

MAMA: DOENÇA LOCALIZADA ADJUVÂNCIA

AUTORES

Dr. Nivaldo Farias Vieira
Dr. Fábio Zolla
Dr. Felipe Ades
Dr. Leandro Machado Colli
Dr. Matheus A. M. Guimarães
Dr. Thiago Lins Almeida

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
CISH	<i>Cromogenic in situ Hybridization</i> (hibridização cromogênica <i>in situ</i>)
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
EV	Endovenoso
FISH	<i>Fluorescent in situ Hybridization</i> (hibridização fluorescente <i>in situ</i>)
FR	Força de recomendação
G-CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor(es) de aromatase
IHQ	Imunohistoquímica
IM	Intramuscular
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
QT	Quimioterapia
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
RE	Receptor de estrogênio
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
RS	<i>Recurrence Score</i>
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLDI	Sobrevida livre de doença invasiva
SLP	Sobrevida livre de progressão
T-DM1	<i>Trastuzumab emtansine</i> (trastuzumabe entansina)
TMX	Tamoxifeno
VO	Via oral



Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

Critérios de seleção de pacientes

Seleção de pacientes para tratamento adjuvante

O câncer de mama é uma doença heterogênea e apresenta variáveis espectros de agressividade¹ de acordo com seus diferentes drivers oncológicos e perfis de aberrações moleculares distintos². Nesse contexto, variáveis como o tamanho do tumor, o grau de diferenciação celular e o número de LFN acometidos também foram incorporados para estruturar algoritmos de predição ao benefício de tratamentos específicos com QT e HT. Um exemplo são as ferramentas como o Adjuvant! Online (www.adjuvantonline.com)³ e o Predict (www.predict.nhs.uk)⁴, esta última também incorpora o *status* HER2. Além disso, avaliação com painéis genéticos descritos a seguir auxiliam na decisão de tratamento adjuvante.

Critérios clínicos e moleculares

ALTO RISCO - Os carcinomas de mama são considerados de alto risco se apresentarem qualquer uma das características abaixo⁵:

Grau histológico elevado (G3);

Presença de êmbolos linfáticos ou vasculares;

Presença de invasão perineural;

Idade < 35 anos;

Tumores triplo negativos;

Tumores HER2 positivos (IHQ +3 e/ou FISH/CISH POSITIVO).

Score de recorrência do Oncotype Dx associado a uma recidiva > 15% em 10 anos;

Presença de comprometimento linfonodal (sobretudo mais de 3);

Características associadas ao subtipo luminal B:

- Critério Cheang 2009⁶: Ki67 > 14%;
- Critério Prat 2013⁷: Ki67 > 14% e receptor de progesterona < 20%;
- Critério St Gallen 2015⁸: Ki67 > 20%.

Para as pacientes com bom índice de desempenho, a QT geralmente está indicada nas seguintes circunstâncias:

LFN positivo (um ou mais LFN com macrometástase >2mm);

RH negativo (tumores > 5mm);

HER2 positivo (tumores > 5mm);

Tumor de alto risco com LFN negativo (tumores > 5mm);

Risco de morte em 10 anos pelo Adjuvant! Online ou Predict maior que 12% para RH positivo e >8% para RH negativo.



Considerações e bases científicas para recomendações

A identificação de pacientes com câncer de mama inicial que não necessitam de QT adjuvante é de extrema importância, para evitar riscos desnecessários relacionados ao tratamento. As pacientes com tumores menores de 5mm ou LFN negativo e sem nenhum outro aspecto de mau prognóstico poderão ser tratadas sem QT adjuvante (NE I/FR B)⁵.

