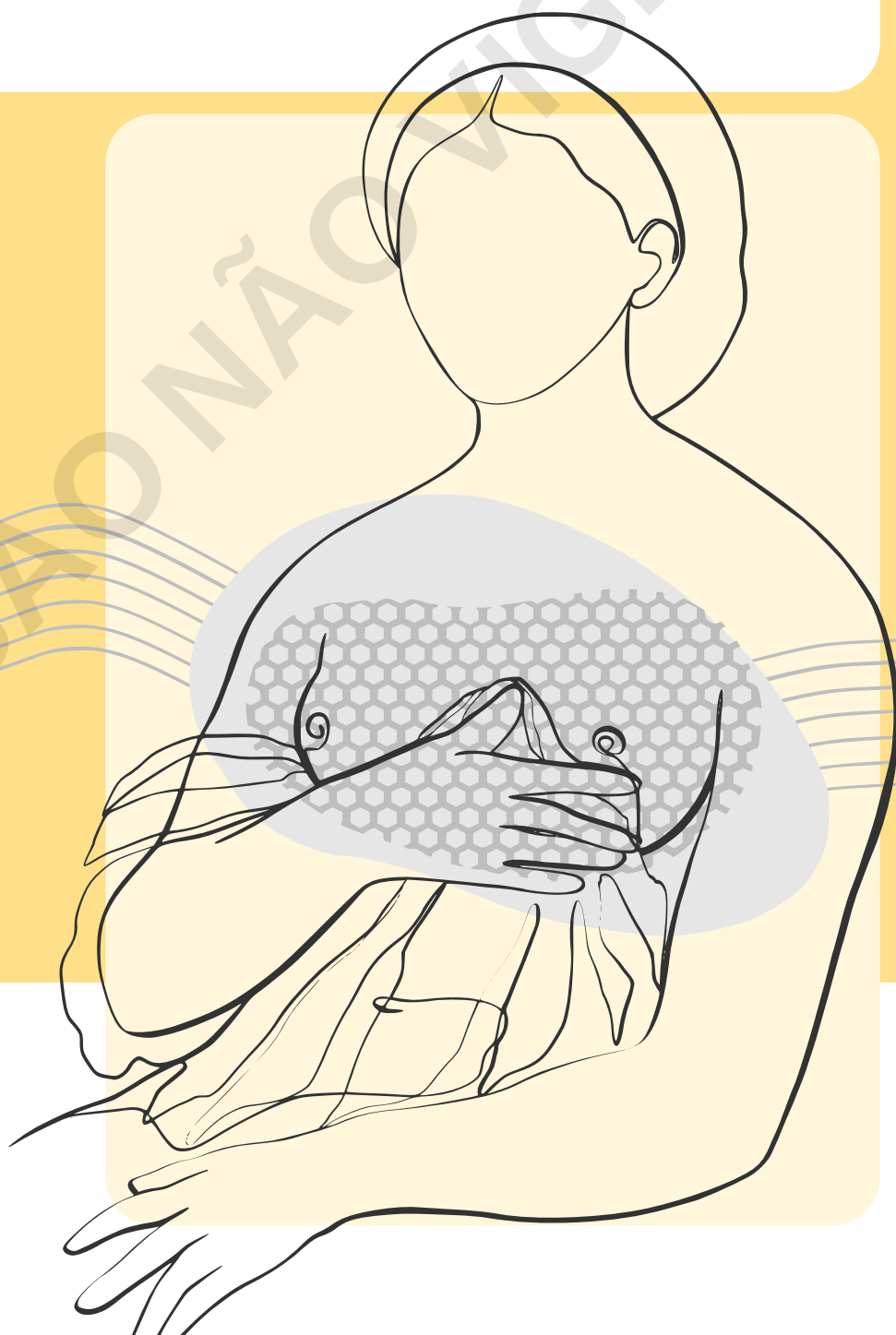


Mama: doença localizada adjuvância

20
24



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de tumores de mama (doença localizada adjuvância). As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). 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 ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores Mamários SBOC

