quimioterapia não puder ser tolerada neste estágio).[71]

» Outros esquemas também podem ser considerados e podem variar entre diferentes países e diretrizes. A decisão sobre qual opção de tratamento deve ser seguida é individualizada, e não há evidências suficientes para recomendar uma opção em detrimento de outra.[71]

» O uso concomitante de antraciclinas e trastuzumabe pode ser associado a um maior risco de cardiotoxicidade; portanto, esquemas que contêm doxorrubicina ou epirrubicina nessa situação não são adequados.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

### adjunto bifosfonato ou denosumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

#### OU

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

#### OU

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

## Em curso

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

## Em curso

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**sem crise de órgãos-alvo/visceral:  
negativas para receptores  
estrogênicos (RE) e receptores  
progestogênicos (RP)**

- **negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)**

1a

**quimioterapia**

» O tratamento de primeira linha para este grupo de pacientes é a quimioterapia.[33] [38]

» Os esquemas podem ser combinações ou agentes únicos sequenciais. Há mais de 20 medicamentos ativos de várias classes de quimioterapia.

» Há um debate contínuo sobre o uso de um único agente sequencial versus quimioterapia combinada.[96] [97]

» A menos que a paciente tenha CMM sintomático e/ou visceral rapidamente progressivo, a monoterapia sequencial é razoável, permitindo a dosagem máxima dos medicamentos com riscos reduzidos de toxicidades sobrepostas que podem ocorrer com a quimioterapia combinada.[101]

» A quimioterapia combinada é preferível para pacientes com rápida deterioração clínica, metástases com risco de vida ou necessidade de controle rápido de sintomas e/ou da doença.[33]

» A escolha do agente quimioterápico é direcionada principalmente pela resposta anterior, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos, pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. Ao longo do tempo, diversos agentes terão sido administrados à maioria das pacientes, e isso deverá ser considerado na escolha de um agente.

» Em esquemas com agente único, antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina, epirrubicina) e taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel)5[B]Evidence têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes. Os agentes mais novos, como doxorrubicina lipossomal peguilada e nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina, oferecem melhor perfil de toxicidade em comparação aos seus medicamentos nativos doxorrubicina e paclitaxel, respectivamente, por isso têm sido bastante

## Em curso

utilizados como monoterapias para CMM recentemente.[103] [117] Se a paciente tiver sido tratada com esses agentes anteriormente, agentes adequados de segunda, terceira ou quarta linha poderão ser escolhidos.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**adjunto cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

## Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

mais

## cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

■ **positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)**

1a

## pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano

## Opções primárias

» **pertuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **docetaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **paclitaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Bloqueio duplo do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação

## Em curso

com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é o tratamento de primeira linha.[71]

» O pertuzumabe demonstrou eficácia em combinação com o trastuzumabe e docetaxel como terapia de primeira linha para o tratamento de pacientes com CMM positivo para HER2, que previamente não receberam terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.[38] [77] [78] [79]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[80]

**adjunto bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para a osteoporose e o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O

## Em curso

## adjunto

denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

## mais

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## 2a

**trastuzumabe-entansina****Opções primárias**

» **trastuzumabe-entansina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Trastuzumabe-entansina é um conjugado anticorpo-medicamento do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) que combina as propriedades antitumorais direcionadas ao HER2 do trastuzumabe com a atividade citotóxica do agente DM1, inibidor dos microtúbulos (um derivado de maitansina). O conjugado permite o transporte seletivo nas células que superexpressam HER2, resultando em parada do ciclo celular e apoptose.

## Em curso

» Após a progressão da doença e terapia de primeira linha com trastuzumabe, o tratamento de primeira escolha é oferecer terapia com trastuzumabe-entansina.[33] [38] [71] Isso está de acordo com o estudo EMILIA, que revelou que trastuzumabe-entansina prolongou significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global com menos toxicidade em comparação ao lapatinibe associado a capecitabina em pacientes previamente tratadas com trastuzumabe e um taxano.[88]

## adjunto

**bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.



## Em curso

**adjunto cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

**3a tratamento individualizado**

» Após o avanço da progressão, se pertuzumabe e trastuzumabe-entansina já tiverem sido usados, existem várias opções de tratamento. Tais opções incluem lapatinibe associado a capecitabina, quimioterapia combinada e trastuzumabe ou trastuzumabe isoladamente.[71] O trastuzumabe isoladamente pode ser considerado para mulheres que não toleram quimioterapia combinada ou com capacidade funcional desfavorável.