Painel de genes

Caso sejam disponíveis, tais testes podem ser utilizados para auxílio em determinar necessidade de tratamento com QT adjuvante. Os dois que merecem maior destaque são descritos abaixo:

OncoType Dx

O OncoType Dx foi desenvolvido com o objetivo de avaliar o prognóstico e o valor preditivo do uso de QT em pacientes com câncer de mama RH positivo, HER2 negativo e axila negativa⁹⁻¹¹. Posteriormente, o estudo TAILORx, cujo desfecho primário é sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), validou o *score* para uso cotidiano (NE I/FR A). Pacientes com *recurrence score* (RS) < 11, entre 11-15 com menos de 50 anos e < 26 com mais de 50 anos não se beneficiam de QT, sendo indicado exclusivamente HT adjuvante (NE I/FR A). Aquelas com RS entre 16-25 e menos de 50 anos, em análise exploratória, apresentaram pequeno benefício e devem ser discutidas para QT adjuvante (NE II/FR B)¹¹. Pacientes com RS entre 26-30 possuem indicação de QT pelo estudo TAILORx, entretanto, o benefício da QT nesta população não foi avaliado neste estudo, tendo sido considerados de alto risco e obrigatoriamente recebido QT adjuvante. O estudo NSABP 20, anterior ao TAILORx, considerou como de alto risco RS > 30. Dessa forma, pacientes com RS entre 26-30 foram avaliados para receber quimiohormonioterapia ou apenas HT, em conjunto com demais pacientes considerados de risco intermediário (RS 18-30), mas a análise exploratória dessa população revelou ganho com

associação de tratamento mais agressivo¹². Apesar de não haver estudo randomizado adequado, pacientes com RS entre 26-30 devem ser discutidas para QT adjuvante (NE III/FR B). Aquelas com RS > 30 se beneficiam de tratamento citotóxico adjuvante (NE I/FR A).

Mammaprint

O Mammaprint é uma ferramenta de avaliação gênica similar ao Oncotype Dx^{13,14}, que fora melhor avaliado no estudo MINDACT e que categoriza as pacientes como de baixo ou alto risco genômico para recidiva. Pacientes com baixo risco clínico pelos critérios do MINDACT não possuem benefício na realização do exame, pois possuem ótimo prognóstico, ainda que possuam alto risco genômico (NE I/FR A). Sua indicação é preferencialmente para pacientes com câncer de mama RH positivo, alto risco, HER2 negativo e N0. Nesta população, o resultado de alto risco genômico corrobora a indicação de QT adjuvante, enquanto um baixo risco genômico poderia omiti-la (NE I/FR A)¹⁵. O teste ainda pode realizado se até 3 LFN comprometidos, entretanto, estas pacientes devem ser orientadas de que o benefício da QT não é completamente excluído, principalmente se ≥ 2 LFN comprometidos (NE I/FR B)⁵.



Considerações e bases científicas para recomendações

Os testes genômicos Oncotype Dx e Mammaprint não possuem confiável valor preditivo de benefício de QT em pacientes HER2 positivo ou RH negativo, não devendo ser utilizadas nesses cenários para decisão de adjuvância⁵.

Deve-se ressaltar que, apesar do benefício dos painéis gênicos, é baixo o acesso a eles na saúde pública, devendo o tratamento ser guiado por critérios clínicos e patológicos descritos acima. Além disso, ainda que haja acesso aos exames, em mulheres na pós-menopausa, com tumores grau 1-2, expressão de progesterona $\geq 20\%$ e pN0, a chance de o Oncotype RS ser < 25 é superior a 95%¹⁶, podendo considerar a omissão dos exames nesta situação.