Dra. Daniela Dornelles Rosa

Dra. Daniele Assad Suzuki

Dra. Laura Testa

Dr. Carlos Henrique dos Anjos

Dr. Romualdo Barroso de Sousa

Dra. Danielle Laperche Santos

Contribuição

Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Mama: doença localizada adjuvância" DATA DE PUBLICAÇÃO 27/05/2024 PRESIDENTE Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo PRESIDENTE ELEITA (2025) Angélica Nogueira Rodrigues PRESIDENTE DE HONRA Dr. Carlos Gil Ferreira DIRETORIA Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "La Fornarina" de Rafael Sanzio, 1519) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP TELEFONE (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

5-FU	5-Fluorouracil
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
BRCA	Gene <i>Breast cancer</i>
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
iCDK4/6	Inibidores de CDK4/6
IHQ	Imunohistoquímica
IM	Intramuscular
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
PARP	Poli (ADP-ribose) polimerase-1
QT	Quimioterapia
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
RPC	Resposta patológica completa
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
SLR	Sobrevida livre de recidiva
SLRD	Sobrevida livre de recidiva à distância
T-DM1	<i>Trastuzumab emtansine</i> (trastuzumabe entansina)
TMX	Tamoxifeno
VO	Via oral

Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

VERSÃO NÃO VIGENTE

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 alterações moleculares distintos.² Nesse contexto, variáveis como o tamanho do tumor, o grau de diferenciação celular, o *status* HER2 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 é a ferramenta Predict (www.predict.nhs.uk).³ Além disso, avaliação com painéis genéticos descritos a seguir auxiliam na decisão de tratamento adjuvante, na doença RH+/HER2 negativa.

Critérios clínicos e moleculares

Estimar prognóstico em câncer de mama depende de uma combinação de fatores. Segue algumas variáveis que usualmente aumentam risco de recorrência nos pacientes:⁴

- Grau histológico elevado (G3) exceto em doença luminal com baixo risco genômico;
- Tumores triplo negativos;
- Tumores HER2 positivos (IHQ +3 e/ou FISH/CISH positivo);
- Score de Oncotype Dx ou outra assinatura molecular indicando "alto risco";
- Presença de comprometimento linfonodal (sobretudo mais de 3);
- Características associadas ao subtipo luminal B:
 - Critério Cheang 2009:⁵ Ki67 > 14%.

Para as pacientes com boa capacidade funcional, a QT geralmente está indicada nas seguintes circunstâncias:

- LFN positivo (um ou mais LFN com macrometástase >2 mm) exceto em pacientes na pós-menopausa com 1-3 LFN, doença luminal e Oncotype ou Mammprint de baixo risco;
- RH negativo (tumores > 5 mm);
- HER2 positivo (tumores > 5 mm);
- Risco de morte em 10 anos pelo 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 5 mm ou LFN negativo e sem nenhum outro aspecto de mau prognóstico poderão ser tratadas sem QT adjuvante. Similarmente, pacientes pós-menopausa com até 3 LFN positivos podem também ser tratadas sem QT se tiverem risco genômico baixo [NE ALTO/FR FORTE](#).⁴

Painéis genômicos

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 prognóstico e valor preditivo do uso de QT em pacientes com câncer de mama RH positivo, HER2 negativo e axila negativa.⁶⁻⁸ O estudo TailorX, cujo desfecho primário é sobrevida livre de doença invasiva (SLDI), validou o score para uso cotidiano [NE ALTO/FR FORTE](#). Pacientes com *recurrence score* (RS) < 11, entre 11-15 com menos de 50 anos e < 26 com mais de 50 anos não se beneficiaram de QT, sendo indicada exclusivamente HT adjuvante [NE ALTO/FR FORTE](#). Para as pacientes com idade ≤ 50 anos, análise exploratória demonstrou benefício aproximado de 1,6% e 6,5%, para os pacientes com RS entre 16-20 e 21-25, respectivamente, e portanto deve-se discutir quimioterapia adjuvante nesses cenários [NE MODERADO/FR FORTE](#).⁸

Para pacientes com RS entre 26-30, apesar de não haver estudo randomizado adequado, deve-se discutir QT adjuvante) [NE BAIXO/FR FORTE](#). As pacientes com RS > 30 claramente se beneficiam de tratamento citotóxico adjuvante [NE ALTO/FR FORTE](#).⁹