» Outros esquemas também podem ser considerados e podem variar entre diferentes países e diretrizes. A decisão sobre qual opção de tratamento deve ser seguida é individualizada, e não há evidências suficientes para recomendar uma opção em detrimento de outra.[71]

## Em curso

» O uso concomitante de antraciclinas e trastuzumabe pode ser associado a um maior risco de cardiotoxicidade; portanto, esquemas que contêm doxorubicina ou epirrubicina nessa situação não são adequados.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

## adjunto

**bifosfonato ou denosumabe**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

**OU**

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também devem ser considerados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109]

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

## adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Em curso

## Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

mais

## cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## com crise visceral/de órgãos-alvo

■ **negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)**

1a

## quimioterapia

» A quimioterapia é a base da terapia nas situações de crise de órgãos-alvo/visceral em que o objetivo da terapia é atingir o controle rápido da doença e a palição dos sintomas.

» A quimioterapia combinada é preferível, pois oferece melhores taxas de resposta em tais cenários desde que a paciente possa tolerá-la.

» Siga o protocolo de especialista local para opções de esquemas e diretrizes de dosagem.

adjunto

## bifosfonato ou denosumabe

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

## Em curso

OU

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

OU

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também podem ser utilizados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109] Entretanto, na prática, essas pacientes podem estar doentes demais para tolerar essas terapias.

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

adjunto

**cálcio e vitamina D**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas. Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

» **colecalfiferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

-ou-

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecalfiferol)

## Em curso

- positivo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)

mais

ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[38] [109]

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

1a

**pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano****Opções primárias**

» **pertuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **trastuzumabe**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

--E--

» **docetaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

-ou-

» **paclitaxel**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Bloqueio duplo do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é o tratamento de primeira linha.[71]

» O pertuzumabe demonstrou eficácia em combinação com o trastuzumabe e docetaxel como terapia de primeira linha para o tratamento de pacientes com CMM positivo para HER2, que previamente não receberam terapia anti-HER2 ou quimioterapia para doença metastática.[38] [77] [78] [79]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[80]

adjunto

**bifosfonato ou denosumabe**

## Em curso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **ácido zoledrônico**: metástases ósseas: 4 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

OU

» **pamidronato dissódico**: metástases ósseas: 90 mg por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas

OU

» **denosumabe**: metástases ósseas: 120 mg por via subcutânea a cada 4 semanas

» Os bifosfonatos também podem ser utilizados para reduzir as complicações na presença de metástases ósseas.[38] [109] Entretanto, na prática, essas pacientes podem estar doentes demais para tolerar essas terapias.

» O denosumabe é um anticorpo IgG2 monoclonal humano que se liga ao RANKL humano. Ele já está disponível como uma alternativa aos bifosfonatos para o controle da hipercalcemia e das metástases ósseas.[38] [109] [110] [111]

» O denosumabe não é nefrotóxico e, por isso, pode ser mais vantajoso que os bifosfonatos em pacientes com função renal comprometida.[109] [112]

» Os bifosfonatos e o denosumabe estão associados a um aumento do risco de osteonecrose mandibular. Todas as pacientes devem passar por um exame dentário e proceder ao tratamento apropriado antes do uso de terapia modificadora do osso.[38] [109] O denosumabe também pode estar associado à osteonecrose do meato acústico externo.

adjunto

## cálcio e vitamina D

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas Dose expressa em termos de cálcio elementar.

--E--

## Em curso

» **colecálciferol**: 800 unidades por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

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

» Deve-se administrar também suplementação de cálcio e vitamina D (como colecálciferol ou ergocalciferol) a pacientes que estejam recebendo bifosfonatos ou denosumabe.[\[38\]](#)  
[\[109\]](#)

» Há várias formulações de cálcio disponíveis.