Tratamento

Doses dos esquemas de QT e HT

ACdd (dose-densa)

Doxorrubicina 60mg/m² EV D1

Ciclofosfamida 600mg/m² EV D1

Filgrastima 300mcg SC D3-D10

A cada 2 semanas, por 4 ciclos

AC (dose-padrão)

Doxorrubicina 60mg/m² EV D1

Ciclofosfamida 600mg/m² EV D1

A cada 3 semanas, por 4 ciclos

Taxanos

Paclitaxel semanal (T)

Paclitaxel 80mg/m² EV D1

Semanalmente, por 12 semanas

Paclitaxel dose-densa (Tdd)

Paclitaxel 175mg/m² EV D1

Filgrastima 300mcg SC D3-D10

A cada 2 semanas, por 4 ciclos

Docetaxel (D)

Docetaxel 100mg/m² EV D1

A cada 3 semanas, por 4 ciclos

CMF

Clássico

Ciclofosfamida 100mg/m² VO D1 a D14

Metotrexato 40mg/m² EV D1 e D8

5-Fluorouracil 600mg/m² EV D1 e D8

A cada 4 semanas, por 6 ciclos

EV

Ciclofosfamida 600mg/m² EV D1

Metotrexato 40mg/m² EV D1

5-Fluorouracil 600mg/m² EV D1

A cada 3 semanas, por 9 ciclos

Capecitabina (CREATE-X)

Capecitabina 2.000mg/m² VO D1 a D14

A cada 3 semanas, por 8 ciclos

Trastuzumabe (H)

A cada 3 semanas

Trastuzumabe 8mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)

Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (a partir do C2)

A cada 3 semanas, até completar 1 ano

Semanal

Trastuzumabe 4mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)

Trastuzumabe 2mg/kg EV D1 (a partir do C2)

Semanalmente

Pertuzumabe (P)

Pertuzumabe 840mg EV D1 (dose de ataque no C1)

Pertuzumabe 420mg EV D1 (a partir do C2)

A cada 3 semanas, até completar 1 ano

TC

Docetaxel 75mg/m² EV D1

Ciclofosfamida 600mg/m² EV D1

Avaliar individualmente a necessidade de G-CSF

A cada 3 semanas, por 4 ciclos

TCH

Docetaxel 75mg/m² EV D1

Carboplatina AUC 6 EV D1

Trastuzumabe

Trastuzumabe 8mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)

Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (a partir do C2)

A cada 3 semanas, por 6 ciclos e manter trastuzumabe até completar 1 ano

TH

Paclitaxel 80mg/m² EV D1

Trastuzumabe

Trastuzumabe 4mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)

Trastuzumabe 2mg/kg EV D1 (a partir do C2)

Semanalmente, por 12 semanas e manter trastuzumabe até completar 1 ano

T-DM1

Trastuzumabe entansina 3,6mg/kg EV D1

A cada 3 semanas

Tamoxifeno

Tamoxifeno 20mg VO 1x/dia continuamente por 5 a 10 anos

Inibidores de aromatase

Anastrozol 1mg VO 1x/dia continuamente por 5 a 7 anos

Letrozol 2,5mg VO 1x/dia continuamente por 5 a 7 anos

Exemestano 25mg VO 1x/dia continuamente por 5 a 7 anos

Subtipo Luminal (RH+/HER2 negativo)

Esquemas de QT adjuvante recomendados

ACdd → T semanal (ou Tdd) (NE I/FR A).

AC → T semanal (ou D) (NE I/FR A);

AC (NE II/FR B);

TC (NE II/FR B);

CMF “clássico” (NE II/FR B);

CMF EV (NE II/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com tumores de ≤ 2 cm e N0 possuem prognóstico mais favorável e podem ser elencados para tratamento com CMF, AC ou TC. CMF foi comparado a AC no NSABP B-15 e apresentou taxas de SLD e SG similares, mas com maior duração de tratamento e pior perfil de tolerância¹⁷. Posteriormente TC se mostrou superior em SLD e SG em relação ao AC¹⁸.

Para pacientes com ≥ 2 cm e/ou LFN comprometidos, deve-se preferencialmente realizar tratamento com associação de antracíclicos e taxanos. Na população com LFN comprometido, ACx4 se mostrou inferior a AC-T em SLD e SG^{19,20}, enquanto TCx6 apresentou pior SLD em relação a AC-T, sendo os subgrupos com triplo negativo e/ou ≥ 4 LFN os que mais parecem se beneficiar da realização de taxano e antracíclicos^{21,22}.