Mais recentemente, os resultados do estudo RxPonder esclareceram o papel do OncoType Dx em pacientes com 1-3 LFN axilares positivos. Seus resultados sugerem que, para pacientes na pós-menopausa, não existe benefício em utilizar QT quando o RS é 25 ou menos [NE ALTO/FR FORTE](#). Para pacientes na pré-menopausa com RS ≤ 25, um benefício absoluto em termos de SLDI de 5,2% foi evidenciado. Portanto, a QT adjuvante deve ser considerada nesse cenário.¹⁰

Mammaprint

O Mammaprint é uma ferramenta de avaliação gênica que fora melhor avaliado no estudo Mindact e que categoriza as pacientes como de baixo ou alto risco genômico para recidiva.^{11,12} Pacientes com baixo risco clínico pelos critérios do Mindact não se beneficiaram da realização do exame, pois possuem ótimo prognóstico, ainda que possuam alto risco genômico [NE ALTO/FR FORTE](#). Sua indicação é preferencialmente para pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, RH positivo, alto risco clínico, HER2 negativo e N0. Nesta população, o resultado de alto risco genômico corrobora a indicação de QT adjuvante, enquanto que, para pacientes com baixo risco genômico, esta poderia ser omitida [NE ALTO/FR FORTE](#).¹³ O teste ainda pode ser 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 ALTO/FR FORTE](#).^{4,14}

Após um seguimento mediano de 8,7 anos, uma análise exploratória do estudo Mindact revelou a impossibilidade de excluir o benefício potencial da QT adjuvante em pacientes jovens, com idade inferior a 50 anos, apresentando alto risco clínico e baixo risco genômico. Nesta população específica, a sobrevida livre de metástase à distância observada com o uso da QT foi de 93,6%, em contraste com 88,6% para aquelas que não receberam tal intervenção, representando uma diferença significativa de 5,0 pontos percentuais a favor do tratamento quimioterápico. Diante desses achados, aconselha-se que o teste Mammprint não seja empregado de forma isolada na definição estratégica do tratamento para pacientes com câncer de mama do tipo luminal de alto risco clínico, que sejam jovens ou encontrem-se no estágio pré-menopausa.¹⁵



Considerações e bases científicas para recomendações

Os testes genômicos Oncotype Dx e Mammprint 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 adjuvância.⁴

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, dada a baixa chance de alto risco genômico, pode-se considerar a omissão dos painéis genômicos, sobretudo para tumores pequenos, inferiores a 2 cm.¹⁶

Tratamento

Doses dos esquemas de QT e HT

ACdd (dose-densa)

Doxorrubicina 60 mg/m² EV D1
Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1
Filgrastim 300 mcg SC D3-D10 ou Perfilgrastim 6 mg SC D2
A cada 2 semanas, por 4 ciclos

AC (dose-padrão)

Doxorrubicina 60 mg/m² EV D1
Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1
A cada 3 semanas, por 4 ciclos

Taxanos

Paclitaxel semanal (T)

Paclitaxel 80 mg/m² EV D1
Semanalmente, por 12 semanas

Paclitaxel dose-densa (Tdd)

Paclitaxel 175 mg/m² EV D1
Filgrastim 300 mcg SC D3-D10 ou Perfilgrastim 6 mg SC D2 (somente para pacientes acima de 65 anos e/ou com fatores de risco para neutropenia)¹⁷
A cada 2 semanas, por 4 ciclos

Docetaxel (D)

Docetaxel 100 mg/m² EV D1
A cada 3 semanas, por 4 ciclos

CMF

Clássico

Ciclofosfamida 100 mg/m² VO D1 a D14
Metotrexato 40 mg/m² EV D1 e D8
5-Fluorouracil 600 mg/m² EV D1 e D8
A cada 4 semanas, por 6 ciclos

EV

Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1
Metotrexato 40 mg/m² EV D1
5-Fluorouracil 600 mg/m² EV D1
A cada 3 semanas, por 9 ciclos

Carboplatina + Paclitaxel (PCb)

Paclitaxel 80 mg/m² EV D1, D8 e D15
Carboplatina AUC 2 EV D1, D8 e D15
A cada 4 semanas, por 6 ciclos

Capecitabina (Create-X)

Capecitabina 2.000-2.500 mg/m² VO D1 a D14
A cada 3 semanas, por 6 a 8 ciclos

Capecitabina metronômica (opção)

Capecitabina 1.300 mg/m² VO D1 a D28
A cada 4 semanas, por 1 ano

Trastuzumabe (H)