**mais**

### **cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Cuidados de suporte pode incluir: controle da dor, radioterapia paliativa para metástases ósseas dolorosas, suporte de equipe multidisciplinar com manejo dos sintomas.

» Considerar ensaios clínicos pode ser uma opção em qualquer etapa.

## Novidades

### Novas terapias combinadas

Os dados de um estudo de fase II sugerem que o uso de everolimo associado a trastuzumabe e paclitaxel mostra uma atividade promissora em pacientes com câncer de mama avançado positivo para HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) altamente resistente.[118] Trastuzumabe-entansina associado ao pertuzumabe pode ser uma terapia promissora para pacientes com câncer de mama metastático positivo para HER2.[119]

### Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra o fator de crescimento endotelial vascular. Apesar de previamente aprovado pela FDA dos EUA para uso em combinação com paclitaxel para o tratamento de pacientes que não receberam quimioterapia para câncer de mama metastático negativo para HER2,[120] essa aprovação foi suspensa quando 3 estudos não demonstraram vantagem de sobrevida com seu uso.

### Axitinibe

O axitinibe é um inibidor de tirosina quinase de pequena molécula dos receptores dos fatores de crescimento endotelial vascular 1 a 3, do receptor tipo beta para fator de crescimento derivado de plaquetas e do KIT. Descobriu-se que o axitinibe associado a docetaxel aumentam a resposta do tumor em comparação com docetaxel associado a placebo.[121] Ainda não está aprovado. Ele poderá ser útil em combinação com taxanos para tratar o câncer de mama metastático (CMM).

### Inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP-1)

Esses inibidores, que refletem uma estratégia de desenvolvimento de medicamentos conhecida como "letalidade sintética", mostram atividade antitumoral sem a toxicidade associada à quimioterapia convencional. Eles impedem que as proteínas PARP reparem as células danificadas. Esses agentes podem ser especialmente úteis no câncer de mama hereditário e nos cânceres de mama triplamente negativos. Um ensaio clínico de fase 1 com olaparibe, um inibidor de PARP-1, indicou que o agente tem atividade antitumoral em câncer de mama e outros cânceres associados a mutações BRCA1 e BRCA2.[122] Além disso, os resultados da fase 2 do olaparibe e de outro inibidor de PARP-1, o BSI-201, foram apresentados na American Society of Clinical Oncology (ASCO).[117]

### Entinostat

O entinostat é um inibidor da histona desacetilase investigacional que recebeu aprovação da FDA dos EUA como uma terapia inovadora para o tratamento de câncer de mama localmente recorrente ou metastático, positivo para o receptor estrogênico (ER+) quando associado ao exemestano em mulheres menopausadas cuja doença progrediu após terapia com o inibidor da aromatase não esteroidal.[123]



## Recomendações

### Monitoramento

O monitoramento durante o tratamento é importante tanto para determinar a eficácia do tratamento quanto para detectar os efeitos adversos que se podem desenvolver. O monitoramento inclui estudos de imagem, como tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM), raios-X, tomografia por emissão de pósitrons (PET), hemograma completo, contagem plaquetária e perfil hepático, dependendo do local da doença. A avaliação do número de células tumorais em circulação antes e após o tratamento também é realizada em alguns centros para avaliar a resposta ao tratamento.<sup>[124]</sup>

O monitoramento de pacientes assintomáticos depende do local da doença. A realização regular de exames de imagem da área da doença metastática determinará se a doença está estável ou progredindo.