Quanto à administração, entre taxanos deve ser dada preferência ao paclitaxel semanal, e esquemas contendo docetaxel devem ser feitos a cada 3 semanas²³. Além disso, a posologia do AC, habitualmente realizada com intervalos de 21 dias, pode ser realizada a cada 14 dias, em esquema conhecido como dose densa, entretanto, se faz necessário o uso de G-CSF profilático. Tais modificações nas posologias dos taxanos e AC conferem ganho em SLD e SG^{24,25}.

Por fim, ainda que muito utilizado anteriormente, o uso 5-FU associado a AC ou EC não proporciona benefício adicional. Portanto, não recomendamos que esta droga seja incorporada na adjuvância (NE I/FR A)²⁶.

Hormonioterapia adjuvante

Recomendações

Mulheres na pré-menopausa

- Tamoxifeno por 5 a 10 anos, individualizar tratamento de acordo com risco de recidiva (NE I/FR A).

Mulheres na pós-menopausa

- Tamoxifeno por 5 a 10 anos (NE I/FR B);
- Anastrozol por 5 a 7 anos (NE I/FR A);
- Letrozol 2,5mg por 5 a 7 anos (NE I/FR A);
- Exemestano 25mg por 5 a 7 anos (NE I/FR A);
- IA por 2-3 anos seguido por TMX e continuado até pelo menos 5 anos de tratamento endócrino (NE I/FR B).



Considerações e bases científicas para recomendações

Para mulheres na perimenopausa, o tratamento iniciado com Tamoxifeno, durante 2-3 anos, e depois substituído para inibidor da aromatase após 2 a 3 anos, caso os níveis hormonais confirmem que a mulher entrou no climatério²⁷.

Para mulheres com risco elevado de recidiva (idade inferior a 35 anos, axila com 3 ou mais LFN positivos, e que se submeteram a tratamento adjuvante com QT) deve-se discutir a possibilidade de bloqueio hormonal com triptorelina 3,75mg IM 1x/mês ou 11,25mg IM a cada 3 meses; ou goserelina 3,6mg IM 1x/mês ou 10,8mg IM a cada 3 meses, associado a exemestano 25mg VO diário por 5 anos, considerando seu desejo gestacional e a alta incidência de depressão pelo tratamento^{28,29}. Após este período deve-se discutir a manutenção do tratamento até 10 anos, no entanto não há dados prospectivos para embasar o tempo de tratamento nesta situação.

Para mulheres que toleram mal os efeitos colaterais dos inibidores da aromatase, como artralgia, mialgia, perda da libido, dispáurenia, este tratamento pode ser substituído pela alternância de 2-3 anos de tamoxifeno seguido por 2-3 de inibidores da aromatase, ou pelo tempo total (5 anos) de tamoxifeno.

Duração do tratamento hormonal

Historicamente, o tempo de tratamento hormonal adjuvante no câncer de mama é de 5 anos. A metanálise do EBCTCG demonstra que, após este período, há um aumento no número de recidivas e que, após 10 anos, o benefício da redução do risco de recidiva se perde³⁰.

Três estudos recentes demonstram que aumentar o tempo de adjuvância para 10 ou 15 anos confere benefício adicional em termos de sobrevida. Dois deles mantendo tamoxifeno por 10 anos^{31,32} e o terceiro usou letrozol até 10 anos, após 5 anos de tamoxifeno ou iniciando diretamente por letrozol³³.

Entretanto, a decisão do tempo de tratamento adjuvante com HT deve ser individualizada e, assim como com o uso da QT, a redução de risco é proporcional ao risco inicial da paciente. Os efeitos colaterais por vezes são limitantes e incluem artralgia em 36%, mialgia em 15%, além de redução da matriz óssea, fogachos, comprometimento da libido e secura vaginal em incidência elevada.