A cada 3 semanas (EV)

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

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

A cada 3 semanas, até completar 1 ano

Subcutâneo

Trastuzumabe 600 mg SC D1 (a partir do C1)

A cada 3 semanas, até completar 1 ano

Semanal (EV)

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

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

Semanalmente (preferencialmente optar pelo esquema a cada 3 semanas)

Pertuzumabe (P)

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

Pertuzumabe 420 mg EV D1 (a partir do C2)

A cada 3 semanas, até completar 1 ano

Pertuzumabe + Trastuzumabe SC

Pertuzumabe 600 mg (dose de ataque no C1 1.200 mg) + Trastuzumabe 600 mg

A cada 3 semanas até completar 1 ano

TC

Docetaxel 75 mg/m² EV D1

Ciclofosfamida 600 mg/m² EV D1

Avaliar individualmente a necessidade de G-CSF

A cada 3 semanas, por 4 a 6 ciclos

TCH

Docetaxel 75 mg/m² EV D1

Carboplatina AUC 6 EV D1

Trastuzumabe

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

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

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

TCHP

Docetaxel 75 mg/m² EV D1

Carboplatina AUC 6 EV D1

Trastuzumabe

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

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

Pertuzumabe

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

Pertuzumabe 420 mg EV D1 (a partir do C2)

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

TH

Paclitaxel 80 mg/m² EV D1

Trastuzumabe

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

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

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

Train-2

Paclitaxel 80 mg/m² EV D1 e D8

Carboplatina AUC 6 EV D1 ou AUC 3 D1 e D8

Trastuzumabe

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

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

Pertuzumabe

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

Pertuzumabe 420 mg EV D1 (a partir do C2)

A cada 3 semanas, por 9 ciclos e manter trastuzumabe +- pertuzumabe até completar 1 ano

T-DM1

Trastuzumabe entansina 3,6 mg/kg EV D1 por 14 ciclos

A cada 3 semanas

Tamoxifeno (TMX)

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

Inibidores de aromatase (IA)

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

Letrozol 2,5 mg VO 1x/dia continuamente por 5 a 10 anos

Exemestano 25 mg VO 1x/dia continuamente por 5 a 10 anos

Inibidores de ciclina

Abemaciclibe 150 mg VO 2x/dia continuamente por 2 anos (concomitante à terapia endócrina com TMX ou IA)

Inibidores de PARP

Neratinibe 240 mg contiuamente por 1 ano (após término da terapia adjuvante com trastuzumabe)
Olaparibe 150 mg 2x/dia continuamente por 1 ano

Pembrolizumabe (Keynote-522)

Pembrolizumabe 200 mg EV D1
A cada 21 dias por 9 ciclos (fase de manutenção apenas para pacientes tratadas na neoadjuvância com esquema aos moldes do estudo KN522)

Inibidores de osteólise

Ácido zoledrônico 4 mg EV D1 a cada 6 meses
Denosumabe 60 mg SC D1 a cada 6 meses

Subtipo Luminal (RH+/HER2 negativo)

Esquemas de QT adjuvante recomendados

ACdd → T semanal (ou Tdd) NE ALTO/FR FORTE ;

AC → T semanal (ou D) NE ALTO/FR FORTE ;

AC NE MODERADO/FR FORTE ;

TC NE MODERADO/FR FORTE ;

CMF "clássico" NE MODERADO/FR FORTE ;

CMF EV NE MODERADO/FR FORTE .

Considerações e bases científicas para recomendações

Pacientes com tumores ≤ 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 tolerância.¹⁸ Posteriormente TC se mostrou superior em SLD e SG em relação ao AC.¹⁹

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,^{20,21} 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.^{22,23}

Importante notar que em nenhum destes estudos o uso de AC foi realizado de forma dose densa, acrescentando, portanto, um fator de complicação na interpretação dos dados, frente ao benefício conhecido de ACdd.