### Instruções ao paciente

As pacientes podem encontrar recursos online úteis e informativos. [\[Breast Cancer Care\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>toxicidade hematológica associada à quimioterapia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Comumente associada aos esquemas quimioterápicos.		
<b>cardiotoxicidade associada às antraciclinas de alta dose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Mais provável com doses maiores de antraciclinas.</p> <p>A avaliação cardíaca, incluindo a medição da fração de ejeção, é necessária antes de uma decisão ser tomada sobre a adequação dessa terapia.</p>		
<b>fadiga relacionada ao câncer</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Um efeito colateral comum reconhecido do câncer e seu tratamento.		
<b>cardiotoxicidade associada a trastuzumabe com antraciclinas</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>O trastuzumabe está associado a um risco reduzido de cardiotoxicidade quando utilizado isoladamente, mas em combinação com antraciclinas, seu risco aumenta.</p> <p>É importante ter cuidado com a dosagem e seleção da paciente.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>osteoporose associada à terapia com inibidor de aromatase</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>A vitamina D e o cálcio são administrados a pessoas na terapia com inibidor da aromatase que não têm osteoporose.</p> <p>As pessoas que tomam inibidores da aromatase, as quais também têm osteoporose, requerem cálcio, vitamina D e terapia com bifosfonato.</p> <p>Os bifosfonatos também são frequentemente prescritos a pessoas que tomam inibidores da aromatase e têm osteopenia.</p>		
<b>dor nos ossos; fratura</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Os ossos são o local mais comum das metástases do câncer de mama, as quais se desenvolverão em aproximadamente 70% das pacientes com câncer de mama metastático (CMM).[12]</p> <p>As pacientes com metástases ósseas podem ter dor e/ou fraturas patológicas.</p> <p>A radioterapia paliativa pode aliviar a dor das metástases ósseas.</p> <p>Existem 2 radioisótopos para ossos, estrôncio e samário, que podem ser aplicados por via intravenosa para aliviar a dor de uma doença óssea difusa.</p> <p>Os bifosfonatos pamidronato dissódico e ácido zoledrônico, quando administrados a pacientes com metástases ósseas, reduzem a probabilidade de hipercalcemia e a necessidade de radiação paliativa.</p>		
<b>derrame pleural</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Os derrames pleurais são uma das causas mais comuns de dispneia.</p> <p>Também podem ser um sinal de metástases no pulmão.</p> <p>Os derrames pleurais podem ser aliviados por dreno torácico com pleurodese, geralmente usando talco para criar uma resposta inflamatória que oblitera o espaço pleural.</p>		
<b>perda de peso</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Um sinal de doença generalizada.</p> <p>Comumente relacionada à diminuição do apetite.</p>		
<b>dor neurológica ou fraqueza, cefaleia, convulsões</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Possíveis metástases no cérebro ou no sistema nervoso periférico.</p> <p>Se as metástases são positivas para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), o lapatinibe pode ser útil, pois atravessa a barreira hematoencefálica.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>compressão da medula espinhal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Pode ser em decorrência das metástases ósseas (coluna vertebral) ou metástases na medula espinhal.</p> <p>O tratamento das metástases vertebrais é amplamente paliativo. Historicamente, o tratamento consistiu de corticosteroides, cirurgia (laminectomia descompressiva /vertebrectomia) e radiação.</p>		
<b>sangramento retal e/ou obstrução intestinal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Devido a metástases gastrointestinais.</p> <p>O manejo é cirúrgico.</p>		

## Prognóstico

A perspectiva de desfecho das pacientes com câncer de mama metastático (CMM) é muito variável. Em geral, mulheres com um longo intervalo livre de doença entre o diagnóstico do tumor primário e a doença metastática, uma positividade de receptor de hormônio, uma resposta favorável à terapia anterior, uma doença óssea e/ou somente de tecidos moles, locais limitados e massa de doença, e negatividade para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) vivem mais que aquelas com as características opostas.<sup>[44]</sup> 6[A]Evidence Assim, enquanto a sobrevida mediana a 5 anos para câncer de mama de estágio IV é de 26%, algumas mulheres viverão uma vida longa, e outras morrerão menos de 1 ano após o diagnóstico.