Estudos que abordaram a duração do tratamento hormonal

Estudo (desenho)	Pacientes	Tratamento	Resultados
NSABP, 2001 ³⁴ (Randomizado)	1.172 pacientes	Tamoxifeno 5a - placebo <i>versus</i> Tamoxifeno x 5a - tamoxifeno	Sem benefício adicional para TMX por mais de 5 anos
EBCTCB, 2005 ³⁵ (Metanálise - 71 estudos)	RE + LFN negativo 7a de seguimento	Tamoxifeno 5a <i>versus</i> Tamoxifeno 1-2a	Para Tamoxifeno x 5a: ↑ da sobrevida ↓ Mortalidade em câncer de mama em 31%/ano
ATLAS, 2003 ³¹ (Randomizado)	6.846 pacientes Ca de mama precoce RE positivo	Tamoxifeno 5a <i>versus</i> Tamoxifeno 10a	Para TMX x 10 anos: ↓ Recorrência ↓ Mortalidade por Ca de mama ↓ Mortalidade global ↓ Doença isquêmica cardíaca (HR 0,76) ↑ Câncer endometrial (HR 1,74) ↑ Embolia pulmonar (HR 1,87)
aTTom, 2013 ³² (Randomizado)	6.934 pacientes RE positivo (39%) RE desconhecido (61%) 4,2 anos de seguimento	Tamoxifeno 5a <i>versus</i> Tamoxifeno 10a	Para TMX x 10 anos: ↓ Recorrência ↓ Mortalidade por Ca de mama ↓ Mortalidade global ↑ Câncer endometrial
ABCSG 016, 2018 ³⁶ (Randomizado)	3.484 pacientes 51% 5 anos TMX 49% 5 anos IA ou IA/ TMX	IA 2 anos adicionais <i>versus</i> IA 5 anos adicionais	Sem diferenças em desfechos, mais toxicidade (fraturas) no braço IA 5 anos adicionais
MA17R, 2016 ^{33,37} (Randomizado)	1.918 pacientes 5 anos de IA ou 5 anos de TMX + 5 anos IA	5 anos IA adicionais <i>versus</i> placebo	Ganho de SLP, sem ganho em SG

Subtipo triplo negativo

Esquemas de QT recomendados

As opções de tratamento quimioterápico adjuvante são as mesmas descritas para a população RH positivo, devendo ser ponderadas as considerações realizadas anteriormente.

Doença residual (sem RPC) após neoadjuvância

Capecitabina 8 ciclos (CREATE-X) (NE I/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes já submetidas a neoadjuvância com esquemas contendo antracíclicos e/ou taxanos e que não atingiram resposta patológica completa (RPC) podem ser tratadas com o uso de capecitabina 2.500mg/m² VO do D1 a D14, a cada 3 semanas, por 6-8 ciclos, com ganho em SLD e SG³⁸. Apesar do estudo original utilizar 2.500mg/m², a população ocidental apresenta maior toxicidade a capecitabina, devendo a dose ser idealmente reduzida para 2.000mg/m²³⁹.

Subtipo HER2 positivo

Esquemas de QT indicados

ACdd → Tdd + H semanal (NE I/FR A);

ACdd → TH semanal (NE I/FR A);

AC → TH semanal (NE I/FR A);

AC → TH (NE I/FR A);

TCH (NE I/FR A);

TH (NE III/FR C).

Doença residual (sem RPC) após neoadjuvância

T-DM1 por 14 ciclos (NE I/FR A);

Trastuzumabe por 1 ano (NE I/FR A).

Considerar uso de Trastuzumabe a cada 3 semanas após término de Paclitaxel semanal (NE I/FR A).

Considerar, em pacientes com LFN positivo e RH negativo, o uso de Pertuzumabe adjuvante (NE I/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

Assim como descrito para tumores com RH positivos, a realização de QT dose densa pode proporcionar ganho em SLD e SG, podendo ser considerada caso haja disponibilidade de suporte para tal (ver considerações anteriores em RH positivo).