Para a população de pacientes com doença triplo negativa, o esquema com carboplatina e paclitaxel (PCb) demonstrou, em um único estudo de população asiática, ganhos similares em SLD e SLR, quando comparado a FEC-T (ressalta-se que neste estudo o braço contendo antraciclina e taxanos não foi realizado com esquema dose densa). Não houve diferença estatisticamente significativa em termos de SG.²⁴

Quanto à administração, entre taxanos deve ser dada preferência ao paclitaxel semanal, ou a cada 15 dias com uso de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) no D2 de cada ciclo para pacientes acima de 65 anos e/ou com fatores de risco para neutropenia, ou esquemas contendo docetaxel devem ser feitos a cada 3 semanas.²⁵ 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.^{26,27}

Por fim, ainda que muito utilizado anteriormente, o uso de 5-FU associado a AC ou EC não proporciona benefício adicional. Portanto, não recomendamos que esta droga seja incorporada na adjuvância NE ALTO/FR FORTE .²⁸

Hormonioterapia adjuvante

Recomendações

Mulheres na pré-menopausa

- Tamoxifeno por 5 a 10 anos, individualizar tratamento de acordo com risco de recidiva **NE ALTO/FR FORTE**.
- Supressão ovariana por 2-5 anos²⁹ em combinação a TMX ou IA por 5 anos **NE ALTO/FR FORTE**.

Mulheres na pós-menopausa

- Tamoxifeno por 5 a 10 anos **NE ALTO/FR FORTE**;
- Anastrozol por 5 a 10 anos **NE ALTO/FR FORTE**;
- Letrozol 2,5 mg por 5 a 10 anos **NE ALTO/FR FORTE**;
- Exemestano 25 mg por 5 a 10 anos **NE ALTO/FR FORTE**;
- IA por 2-3 anos seguido por TMX e continuado até pelo menos 5 anos de tratamento endócrino **NE ALTO/FR FORTE**.



Considerações e bases científicas para recomendações

Para mulheres na perimenopausa, o tratamento iniciado com Tamoxifeno, durante 2-3 anos, pode ser depois substituído por IA por mais 2-3 anos, caso os níveis hormonais confirmem que a mulher entrou no climatério.³⁰

Para mulheres com risco elevado de recidiva deve-se discutir a possibilidade de bloqueio hormonal com triptorelina 3,75 mg IM 1x/mês ou 11,25 mg IM a cada 3 meses; ou goserelina 3,6 mg IM 1x/mês ou 10,8 mg IM a cada 3 meses, associado a exemestano 25 mg VO diário por 5 anos.^{31,32} É de extrema importância que os eventos adversos relacionados a esses tratamentos sejam monitorados e tenham o manejo adequado para otimizar a aderência ao tratamento. 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, dispaurenia, 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.

O uso de iCDK4/6, já padrão na doença luminal metastática, tem sido foco de numerosos estudos na doença inicial. Até o momento, os resultados de 3 estudos testando a combinação de HT + iCDK4/6 *versus* HT foram apresentados e/ou publicados: Pallas e Penelope-B (palbociclibe)^{33,34} e Monarch-E (abemaciclibe).³⁵ Apenas neste último foi demonstrado um benefício com a adição de dois anos de abemaciclibe ao tratamento padrão de paciente de alto risco (O benefício absoluto nas taxas de SLDi e SLRD em 3 anos foram de 7,6% e 6,7%, respectivamente).³⁵ O benefício absoluto nas taxas de SLDi e SLRD em 3 anos foram de 5,4% e 4,2%, respectivamente. Os critérios de elegibilidade do estudo Monarch-E foram: presença de comprometimento de 4 ou mais LFN, ou 1 a 3 LFN positivos, e pelo menos uma característica associada a um alto risco de recorrência, como tamanho do tumor ≥ 5 cm, grau histológico 3, ou índice de Ki-67 $\geq 20\%$.³⁵

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 perde.³⁶

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^{37,38} e o terceiro usou letrozol até 10 anos, após 5 anos de tamoxifeno ou iniciando diretamente por letrozol.³⁹

Particularmente relevante nesse cenário é o estudo GIM4, no qual pacientes na pós-menopausa tratadas com 2–3 anos de Tam adjuvante foram alocadas para receber 2–3 anos (5 anos de TE no total, grupo controle) ou 5 anos (7–8 anos de TE no total, grupo estendido) de letrozol. Este estudo demonstrou ganho em SLD e SG no braço de TE estendida.⁴⁰

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.

A identificação e o adequado manejo das toxicidades relacionadas à terapia endócrina são de extrema importância, pois sabe-se que as pacientes enfrentam toxicidades com impacto na qualidade de vida têm menos adesão à HT.