## 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

#### 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3)

**Publicado por:** European School of Oncology; European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

#### Pathology reporting of breast disease

**Publicado por:** Royal College of Pathologists

**Última publicação em:**  
2016

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

#### Breast screening: programme overview

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2015

#### Advanced breast cancer (update): diagnosis and treatment

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

#### EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases

**Publicado por:** European Federation of Neurological Societies

**Última publicação em:**  
2011

### Internacional

#### Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations

**Publicado por:** International Society of Geriatric Oncology; European Society of Breast Cancer Specialists

**Última publicação em:**  
2012

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

## América do Norte

### Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement

**Publicado por:** US Preventive Services Task Force

**Última publicação em:**  
2016

### ACR appropriateness criteria: palpable breast masses

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2016

### Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

### ACR practice guideline for the performance of contrast enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

### A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment

**Publicado por:** National Society of Genetic Counselors

**Última publicação em:**  
2014

### Breast cancer screening

**Publicado por:** Toward Optimized Practice Program, Alberta Medical Association

**Última publicação em:**  
2013

### 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

### 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

## 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

#### 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3)

**Publicado por:** European School of Oncology; European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

#### Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

#### Suspected cancer: recognition and referral

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2015

#### SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015

**Publicado por:** Sociedad Española de Oncología Médica

**Última publicação em:**  
2015

#### Bone health in cancer patients

**Publicado por:** European Society for Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2014

#### Advanced breast cancer: diagnosis and treatment

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2014

## Europa

### Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2012

### Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2011

### Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2007

## Internacional

### Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations

**Publicado por:** International Society of Geriatric Oncology; European Society of Breast Cancer Specialists

**Última publicação em:**  
2012

### International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy

**Publicado por:** European School of Oncology Metastatic Breast Cancer Task Force

**Última publicação em:**  
2009

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

### Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

### ACR appropriateness criteria: plexopathy

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2016

### Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2015

## América do Norte

### Chemo- and targeted therapy for women with HER2 negative (or unknown) advanced breast cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2014

### Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2014

### Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2014

### ACR appropriateness criteria: follow-up and retreatment of brain metastases

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

### ACR appropriateness criteria: multiple brain metastases

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2014

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

**Publicado por:** American College of Radiology

**Última publicação em:**  
2013

### Breast cancer follow-up and management after primary treatment

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2013

### Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors

**Publicado por:** American Cancer Society

**Última publicação em:**  
2012

### American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer

**Publicado por:** American Society of Clinical Oncology

**Última publicação em:**  
2011



## Recursos online

---

1. [Breast Cancer Care](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Efeitos adversos do tamoxifeno: há evidências de alta qualidade de que o tamoxifeno é bem tolerado em mulheres com câncer de mama metastático (CMM), com <3% das mulheres que sofrem de toxicidade exigindo a interrupção da terapia.[\[48\]](#)  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

---

2. Inibidores de aromatase em pacientes menopausadas com câncer de mama metastático (CMM) virgens de tratamento endócrino: há evidências de qualidade moderada de que o anastrozol como tratamento de primeira linha em mulheres menopausadas com CMM positivo para o receptor de hormônio é pelo menos tão eficaz quanto o tamoxifeno, considerando o tempo até progressão (TTP), e que o letrozol aumenta significativamente o tempo até progressão em comparação com o tamoxifeno, embora não haja nenhuma diferença clara na sobrevida global versus o tamoxifeno.[\[54\]](#) [\[55\]](#) [\[56\]](#) [\[57\]](#)  
**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. Ablação ovariana (cirúrgica ou irradiação) em comparação com a ablação clínica em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama metastático (CMM): há evidências de qualidade moderada de que não há diferença nas taxas de sobrevida entre os análogos da gonadorrelina e a ablação ovariana cirúrgica (ou por irradiação) como terapia de primeira linha nesse grupo de pacientes.[\[66\]](#) [\[67\]](#)  
**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. Ablação ovariana (cirúrgica ou irradiação) em comparação com o tamoxifeno em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama metastático (CMM): há evidências de qualidade moderada de que não há diferença significativa no índice de resposta, na duração da resposta ou na sobrevida entre ablação ovariana (cirúrgica ou irradiação) e tamoxifeno como tratamento de primeira linha nesse grupo de pacientes.[\[68\]](#) [\[69\]](#)  
**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.