Pacientes com contraindicação ao uso de antracíclicos possuem como regime preferencial docetaxel, carboplatina e trastuzumabe (TCH) por 6 ciclos⁴⁰. Além disso, em pacientes com tumores < 2cm e N0, o descalonamento para paclitaxel + trastuzumabe (TH) por 12 semanas é aceito. Estudo de fase II avaliou este esquema em população de baixo risco, mostrando um melhor perfil de toxicidade e sem aparente prejuízo em SLD e SG⁴¹.

Alguns estudos já avaliaram a redução da duração do trastuzumabe adjuvante⁴²⁻⁴⁵, dentre estes o PERSEPHONE⁴⁵ é o único que demonstrou a não-inferioridade de 6 meses em relação a 12 meses, entretanto, devido a questionamentos metodológicos e demais estudos negativos, 1 ano se mantém o padrão (NE I/FR A).

Durante seu uso é importante monitorar periodicamente a cardiotoxicidade do tratamento, que deve ser realizado 0, 3, 6, 9 e 12 meses de tratamento. Em caso de redução da fração de ejeção em mais de 16% do inicial, ou 10-15% abaixo do limite da normalidade, uma pausa de 4 semanas no trastuzumabe é exigida para recuperação, que caso não ocorra, impede continuar o tratamento (NE I/FR A).

Apesar das evidências de benefício em SLD do duplo bloqueio com pertuzumabe por 1 ano, em sua última atualização o benefício absoluto em 6 anos é de 2,5% na população total, com ausência de ganho em SG e aumento exorbitante no custo, o que limita a implementação desta droga de forma rotineira. Para pacientes de alto risco, isto é, aquelas com LFN comprometidos e RH negativos, o benefício em SLD foi de 4,5%, sendo mais justificável seu uso em uma população melhor selecionada, mas, ainda assim, questionável^{46,47}.

Para paciente submetidas à neoadjuvância e que não tenham atingido RPC, o uso de T-DM1 adjuvante por 1 ano confere ganho em SLD comparado com trastuzumabe isolado, sem ganho em SG⁴⁸.

Carcinoma ductal *in situ* (incluindo casos com microinvasão – nenhum foco > 1mm)

O tratamento padrão é a ressecção cirúrgica completa, seja cirurgia conservadora seguida de RT da mama total ou mastectomia (NE I/FR A).

Caso seja realizada cirurgia conservadora e RT complementar, 2mm de margens são necessários (NE II/FR B).

Habitualmente não se faz necessário a pesquisa de LFN sentinela no carcinoma ductal *in situ* da mama, podendo ser considerada em pacientes com tumores de alto grau e/ou volumosos, especialmente quando submetidos a mastectomia (NE IV/FR D).

Tamoxifeno 20mg/dia (pré- ou pós-menopausa) ou Anastrozol 1mg/dia (apenas na pós-menopausa) por total de 5 anos estão indicados para tumores *in situ* de mama que expressam RH e que não foram submetidas a mastectomia bilateral (NE I/FR B).

Não se deve oferecer terapia anti-HER2 para pacientes submetidas a cirurgia para carcinoma *in situ* que apresentem hiperexpressão de HER2 (NE II/FR D).



Considerações e bases científicas para recomendações

Mastectomia ou cirurgia conservadora associada a RT adjuvante são ambas opções razoáveis para o tratamento do tumor *in situ*, sem diferença em SG entre os procedimentos. Em situações de doença multicêntrica, impossibilidade de atingir margens de $\geq 2\text{mm}$ e/ou contra-indicação a RT, a mastectomia deve ser favorecida⁴⁹. Caso seja optado por esta última, pode ser considerado a realização de pesquisa de LFN sentinela, haja vista que a drenagem linfática será permanentemente alterada, mas a evidência para tal conduta é baixa, não sendo aplicada de modo rotineira⁵⁰.