Nesse cenário da tomada de decisão quanto à proposta de terapia endócrina estendida, o CTS5, uma ferramenta *web* gratuita, pode ser usada para estimar o risco de recorrência tardia de pacientes com câncer de mama invasivo na pós-menopausa (recorrência entre os anos 5-10) NE MODERADO/FR FORTE.⁴¹

Estudos que abordaram a duração do tratamento hormonal

Estudo (desenho)	Pacientes	Tratamento	Resultados
NSABP, 2001 ⁴¹ (Randomizado)	1.172 pacientes	TMX 5a - placebo <i>versus</i> TMX 5a - TMX	Sem benefício adicional para TMX por mais de 5 anos
EBCTCB, 2005 ⁴² (Metanálise - 71 estudos)	RE + LFN negativo 7a de seguimento	TMX 5a <i>versus</i> TMX 1-2a	Para Tamoxifeno x 5a: ↑ da sobrevida ↓ Mortalidade em câncer de mama em 31%/ano
Atlas, 2003 ³⁷ (Randomizado)	6.846 pacientes Ca de mama precoce RE positivo	TMX 5a <i>versus</i> TMX 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 ³⁸ (Randomizado)	6.934 pacientes RE positivo (39%) RE desconhecido (61%) 4,2 anos de seguimento	TMX 5a <i>versus</i> TMX 10a	Para TMX x 10 anos: ↓ Recorrência ↓ Mortalidade por Ca de mama ↓ Mortalidade global ↑ Câncer endometrial
ABCSG 016, 2018 ⁴³ (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 ^{39,44} (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
GIM4, 2021 ⁴⁰ (randomizado)	2.056 pacientes na pós-menopausa 2-3 anos de Tam adjuvante	2-3 anos <i>versus</i> 5 anos adicionais de letrozol	Ganho em SLD e SG

Subtipo triplo negativo

Esquemas de QT recomendados

ACdd → T semanal (ou Tdd) NE ALTO/FR FORTE ;

AC → T semanal (ou D) NE ALTO/FR FORTE ;

AC NE MODERADO/FR FORTE ;

TC NE MODERADO/FR FORTE ;

CMF "clássico" NE MODERADO/FR FORTE ;

CMF EV NE MODERADO/FR FORTE ;

PCb NE ALTO/FR FORTE .

Doença residual (sem RPC) após neoadjuvância

Capecitabina 8 ciclos (Create-X) NE ALTO/FR FORTE .

Pacientes tratadas com Pembrolizumabe na neoadjuvância

Pembrolizumabe 9 ciclos NE ALTO/FR FORTE .



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 2.500 mg/m² VO do D1 a D14, a cada 3 semanas, por 6-8 ciclos, com ganho em SLD e SG.⁴⁵ Apesar do estudo original utilizar 2.500 mg/m², a população ocidental apresenta maior toxicidade a capecitabina, devendo a dose ser idealmente reduzida para 2.000 mg/m².⁴⁶

Para as pacientes tratadas com pembrolizumabe concomitante à QT na neoadjuvância, deve-se indicar pembrolizumabe no cenário adjuvante na mesma dose de 200 mg EV a cada 21 dias por 09 ciclos, independentemente da resposta patológica apresentada pela paciente. Não há, até o momento, dados que respaldem o uso de imunoterapia na adjuvância fora do cenário citado anteriormente. Para pacientes que apresentaram RPC após uso de pembrolizumabe no cenário neoadjuvante, há questionamentos quanto ao benefício da manutenção do mesmo no cenário adjuvante.⁴⁷

Subtipo HER2 positivo

Esquemas de QT indicados

ACdd → Tdd + H semanal NE ALTO/FR FORTE ;

ACdd → TH semanal NE ALTO/FR FORTE ;

AC → TH semanal NE ALTO/FR FORTE ;

AC → TH NE ALTO/FR FORTE ;

TCH NE ALTO/FR FORTE ;

TH NE ALTO/FR FRACA .

Doença residual (sem RPC) após neoadjuvância

T-DM1 por 14 ciclos NE ALTO/FR FORTE ;

Trastuzumabe por 1 ano NE ALTO/FR FORTE .