---

5. Taxa de resposta global: existem evidências clínicas de qualidade moderada mostrando que, em comparação com a terapia combinada com não taxanos, a quimioterapia baseada em taxanos como primeira ou segunda linha de tratamento é mais eficaz no aumento das taxas de resposta global e no aumento do tempo até progressão em mulheres com câncer de mama metastático.  
**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.

6. Prognóstico: há evidências de alta qualidade de que pacientes com longo intervalo livre de doença, positividade de receptor de hormônio, ausência de comprometimento visceral com tumor, doença limitada e negatividade para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) têm um prognóstico mais favorável que aquelas com as características opostas.<sup>[44]</sup>

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

## Artigos principais

- Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:257-272. [Resumo](#)
- Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer.* 1993;55:891-903. [Resumo](#)
- Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2197-2205. [Resumo](#)
- Briest S, Stearns V. Chemotherapeutic strategies for advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2007;21:1325-1335. [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. <http://www.nccn.org/> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo](#)
- Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumors of the breast. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- Kardinal C, Cole J. Breast cancer. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:9-24. [Resumo](#)
- Swain S, Kim S, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:461-471. [Resumo](#)
- Cianfrocca M, Gradishar WJ. Counterpoint: the argument for combination chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:673-675. [Resumo](#)
- Conlin AK, Seidman AD. Point: combination versus single-agent chemotherapy: the argument for sequential single agents. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:668-672. [Resumo](#)

## Referências

1. Edge SB, Byrd DR, Brookland RK, et al (eds). *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
2. Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, et al. Stage IV breast cancer: clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis: the GOCS (Grupo Oncologico Cooperativo del Sur) experience. *Am J Clin Oncol.* 1988;11:618-622. [Resumo](#)

3. Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:257-272. [Resumo](#)
4. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol.* 2005;34:405-412. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer.* 1993;55:891-903. [Resumo](#)
6. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:533-543. [Resumo](#)
7. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1152-1161. [Resumo](#)
8. 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](#)
9. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2014. <http://www.cancer.org> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo](#)
10. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al: Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2197-2205. [Resumo](#)
11. Santen RJ. Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. *Steroids.* 2003;68:953-964. [Resumo](#)
12. Layman R, Olson K, Van Poznak C. Bisphosphonates for breast cancer: questions answered, questions remaining. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:341-367. [Resumo](#)
13. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415:530-536. [Resumo](#)
14. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:560-569. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Chen P, Liang J, Wang Z, et al. Association of common PALB2 polymorphisms with breast cancer risk: a case-control study. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5931-5937. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med.* 2014;371:497-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, et al. NCCN task force report: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(suppl 1):S1-S26. [Resumo](#)

18. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24:41-47. [Resumo](#)
19. van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1999-2009. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. 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](#)
21. Benusiglio PR, Malka D, Rouleau E, et al. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicentre study. *J Med Genet*. 2013;50:486-489. [Resumo](#)
22. Kang Y, Siegel PM, Shu W, et al. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell*. 2003;3:537-549. [Resumo](#)
23. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*. 2005;436:518-524. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Smid M, Wang Y, Klijn JG, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol*. 2006;24:2261-2267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Driouch K, Landemaine T, Sin S, et al. Gene arrays for diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2007;24:575-585. [Resumo](#)
26. Näslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for CHEK2\*1100delC heterozygotes estimated from the Copenhagen General Population Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1208-1216. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*. 2006;25:5906-5911. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Freedman AN, Seminara D, Gail MH, et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:715-723. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Deck MD, Henschke C, Lee BC, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging of the brain. A collaborative interinstitutional study. *Clin Imaging*. 1989;13:2-15. [Resumo](#)
30. Schirrmester H. Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography. *Radiol Clin North Am*. 2007;45:669-676. [Resumo](#)
31. Quattrocchi CC, Piciucchi S, Sammarra M, et al. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions. *Radiol Med (Torino)*. 2007;112:1049-1059. [Resumo](#)
32. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(suppl 1):S1-S22. [Resumo](#)

33. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28:16-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Briest S, Stearns V. Chemotherapeutic strategies for advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2007;21:1325-1335. [Resumo](#)
35. Cahan WG, Woodward HQ, Highinbotham NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer.* 1948;1:3-29.
36. Cufer T. Reducing the risk of late recurrence in hormone-responsive breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(suppl 8):viii18-viii25. [Resumo](#)
37. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* 2006;5:937-948. [Resumo](#)
38. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. <http://www.nccn.org/> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo](#)
39. Crooks V, Waller S, Smith T, et al. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol.* 1991;46:M139-M144. [Resumo](#)
40. British Geriatrics Society. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and why it is done? February 2016. <http://www.bgs.org.uk/> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo](#)
41. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457-3465. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:3877-3882. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1829-1834. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumors of the breast. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
45. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Hormone receptor status and HER2 expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. *Clin Breast Cancer.* 2015;15:307-312. [Resumo](#)
46. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33:2695-2704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:85-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomised trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998;16:3439-3460. [Resumo](#)
49. Kardinal C, Cole J. Breast cancer. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
50. Rugo HS, Rumble B, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:3069-3103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Carlini P, Bria E, Giannarelli D, et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal metastatic breast carcinoma. Expert opinion on investigational drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16:1023-1036. [Resumo](#)
52. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:9-24. [Resumo](#)
53. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003370. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or Arimidex randomised group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18:3748-3757. [Resumo](#)
55. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicentre randomised trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:3758-3767. [Resumo](#)
56. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:2101-2109. [Resumo](#)
57. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole (Femara) versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:2596-2606. [Resumo](#)
58. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:25-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-1936. [Resumo](#)



60. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:3781-3787. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;388:2997-3005. [Resumo](#)
62. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520-529. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:209-219. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:425-439. [Resumo](#)
65. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73:220-227. [Resumo](#)
66. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1998;16:994-999. [Resumo](#)
67. Boccardo F, Rubagotti A, Perotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol*. 1994;5:337-342. [Resumo](#)
68. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first-line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;44:201-210. [Resumo](#)
69. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group trial MA1. *Breast Cancer Res Treat*. 1997;44:211-215. [Resumo](#)
70. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. 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](#)
71. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32:2078-2099. [Texto completo](#) [Resumo](#)

72. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17:2639-2648. [Resumo](#)
73. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD006242. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. 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](#)
75. 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](#)
76. Baselga J, Cameron D, Miles D, et al. Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P), a HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) which has progressed during treatment with T. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):33s.
77. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Swain S, Kim S, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:461-471. [Resumo](#)
79. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-734. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Drucker AM, Wu S, Dang CT, et al. Risk of rash with the anti-HER2 dimerization antibody pertuzumab: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:347-354. [Resumo](#)
81. Yip AY, Tse LA, Ong EY, et al. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anticancer Drugs*. 2010;21:487-493. [Resumo](#)
82. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733-2743. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*. 2008;30:1426-1447. [Resumo](#)
84. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2585-2592. [Resumo](#)

85. Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:1947-1953. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Burstein HJ, Cirincione CT, Barry WT, et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2014;32:3959-3966. [Resumo](#)
87. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(suppl 1):A3.
88. Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-1791. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:732-742. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:1157-1163. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:1999-2006. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Gori S, Montemurro F, Spazzapan S, et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23:1436-1441. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:737-744. [Resumo](#)
94. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:689-699. [Resumo](#)
95. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:743-754. [Resumo](#)

96. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, et al; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1174-1181. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD003372. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Chlebowski RT, Smalley RV, Weiner JM, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy in advanced breast cancer: associations with metastatic sites and long-term survival. *Br J Cancer.* 1989;59:227-230. [Resumo](#)
99. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:3720-3730. [Resumo](#)
100. Cianfrocca M, Gradishar WJ. Counterpoint: the argument for combination chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:673-675. [Resumo](#)
101. Conlin AK, Seidman AD. Point: combination versus single-agent chemotherapy: the argument for sequential single agents. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5:668-672. [Resumo](#)
102. O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, et al. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138:829-837. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:440-449. [Resumo](#)
104. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377:914-923. [Resumo](#)
105. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25:3407-3414. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25:5210-5217. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al; ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25(suppl 3):iii124-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Theriault RL, Biermann JS, Brown E, et al. NCCN task force report: bone health and cancer care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4(suppl 2):S1-S20. [Resumo](#)

109. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1221-1227. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28:5132-5139. [Resumo](#)
111. Campbell-Baird C, Lipton A, Sarkeshik M, et al. Incidence of acute phase adverse events following denosumab or intravenous bisphosphonates: results from a randomized, controlled phase II study in patients with breast cancer and bone metastases. *Commun Oncol*. 2010;7:85-89.
112. National Institute for Health and Care Excellence. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. October 2012. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo](#)
113. Danielson B, Winget M, Gao Z, et al. Palliative radiotherapy for women with breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:506-512. [Resumo](#)
114. Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, et al; German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlenther Onkol*. 2009;185:417-424. [Resumo](#)
115. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:9-16. [Resumo](#)
116. Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic) (updated). *BMJ Clinical Evid*. September 2010. <http://clinicalevidence.bmj.com/> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo](#)
117. O'Shaughnessy J. BSI-201 phase II data in metastatic triple-negative breast cancer. Plenary Session, ASCO Annual Meeting, 31 May 2009.
118. Hurvitz SA, Dalenc F, Campone M, et al. A phase 2 study of everolimus combined with trastuzumab and paclitaxel in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer that progressed during prior trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141:437-446. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Diéras V, Harbeck N, Albain K, et al. A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 (T-DM1) with pertuzumab for patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: interim efficacy and safety results. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX; December 2010. Abstract P3-14-01.
120. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:2666-2676. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Rugo HS, Stopeck A, Joy AA, et al. A randomized, double-blind phase II study of the oral tyrosine kinase inhibitor (TKI) axitinib (AG-013736) in combination with docetaxel (DOC) compared to DOC plus placebo (PL) in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2007;25(18s):A1003.

122. Fong PC, Boss, DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. N Engl J Med. 2009;361:123-134. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. J Clin Oncol. 2013;31:2128-2135. [Resumo](#)
124. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2004;351:781-791. [Texto completo](#) [Resumo](#)



## 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	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**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: Apr 11, 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](http://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](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Edward Sauter, MD, PhD**

---

Director

Breast Surgery Program, Hartford Healthcare, Hartford, Visiting Professor of Surgery, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: ES declares that he has no competing interests.

#### **Puja Nistala, MBBS**

---

Hematology and Oncology

Ellis Fischel Cancer Center, Margaret Proctor Mulligan Assistant Professor of Clinical Medicine, Medical Oncology - Breast Program Director, University of Missouri, Columbia, MO

DIVULGAÇÕES: PN declares that she has no competing interests.

#### **Donald Doll, MD**

---

Professor

Clinical Medicine, University of Missouri, Columbia, MO

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

#### **Acknowledgements,**

---

Dr Edward Sauter, Dr Puja Nistala, and Dr Donald Doll would like to gratefully acknowledge Dr Carl E. Freter and Dr Michael Perry, the previous contributors to this monograph.

DIVULGAÇÕES: CEF and MP declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Alan Neville, MD**

---

Professor

Assistant Dean, Undergraduate Program, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: AN declares that he has no competing interests.

#### **Gianfilippo Bertelli, MD, PhD, FRCP (Edin)**

---

Consultant

Honorary Senior Lecturer in Medical Oncology, South West Wales Cancer Centre, Swansea, UK

DIVULGAÇÕES: GB has received honoraria for participation in advisory boards (AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Roche, GSK, Cephalon, Amgen, Sanofi, Aventis), speaker's fees (AstraZeneca, Novartis, Sanofi, Aventis), and hospitality at conferences (AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Roche, Aventis).

#### **Christos Vaklavas, MD**

---

Assistant Professor

Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL

DIVULGAÇÕES: CV declares that University of Alabama at Birmingham has received research support from Pfizer, F. Hoffmann-La Roche, and Incyte.