Aproximadamente 50-75% dos carcinomas ductais *in situ* expressam RE e/ou RP, e a indicação do uso de TMX ou IA é para reduzir a possibilidade de recidiva da doença invasiva ipsilateral e/ou contralateral, sem impacto em SG^{51,52}. Apesar de recente publicação avaliando o uso de TMX 5mg/dia por 3 anos *versus* placebo revelar redução de risco de recidiva de proporções similares aos estudos com a dose convencional de 20mg/dia por 5 anos, não houve comparação direta entre estes esquemas, podendo ser considerada a baixa dose em pacientes com toxicidades ou limitações ao uso da dose padrão⁵³.

Bisfosfonados

Ácido Zoledrônico 4mg, EV, a cada 6 meses, por 3 anos, para mulheres na pós-menopausa (NE I/FR A)⁵⁴. Em adição, sugerimos o acompanhamento com densitometria óssea, principalmente antes de iniciar IA.



Considerações e bases científicas para recomendações

A metanálise de estudos com o ácido zoledrônico demonstrou o potencial desta droga em reduzir o número de fraturas ósseas, aumentar o tempo livre de recidiva de doença e a redução da mortalidade por câncer de mama. Esta redução ocorre independente do *status* hormonal tumoral, *status* linfonodal e tratamento prévio com QT. No entanto, este benefício só foi observado em mulheres na pós-menopausa⁵⁵.

O tempo e doses ideais de uso de bifosfonados não foram bem determinados. A recomendação atual reflete na posologia e duração efetivas na metanálise do EBCTCG e outros estudos incluídos em revisão de literatura. Além disso, o melhor momento para início da medicação não está claro, entretanto, a maioria dos estudos iniciaram logo após a cirurgia ou QT⁵⁶.

O uso de denosumabe, um inibidor de RANKL, ao contrário do ácido zoledrônico, não proporcionou benefício na adjuvância⁵⁷.

Seguimento⁵⁸

História clínica e exame físico:

A cada 3-6 meses nos primeiros 3 anos, depois a cada 6-12 meses nos 2 anos subsequentes e anualmente após.

Mamografia é o único exame de imagem necessário e deve ser realizado em mulheres submetidas a cirurgia conservadora no mínimo 6 meses após RT; subsequentemente a cada 6-12 meses.

Avaliação ginecológica anual é recomendada a todas as pacientes. Aquelas que estiverem em uso de TMX devem antecipar esta avaliação no caso de sangramentos vaginais.

Devem ser encaminhadas para **aconselhamento genético** as pacientes⁵⁹:

Diagnóstico aos ≤ 45 anos;

Diagnóstico entre 46-50 anos com:

- História familiar desconhecida ou limitada;
- História pessoal de neoplasia de mama;
- ≥ 1 familiar(es) próximo(s) com câncer de mama, ovário, câncer de próstata de alto grau (gleason ≥ 7) ou intraductal, ou câncer de pâncreas;

Câncer de mama triplo negativo ≤ 60 anos

Diagnóstico em qualquer idade e:

- Pacientes judias Ashkenazi;
- ≥ 1 familiar(es) próximo(s) com câncer de ovário, câncer de próstata metastático ou intraductal, câncer de pâncreas ou câncer de mama ≤ 50 anos;
- ≥ 2 familiar(es) próximo(s) com história de câncer de mama;
- Histórico familiar câncer de mama masculino.



Considerações

Por familiares próximos entendem-se parentes de primeiro, segundo ou terceiro grau de um mesmo lado familiar.

Em caso de suspeita de síndromes genéticas, algumas ferramentas para estimativas de risco familiar como Ontario Family History Assessment Tool e Manchester Scoring System podem auxiliar na decisão de encaminhamento à investigação genética⁶⁰.