Considerar uso de Trastuzumabe a cada 3 semanas após término de Paclitaxel semanal NE ALTO/FR FORTE .

Considerar, em pacientes com LFN positivo, o uso de Pertuzumabe adjuvante NE ALTO/FR FORTE .



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 ciclos.⁴⁸ Além disso, em pacientes com tumores < 2 cm 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 SG.⁴⁹

Alguns estudos já avaliaram a redução da duração do trastuzumabe adjuvante,⁵⁰⁻⁵³ dentre estes o Persephone⁵³ 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 ALTO/FR FORTE .

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 a continuidade do tratamento NE ALTO/FR FORTE .

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, com LFN positivo,

observa-se claro benefício da adição de pertuzumabe, com um ganho absoluto de 4,5% na SLDi em 6 anos: 87,9% com pertuzumabe versus 83,4% com placebo, representando uma redução relativa do risco de doença invasiva de 28% (IC95%: 0,59-0,87).^{54,55}

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 SG.⁵⁶

Estudo de fase III demonstrou benefício em SLDi em favor da adição de neratinibe à terapia endócrina, 240 mg, uso contínuo por um ano, após conclusão de um ano de trastuzumabe adjuvante. Tal ganho foi observado, em análise pré-planejada, no subgrupo de pacientes com doença triplo positiva **NE MODERADO/FR FORTE**.⁵⁷

Mutação *BRCA*

Para pacientes com câncer de mama estádios II/III e mutação em *BRCA* 1 ou 2 demonstrou-se benefício com a adição de Olaparibe 300 mg 2x/dia, por 1 ano, no cenário adjuvante. Em análise interina pré-especificada, houve ganho em SLDi e SLRD. Pacientes incluídas no estudo que avaliou o papel do Olaparibe adjuvante foram pacientes com câncer de mama triplo negativo tratadas com QT adjuvante na presença de LN + ou tumor ≥ 2 cm, ou tratadas com QT neoadjuvante, que não apresentaram RPC. Foram incluídas também pacientes com RH+/HER2- tratadas com QT adjuvante, que tinham pelo menos 4 LFN positivos, ou tratadas com QT neoadjuvante sem RPC e com uma pontuação CPS + EG ≥ 3 .

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

O tratamento padrão é a ressecção cirúrgica completa, seja cirurgia conservadora seguida de RT da mama total ou mastectomia **NE ALTO/FR FORTE**.

Caso seja realizada cirurgia conservadora e RT complementar, 2 mm de margens são necessários **NE MODERADO/FR FORTE**.

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 MUITO BAIXO/FR FRACA**.

Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 anos ou 5 mg/dia por 3 anos (pré- ou pós-menopausa) ou Anastrozol 1 mg/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 ALTO/FR FORTE**.

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

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 ≥ 2 mm e/ou contraindicação a RT, a mastectomia deve ser favorecida.⁵⁸ 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 rotineira.⁵⁹

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.^{60,61} Apesar de recente publicação avaliando o uso de TMX 5 mg/dia por 3 anos *versus* placebo revelar redução de risco de recidiva de proporções similares aos estudos com a dose convencional de 20 mg/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 padrão.⁶²

Inibidores de osteólise

Ácido Zoledrônico semestral ou anual por 3-5 anos, deve ser considerado como parte de terapia adjuvante endócrina para mulheres na pós-menopausa, assim como para as pacientes na pré-menopausa em tratamento com supressão ovariana, e em função também dos achados da densitometria óssea [NE ALTO/FR FORTE](#).⁶³ Em adição, sugerimos o acompanhamento com densitometria óssea anual ou bianual, devendo-se a primeira ser feita antes do início da terapia endócrina e seguir a cada 1-2 anos.

Denosumabe semestral por 5 anos.

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-menopausa induzida ou definitiva.⁶⁴

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 QT.⁶⁶

O uso de denosumabe semestral na dose de 60 mg por 5 anos também mostrou benefício neste cenário adjuvante conforme dados do estudo ABCSG-18,⁶⁷ assim como seu papel bem estabelecido para manejo de osteoporose, comorbidade frequente nesta população.