Referências

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug;406(6797):747–52.
2. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
3. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2716–25.
4. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R1.
5. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Ismaila N, Allison KH, Anders CK, et al. Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: Update of the ASCO Endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1965–77.
6. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009 May 20;101(10):736–50.
7. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):203–9.
8. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533–46.
9. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 10;28(11):1829–34.
10. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 10;24(23):3726–34.
11. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2395–405.

- 12.** Geyer CE, Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:37.
- 13.** Knauer M, Mook S, Rutgers EJT, Bender RA, Hauptmann M, van de Vijver MJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Apr;120(3):655–61.
- 14.** Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer*. 2013 Aug 15;133(4):929–36.
- 15.** Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717–29.
- 16.** Voutsadakis IA, Thibodeau S, Reed M. Abstract P2-07-11: Prediction of the Oncotype Dx recurrence score (RS) from clinicopathologic factors. *Cancer Res*. 2019 Feb 15;79(4 Supplement):P2-07-11-P2-07-11.
- 17.** Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990 Sep 1;8(9):1483–96.
- 18.** Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177–83.
- 19.** Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3686–96.
- 20.** Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirrincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):976–83.
- 21.** Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*. 2017 Aug 10;35(23):2647–55.

- 22.** Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 01;37(10):799–808.
- 23.** Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1663–71.
- 24.** Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1431–9.
- 25.** Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1440–52.
- 26.** Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1863–72.
- 27.** Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2747–57.
- 28.** Paganì O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):107–18.
- 29.** Dellapasqua S, Gray KP, Munzone E, Rubino D, Gianni L, Johansson H, et al. Neoadjuvant Degarelix Versus Triptorelin in Premenopausal Patients Who Receive Letrozole for Locally Advanced Endocrine-Responsive Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2019 10;37(5):386–95.
- 30.** Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G, van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Roumen RM. Effect of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with invasive ductal versus lobular breast cancer. *Ann Oncol.* 2012 Nov;23(11):2859–65.
- 31.** Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013 Mar 9;381(9869):805–16.

- 32.** Gray DR, University of Oxford O, University of Birmingham B, AO Foundation Z, NIHR Cambridge Biomedical Research Centre C, Department of Medical Oncology ACC, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. 2013 Jun 2 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <https://meetinglibrary.asco.org/record/83728/abstract>
- 33.** Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016 Jul 21;375(3):209–19.
- 34.** Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001 May 2;93(9):684–90.
- 35.** 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 May 14;365(9472):1687–717.
- 36.** Gnant M, Steger G, Greil R, Fitzal F, Mlineritsch B, Manfreda D, et al. Abstract GS3-01: A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy – results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial. *Cancer Res*. 2018 Feb 15;78(4 Supplement):GS3-01-GS3-01.
- 37.** Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 1;30(7):718–21.
- 38.** Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 01;376(22):2147–59.
- 39.** Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, Cunningham D, Van Cutsem E, Hoff PM, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2118–23.
- 40.** Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
- 41.** Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):134–41.

- 42.** Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 01;4(9):1199–206.
- 43.** Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol.* 2018 01;29(12):2328–33.
- 44.** Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga J-Y, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2019 29;393(10191):2591–8.
- 45.** Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 29;393(10191):2599–612.
- 46.** von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017 Jul 13;377(2):122–31.
- 47.** Piccart M, Procter M, Fumagalli D, Azambuja E de, Clark E, Ewer MS, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer Res.* 2020 Feb 15;80(4 Supplement):GS1-04-GS1-04.
- 48.** von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617–28.
- 49.** Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016 Oct;6(5):287–95.
- 50.** Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 10;35(5):561–4.
- 51.** Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD007847.

- 52.** Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):849–56.
- 53.** DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 11;37(19):1629–37.
- 54.** Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):313–20.
- 55.** Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1353–61.
- 56.** Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jun 20;35(18):2062–81.
- 57.** Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan 1;21(1):60–72.
- 58.** Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):961–5.
- 59.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2019 [cited 2019 Nov 24]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
- 60.** Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019 Aug 20;322(7):652–65.