Atividade e dieta durante o tratamento adjuvante

Oncologistas e equipe multidisciplinar devem recomendar exercícios aeróbicos e de resistência durante o tratamento ativo com intenção curativa para mitigar os efeitos colaterais do tratamento do câncer **NE MODERADO/FR FORTE**. Exercício físico durante o tratamento ativo reduz a fadiga; ajuda a preservar a aptidão cardiorrespiratória, funcionamento físico e força; e, em algumas populações, melhoram a qualidade de vida e reduzem a ansiedade e a depressão. Além disso, a atividade física durante o tratamento apresenta baixo risco de eventos adversos. As evidências não são suficientes no presente momento para recomendar a favor ou contra o exercício durante o tratamento para melhorar os resultados do controle do câncer (recorrência ou sobrevivência) ou as taxas de conclusão do tratamento.⁶⁸

Em relação à dieta, não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra intervenções dietéticas, como dietas cetogênicas ou com baixo teor de carboidratos, dietas com baixo teor de gordura, alimentos funcionais ou jejum para melhorar os resultados relacionados à qualidade de vida, toxicidade do tratamento ou controle do câncer.⁶⁸

Seguimento⁶⁹

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 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 encaminhados para **aconselhamento genético** os pacientes:⁷⁰

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;

Casos de câncer de mama masculino;

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 genética.⁷¹

Referências

1. Perou CM, Sørli 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, Gralow JR, Albain KS, Hayes D, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4 Supplement):GS3-GS3-00.
11. 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.

- 12.** 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.
- 13.** 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.
- 14.** Veer LJ van 't, Cardoso F, Poncet C, Cardozo JL, Delaloge S, Pierga JY, et al. Abstract GS4-11: How low is low risk: MINDACT updated outcome and treatment benefit in patients considered clinical low risk and stratified by genomic signature, age and nodal status. *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4 Supplement):GS4-GS4-11.
- 15.** Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476–88.
- 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.** Vaz-Luis I, Barroso-Sousa R, Di Meglio A, Hu J, Rees R, Sinclair N, et al. Avoiding Peg-Filgrastim Prophylaxis During the Paclitaxel Portion of the Dose-Dense Doxorubicin-Cyclophosphamide and Paclitaxel Regimen: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 20;38(21):2390–7.
- 18.** Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval rein-duction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonres-ponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990 Sep 1;8(9):1483–96.
- 19.** 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.
- 20.** Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemothe-rapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3686–96.
- 21.** 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.

- 22.** 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.
- 23.** 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.
- 24.** Yu KD, Ye FG, He M, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Sep 1;6(9):1390–6.
- 25.** 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.
- 26.** 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.
- 27.** 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.
- 28.** 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.
- 29.** Baek SY, Noh WC, Ahn SH, Kim HA, Ryu JM, Kim SI, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 1;41(31):4864–71.
- 30.** 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.
- 31.** Pagani 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.

- 32.** 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.
- 33.** Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):212–22.
- 34.** Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Abstract GS1-02: Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. *Cancer Res*. 2021 Feb 15;81(4 Supplement):GS1-GS1-02.
- 35.** Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1571–81.
- 36.** 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.
- 37.** 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.
- 38.** 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>.
- 39.** 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.
- 40.** Mastro LD, Mansutti M, Bisagni G, Ponzzone R, Durando A, Amaducci L, et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1o de outubro de 2021;22(10):1458–67.
- 41.** Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thürlimann B, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *J Clin Oncol*. 1o de julho de 2018;36(19):1941–8.

- 42.** 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.
- 43.** 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.
- 44.** 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.
- 45.** 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.
- 46.** Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 01;376(22):2147–59.
- 47.** 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.
- 48.** Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 de fevereiro de 2020;382(9):810–21.
- 49.** 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.
- 50.** 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.
- 51.** 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.
- 52.** 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.

- 53.** Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, 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.
- 54.** Earl HM, Hiller L, Vallier AL, 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.
- 55.** 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. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122–31.
- 56.** 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.
- 57.** von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
- 58.** Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. dezembro de 2017;18(12):1688–700.
- 59.** 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.
- 60.** 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.
- 61.** Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD007847.
- 62.** 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.

- 63.** 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.
- 64.** 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.
- 65.** Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1353–61.
- 66.** 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. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2062–81.
- 67.** Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1o de março de 2019;20(3):339–51.
- 68.** Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 1o de agosto de 2022;40(22):2491–507.
- 69.** 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.
- 70.** Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2022 [cited 2022 Mar 15]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- 71.** 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.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA