

Câncer de Mama: recomendações para diagnóstico e tratamento

na cidade de Porto Alegre,
Rio Grande do Sul, Brasil



INSTITUTO
DE GOVERNANÇA
E CONTROLE
DO CÂNCER

Apoiadores



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Câncer de mama [livro eletrônico] : recomendações para diagnóstico e tratamento na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil / organização City Cancer Challenge Foundation, Instituto de Governança e Controle do Câncer ; coordenação André Fay, Daniela Dornelles Rosa, Maiara Anschau Floriani. -- 1. ed. -- Porto Alegre, RS : Instituto de Governança e Controle do Câncer IGCC, 2022. -- (Guias de Recomendações para Diagnóstico e Tratamento de Câncer ; 1)
PDF

Vários autores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-85503-01-3

1. Câncer de mama - Diagnóstico 2. Câncer de mama - Prevenção 3. Câncer de mama - Tratamento 4. Porto Alegre (RS) I. City Cancer Challenge Foundation. II. Instituto de Governança e Controle do Câncer. III. Fay, André. IV. Rosa, Daniela Dornelles. V. Floriani, Maiara Anschau. VI. Série.

23-149476

CDD-616.99449

Índices para catálogo sistemático:

1. Câncer de mama : Medicina 616.99449

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

“Este guia somente foi possível em face do esforço voluntário de profissionais da saúde que doaram seu tempo e seu conhecimento. O Comitê Executivo de Porto Alegre do City Cancer Challenge Foundation e a Direção do Instituto de Governança e Controle do Câncer reconhecem e agradecem a todos os parceiros que colaboraram para a elaboração deste material.”

EQUIPE DO PROJETO

Médico coordenador do Projeto de Qualidade pelo City Cancer Challenge: André Fay

Médica coordenadora do Guia de Mama: Daniela Dornelles Rosa

Coordenadora operacional: Maiara Anschau Floriani

Médico coordenador e revisor internacional: Carlos Sampaio

Cirurgia:

Alessandra Borba, cirurgia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Felipe Zerwes, cirurgião, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Leonidas Machado, cirurgião, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Michela Fauth, cirurgia, Hospital Moinhos de Vento

Cuidados Paliativos:

Matheus Ferla, Cuidados Paliativos, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Enfermagem:

Ariane Osório, enfermeira navegadora, Hospital Moinhos de Vento

Genética:

Camila Bittar, médica geneticista, Hospital Moinhos de Vento

Daniele Konzen, médica geneticista, Hospital Mãe de Deus

Oncologia Clínica:

Christina Oppermann, oncologista clínico, Hospital Fêmina

Gustavo Alves, oncologista clínico, Hospital Nossa Senhora da Conceição

Pedro Liedke, oncologista clínico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patologia:

Carolina Hartmann, patologista, Hospital Moinhos de Vento

Jeferson Piaia Dalmago, biomédico, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Radiologia:

Fernanda Kraemer, radiologista, Hospital Moinhos de Vento

Radioterapia:

Fernando Obst, radio-oncologista, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Wilson de Almeida Jr, radio-oncologista, Hospital Moinhos de Vento

EXPERTS REVISORES:

Alice Zelmanowicz, Oncologista Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Arn Migowski Rocha dos Santos, Epidemiologista, Chefe da Divisão de Detecção Precoce de Câncer e Apoio à Organização de Rede do INCA

Gisele Nader Bastos, Epidemiologista e Diretora de Operações Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Gustavo Werutsky, Oncologista Clínico e Diretor Executivo da LACOG

Luciana Holtz, Psicóloga, Presidente Instituto Oncoguia

Maira Caleffi, Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital Moinhos de Vento, Presidente do Conselho do IGCC

Marcia Graudenz, Patologista, Hospital Moinhos de Vento

Rafael Vargas, Oncologista Clínico, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rodrigo Kappel Castilho, Médico Intensivista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Sergio Roithmann, Oncologista Clínico, Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital Moinhos de Vento

Sheila Schuch Ferreira, Oncologista Clínica, Diretora da Divisão de Atenção Especializada do Estado do Rio Grande do Sul

Tatiana Breyer, Enfermeira e Diretora do HPS Porto Alegre

Vinicius Goncalves, Oncologista Clínico, Hospital Mãe de Deus

Apresentação

SOBRE A INICIATIVA

Porto Alegre aderiu ao City Cancer Challenge (C/Can) em setembro de 2018, sendo a única cidade no Brasil que participa nesta iniciativa de alcance internacional. O C/Can foi lançado em 2017 pela Union for International Cancer Control (UICC) no Fórum Econômico Mundial com a visão de apoiar cidades e os seus cidadãos a melhorar o acesso a cuidados oncológicos de qualidade.

Um Comitê Executivo de setores relevantes foi formado por 15 instituições locais e, durante 2019, identificou os principais desafios no enfrentamento do câncer e propôs soluções baseadas em dados e evidências. Além do Comitê Executivo, um Comitê Técnico, formado por 17 profissionais de diferentes instituições, mobilizou mais de 160 profissionais de 33 instituições e mapeou 88 problemas relacionados ao câncer, priorizando 33 desafios.

Foram definidos 13 objetivos para a cidade, incluindo o de Melhoria de Qualidade no Tratamento de Câncer de Próstata e de Câncer de Mama, que visa promover um melhor manejo dos pacientes em Porto Alegre, considerando as referências nacionais, internacionais e as particularidades locais.

Um grupo multidisciplinar voluntário foi formado e, juntamente com as Secretarias Municipal e Estadual de Saúde, iniciaram o desenvolvimento de documentos iniciais que visam fortalecer os processos de qualidade do tratamento oncológico para a cidade de Porto Alegre.

Com o objetivo de envolver todos os serviços de apoio ao diagnóstico da cidade de Porto Alegre, C/Can organiza uma plataforma de revisão e contribuição dos materiais inicialmente elaborados, na qual todos os profissionais de saúde relacionados são convidados a participar e a integrar a rede de colaboração. Após obter a versão acordada em nível de cidade, que inclui as etapas do convite a todos os profissionais para revisarem e enviarem suas sugestões e uma reunião para a devolutiva e validação, os documentos ainda passam por revisões internacionais realizadas pelos parceiros globais do C/Can, visando obter as melhores práticas adaptadas à realidade local. Por fim, os documentos são aprovados pelo Comitê Executivo que apoia sua implementação bem como os desdobramentos da iniciativa.

Os desdobramentos dessa iniciativa visam fortalecer a rede de colaboração dos serviços de tratamento do câncer e, com o apoio do parceiro de sustentabilidade local, o Instituto de Governança e Controle do Câncer, incentivar que hospitais implementem as recomendações destas Guias, melhorando o controle dos casos de câncer de Próstata e de Mama em Porto Alegre.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 EPIDEMIOLOGIA	6
2 OBJETIVO DO DOCUMENTO E CRIAÇÃO DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM CÂNCER DE MAMA	7
3 CÂNCER DE MAMA: RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	8
3.1 FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO	8
3.2 AVALIAÇÃO GENÉTICA: RISCO E ACONSELHAMENTO	9
3.3 INDICAÇÕES DE TESTAGEM GENÉTICA PARA GENES DE ALTO RISCO/PENETRÂNCIA ELEVADA	11
3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	14
3.5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	15
3.6 DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO	17
3.7 ESTADIAMENTO	21
3.8 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA - ESCOLHA DO TRATAMENTO	22
3.9 CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO	40
3.10 CUIDADOS PALIATIVOS	46
3.11 SEGUIMENTO DAS PACIENTES TRATADAS PARA O CÂNCER DE MAMA	50
3.12 PAPEL DA NAVEGAÇÃO NO CUIDADO À PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA	50
3.13 DIREITOS DA PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA	54
3.14 DIFICULDADES RELATIVAS A DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EM PORTO ALEGRE	55
3.15 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES ESTRATÉGICAS	56
REFERÊNCIAS	58
ANEXO 1 - INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE PROCESSOS OPERACIONAIS DOS LABORATORIOS DE PATOLOGIA E MODELOS DE LAUDOS DE IMUNOISTOQUIMICA	66
ANEXO 2 - MANEJO E ACOMPANHAMENTOS DE PACIENTES COM VARIANTES PATOGÊNICAS EM OUTROS GENES	73

1 INTRODUÇÃO

As doenças da mama constituem-se hoje como um dos pontos principais da atenção integral à saúde da mulher. O câncer de mama é a neoplasia mais frequente nas mulheres, sendo o principal responsável por mortes por neoplasias malignas na população feminina no Brasil e no mundo.

As opções terapêuticas para pacientes com câncer de mama não invasivo ou invasivo são complexas e variadas. Para orientar os profissionais, esta guia de manejo do câncer de mama do *City Cancer Challenge* (CCan) para a cidade de Porto Alegre foi desenvolvida por um painel multidisciplinar de representantes de instituições na mesma cidade, com experiência na doença, das áreas de oncologia clínica, cirurgia oncológica, radio-oncologia, patologia, cirurgia reconstrutiva, genética médica, radiologia e enfermagem.

1.1 Epidemiologia

De uma forma geral, o câncer é a principal causa de morte no mundo, contabilizando 10 milhões de mortes em 2020. Em relação ao câncer de mama, em 2020, ocorreram 2,2 milhões de casos novos no mundo. Nos Estados Unidos, foram em torno de 281.000 casos novos em 2021. No Brasil, para o triênio 2020-2022, são esperados 66.280 novos casos de câncer de mama por ano. Porto Alegre, segundo dados de 2021, é a capital do Brasil com maior incidência (660 para cada 100.000 habitantes) (INCA - Rio Grande do Sul e Porto Alegre - estimativa dos casos novos, [s.d.]).

2

OBJETIVO DO DOCUMENTO E CRIAÇÃO DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM CÂNCER DE MAMA

Acreditamos que o diagnóstico rápido e a detecção da doença em fase inicial são os fatores mais impactantes para salvar vidas. Nossa justificativa para o Centro de Referência em Câncer de Mama na nossa cidade se dá com o seguinte embasamento: o câncer de mama é o tumor que mais acomete as mulheres em Porto Alegre (ficando atrás apenas dos tumores de pele não melanoma) e há situações em que:

- a. Por não ser atendida de maneira resolutiva no centro de atenção primária ou básica, a paciente precisa ser referenciada a um serviço de alta complexidade para confirmação diagnóstica e início de tratamento, o que atualmente leva muito tempo (semanas e até meses), com impacto na possibilidade de cura da paciente;
- b. Como consequência da situação acima, muitas pacientes com patologias benignas são encaminhadas para o centro de alta complexidade em vez de serem manejadas na atenção primária ou básica – exemplos: nódulos benignos, mastites, mastalgia, descarga papilar benigna.

Adicionalmente, salientamos que o centro de referência favorece uma eficiente dinâmica multidisciplinar para o tratamento da doença e cria ambiente favorável para otimização de condutas, educação continuada, formação de profissionais e resolução de casos raros e complexos.

3 CÂNCER DE MAMA: RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

3.1 FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO

O câncer de mama tem diferentes causas, sendo a idade um dos mais importantes fatores de risco para a doença. Outros fatores como história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença. O acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações biológicas resultantes do envelhecimento aumentam esse risco. Mulheres a partir dos 50 anos são mais propensas a desenvolver a doença.

Tabela 1 | Fatores de risco para o câncer de mama

Fatores ambientais e comportamentais	Fatores da história reprodutiva e hormonal	Fatores genéticos e hereditários
Obesidade e sobrepeso após a menopausa	Primeira menstruação com <12 anos	História familiar de câncer de ovário
Sedentarismo e inatividade física	Não ter tido filhos	Casos de câncer de mama na família, principalmente <50 anos
Consumo de bebida alcoólica	Primeira gestação >30 anos	História familiar de câncer de mama em homem
Exposição frequente a radiação ionizante (raio-X)	Menopausa >55 anos	Alteração genética, especialmente <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>
	Uso de contraceptivos hormonais (estrogênio e progesterona)	
	Reposição hormonal pós menopausa, principalmente >5 anos	

Adaptado de Migowski et al. (2018)

Outros fatores comportamentais ajudam a diminuir o risco de câncer de mama. A amamentação exerce efeito protetor. A prática de atividade física também ajuda a diminuir o risco de câncer de mama, além de promover a redução da gordura corporal em pacientes com sobrepeso e obesidade (DIPIETRO et al., 2019; PIZOT et al., 2016).

Não faz parte do escopo desta guia discutir as indicações e as estratégias de rastreamento populacional e diagnóstico precoce. Para recomendações complementares, ler *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (GRADISHAR et al., 2022).

3.2 AVALIAÇÃO GENÉTICA: RISCO E ACONSELHAMENTO

Aproximadamente 10% de todos os casos de câncer de mama são de origem hereditária. Ou seja: essas mulheres têm risco muito elevado para desenvolvimento de câncer, especialmente em idade jovem, por serem portadoras de alterações genéticas (variantes patogênicas) em genes que causam predisposição para a doença. A detecção de uma variante patogênica por meio de testes genéticos (usualmente exames que realizam análise de genes de predisposição hereditária ao câncer a partir de painéis moleculares

germinativos), permite a adoção de estratégias para o diagnóstico precoce e a redução de risco para o desenvolvimento de câncer de mama (assim como ovários, pâncreas, melanoma, entre outros) (ASHTON-PROLLA et al., 2009; BERLINER et al., 2013; LEE et al., 2019; WEITZEL et al., 2011).

A detecção de variante patogênica no caso índice de câncer de mama (indivíduo com o diagnóstico da doença) oportuniza a avaliação genética em familiares de primeiro, segundo e terceiro grau, o chamado teste em cascata (BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM et al., 2021; SUN et al., 2019; YADAV et al., 2020).

- Indivíduos de alto risco genético são pacientes com câncer de mama em idade jovem, com bilateralidade, com certos tipos histológicos (ex. triplo-negativo), homens com câncer de mama ou ainda mulheres sem câncer, mas com histórico familiar importante de câncer de mama e/ou ovário em parentes de primeiro, segundo e terceiro grau;
- A identificação de risco familiar inicialmente pode ser feita a partir de coleta de histórico familiar e questionamento acerca dos casos de câncer na família. Sugere-se como forma de triagem o questionário FH-7 (ASHTON-PROLLA et al., 2009);

- O teste genético deve ser considerado para indivíduos de alto risco para desenvolvimento de câncer, e impactará na modalidade de rastreamento oncológico ou no manejo terapêutico, próprio e/ou de seus familiares;
 - O aconselhamento genético pré-teste deve ser realizado por médico geneticista ou profissional de saúde com experiência em oncogenética;
 - Aconselhamento genético pós-teste deve ocorrer no momento do recebimento dos resultados, independentemente de resultados negativos, positivos ou incertos,
- a fim de que sejam explicados os resultados à paciente, assim como possíveis mudanças no manejo, no tratamento e no acompanhamento oncológico, riscos futuros e indicação de teste para seus familiares;
- Devem idealmente ter avaliação de risco por meio de cálculo de risco empírico: pacientes sem câncer e com histórico familiar importante; familiares de pacientes com câncer de mama e/ou ovário e testes genéticos negativos; pacientes com câncer de mama que não puderem realizar testes genéticos.



3.3 INDICAÇÕES DE TESTAGEM GENÉTICA PARA GENES DE ALTO RISCO/ PENETRÂNCIA ELEVADA

Indivíduos com variantes genéticas patogênicas previamente identificadas em parentes consanguíneos, ou então indivíduos com os critérios para teste descritos abaixo, na Tabela 1, e com resultados negativos em testes considerados limitados (gene único, sem pesquisa de deleções e duplicações, entre outros) têm indicação para retestagem genética. Deve ser considerada no mínimo a avaliação dos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* E *TP53* (DALY et al., 2021; MALONE et al., 2020).

A) CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO

- Diagnosticado ≤ 45 anos **OU** entre 46 e 50 anos **E** histórico familiar desconhecido ou limitado **OU** um segundo tumor primário de mama em qualquer idade **OU** ≥ 1 familiar de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama, ovário, pâncreas ou próstata;
- Diagnosticado ≤ 60 anos com histologia triplo-negativo;
- Diagnosticado em qualquer idade com ancestralidade judaica Ashkenazi **OU** ≥ 1 familiar de 1º, 2º ou 3º grau com câncer de mama ≤ 50 anos **OU** câncer de ovário, pâncreas

ou câncer de próstata metastático, de histologia intraductal ou de grupo de alto risco em qualquer idade **OU** ≥ 3 diagnósticos de câncer de mama no total na paciente e/ou familiares de 1º, 2º ou 3º grau (quando do mesmo lado paterno ou materno);

- Diagnóstico de câncer de mama em homens em qualquer idade;
- Diagnóstico pessoal de câncer epitelial ovariano, câncer de pâncreas e câncer de próstata metastático também entram como critérios para testagem para *BRCA1/2*:
 - Variantes patogênicas identificadas em teste genômico tumoral em genes envolvidos com câncer hereditário, mutações fundadoras ou que se apresentem com alta frequência alélica ($>20-30\%$) – indicação confirmação através de testes germinativos;
 - Indivíduos que preencham critérios para síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Cowden ou Síndrome relacionada ao gene *PTEN*;
 - Indivíduos sem câncer e histórico familiar de 1º grau que possam se enquadrar nos critérios descritos acima para câncer de mama, câncer pancreático ou câncer de próstata metastático/alto risco.

B) SEM CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO

- Mulheres com diagnóstico de câncer de mama >65 anos com histórico familiar negativo: existe uma probabilidade muito baixa (<2,5%) de que o teste tenha achados com utilidade clínica.

Tabela 2 | Critérios clínicos e familiares para a indicação de teste genético (DALY et al., 2021; MALONE et al., 2020)

TUMOR	HISTÓRIA FAMILIAR	GENES RELACIONADOS
Câncer de mama feminino	Câncer de mama diagnosticado ≤50 anos	HBOC, OMIM: 604370, 612555 LFS, OMIM: 151623
	Câncer de mama triplo-negativo diagnosticado ≤60 anos	
	≥2 tumores primários na mesma pessoa	
	Ancestrais Ashkenazi + câncer de mama em qualquer idade	
	≥3 casos de câncer de mama, ovário, pâncreas e/ou câncer de próstata agressivo em parentes próximos, incluindo o paciente	
	Câncer de mama + tumor relacionado a síndrome de Li-Fraumeni na mesma pessoa ou em dois parentes, pelo menos um com diagnóstico ≤45 anos	
	Câncer de mama + ≥1 pólipos relacionados a Síndrome de Peutz-Jeghers na mesma pessoa	PJS, OMIM: 175200
	Câncer de mama lobular + câncer gástrico difuso na mesma pessoa	HDGC, OMIM: 137215
	Câncer de mama lobular em um parente e câncer gástrico difuso em outro, um com diagnóstico <50 anos	
	Câncer de mama + 2 critérios da Síndrome de Cowden na mesma pessoa	Cowden, OMIM: 158350
Câncer de mama masculino	Único caso presente	HBOC, OMIM: 604370, 612555

Sabendo da importância da avaliação genética de pacientes com câncer de mama, e tendo em vista a necessidade de recursos humanos e financeiros específicos para esse fim, sugere-se a criação de um grupo de trabalho de Oncogenética no CCan, que possa centralizar e otimizar esforços.

C) TESTE DE PERFIL GENÔMICO

Para casos de variante patogênica familiar já identificada:

- Pesquisa específica da variante familiar para todos os indivíduos em risco (pelo menos familiares de 1º e 2º grau), independentemente do sexo; atentar sempre para necessidade de ampliação da análise caso o indivíduo a ser testado tenha casos positivos de câncer advindos do outro lado da família;
 - Os painéis devem ser compostos por genes de médio e alto risco/penetrância. No mínimo *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*, *TP53*;
- Recomenda-se que a análise seja realizada de forma a contemplar 100% da extensão da sequência codificadora e junções intron/exon de todos os genes analisados com cobertura mínima de 20 vezes em todas as regiões analisadas. Se a cobertura do painel por sequenciamento de nova geração (NGS) for inferior a 100%, recomenda-se que regiões não cobertas pelo painel NGS sejam analisadas por outra metodologia, como sequenciamento de Sanger e/ou MLPA;
- A análise do resultado e a interpretação devem ser realizadas por um profissional habilitado em aconselhamento genético. As variantes encontradas podem ter impacto para o probando e seus familiares, podendo afetar decisões de manejo, de rastreamento e reprodutivas (BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM et al., 2021; MATTHIJS et al., 2016; NAROD, 2021).



Tabela 3 | Manejo e acompanhamentos de pacientes com variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* (DALY et al., 2021)

CONDIÇÃO	RISCO	RISCO <i>BRCA1/BRCA2</i>	MANEJO SUGERIDO
Câncer de mama feminino	13%	40-87% 40-85%	A partir dos 18 anos, atentar para alterações mamárias e informar ao médico sobre alterações percebidas; Exame clínico mamário a cada 6-12 meses a partir dos 25 anos; RM mamária com contraste anual entre 25-29 anos; Considerar início do rastreamento antes dos 25 se houver história familiar de câncer de mama antes dos 30 anos; Mamografia ou tomossíntese intercalada com ressonância mamária anual entre 30-75 anos; História familiar e pessoal determinará o rastreamento apropriado após os 75 anos; Mastectomia redutora de risco (MRR) deve ser considerada e discutida.
Câncer de mama masculino	<1%	1-2% 7-8%	Autoexame mamário a partir dos 35 anos; Exame clínico mamário anual a partir dos 35 anos; Em homens com ginecomastia, mamografia anual a partir dos 50 anos ou 10 anos antes do diagnóstico mais jovem de CM masculino na família.

3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A) EXAME CLÍNICO DAS MAMAS

Na consulta, deve ser realizada a inspeção estática e dinâmica das mamas. Deverá ser avaliada pelo profissional médico a presença de anormalidades na forma e no volume das mamas, retrações, abaulamentos ou modificações na cor ou no aspecto da pele. A paciente também será submetida ao exame clínico de palpação das mamas para identificar a presença de nódulos, adensamentos, assimetrias ou descargas papilares. Ainda, deverá ser avaliada a presença de linfonodos atípicos regionais, em região axilar e fossa supraclavicular.

Nesse momento, a paciente deve ser orientada sobre a importância de conhecer o próprio corpo por meio do autoexame. Por exemplo, indicar que ajuda, como estratégia para a mulher, conhecer e olhar as suas mamas e ser proativa diante de alguma mudança como as descritas acima, procurando auxílio médico imediato na presença de tais alterações.

O exame clínico pode ser realizado por qualquer profissional médico – clínico, médico de família, ginecologista, mastologista, entre outras especialidades.

3.5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A) EXAMES DE IMAGEM PARA O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES SINTOMÁTICAS

NÓDULO PALPÁVEL EM PACIENTES ANTES DOS 30 ANOS

- Ultrassom das mamas;
- Se houver baixa suspeita clínica de doença maligna, pode-se observar por 1 a 2 ciclos menstruais e, se persistir, deve-se fazer novo ultrassom bilateral.

NÓDULO PALPÁVEL EM PACIENTES COM 30 ANOS OU ACIMA

- Ultrassom seguido de mamografia bilateral (independentemente da idade, recomenda-se mamografia quando há sintomas e nódulo suspeito no ultrassom);
- Se os exames acima não forem conclusivos, a ressonância nuclear magnética da mama pode auxiliar.

DERRAME PAPILAR PERSISTENTE, ESPONTÂNEO, UNILATERAL, DUCTO ÚNICO, SANGUINOLENTO OU CLARO, SEM NÓDULO PALPÁVEL ASSOCIADO ANTES DOS 30 ANOS

- Ultrassom bilateral, associado ou não à mamografia;
- Se os exames acima não forem conclusivos, a ressonância nuclear magnética da mama pode auxiliar.

DERRAME PAPILAR PERSISTENTE, ESPONTÂNEO, UNILATERAL, DUCTO ÚNICO, SANGUINOLENTO OU CLARO, SEM NÓDULO PALPÁVEL ASSOCIADO 30 ANOS OU ACIMA

- Mamografia e ultrassom bilaterais.

**ESPESSAMENTO ASSIMÉTRICO OU
NODULARIDADE ANTES DOS 30 ANOS**

- Ultrassom bilateral, associado ou não à mamografia;
- Se os exames acima não forem conclusivos, a ressonância nuclear magnética da mama pode auxiliar.

**ESPESSAMENTO ASSIMÉTRICO OU
NODULARIDADE 30 ANOS OU ACIMA**

- Mamografia e ultrassom bilateral;
- Se os exames acima não forem conclusivos, a ressonância nuclear magnética da mama pode auxiliar.

**ALTERAÇÕES CUTÂNEAS SUSPEITAS
PARA CARCINOMA INFLAMATÓRIO,
PAGET OU OUTRAS MANIFESTAÇÕES
DE CÂNCER DE MAMA**

- Mamografia e ultrassom bilateral.

**DOR FOCAL/LOCALIZADA
ANTES DOS 30 ANOS**

- Ultrassom bilateral.

**DOR FOCAL/LOCALIZADA
30 ANOS OU ACIMA**

- Mamografia e ultrassom bilaterais.

NÓDULO AXILAR UNILATERAL

- Mamografia e ultrassom bilaterais.

**NÓDULO AXILAR BILATERAL SEM
DOENÇA SISTÊMICA CONHECIDA**

- Mamografia e ultrassom bilaterais.

3.6 DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

O adequado diagnóstico histológico do câncer de mama é essencial para o manejo clínico e cirúrgico das pacientes. Para materiais de biópsias por agulha, bem como biópsias cirúrgicas e ressecções, as informações clínico-radiológicas são essenciais na conclusão diagnóstica:

1. **Preenchimento da requisição médica e dados clínicos:**

o preenchimento completo, correto e sem rasuras da requisição do exame da paciente pelo médico solicitante é essencial para a garantia da sua identificação inequívoca, uma vez que existem desde homônimos até letras ilegíveis que podem favorecer a troca de amostras de pacientes ou extravios e atrasos na entrega dos resultados. Além disso, é de extrema importância que o patologista disponha, no momento da análise do material, de todas as informações e aparatos necessários para a realização do correto encaminhamento da paciente. Dados de histórico familiar e de exames prévios anatomopatológicos ou de radiografia são informações essenciais para o correto diagnóstico do câncer de mama. Por isso, faz-se necessário um melhoramento do meio de compartilhamento e de acesso às informações clínicas das pacientes, seja a partir de um sistema

de prontuários médicos integrado entre os serviços de saúde da cidade, seja a partir de uma plataforma específica para o tratamento do câncer de mama, que facilite o acesso ao resultado desses exames e às informações pertinentes ao histórico clínico da paciente. São considerados itens mínimos de preenchimento na requisição de exames:

- Nome da paciente (completo, sem abreviações);
- Data de nascimento;
- Gênero;
- Nome da mãe;
- Documento de identificação;
- Materiais para análise (devidamente identificados de acordo com os frascos/sacos);
- Exame solicitado;
- Hipótese diagnóstica;
- Histórico clínico;
- Data e hora da coleta;
- Nome do médico solicitante, número do CRM, carimbo e/ou assinatura.

2. **Identificação e acondicionamento correto dos espécimes:** é

fundamental que todos os frascos e sacos em que os materiais serão acondicionados para transporte estejam devidamente identificados e de acordo com a necessidade do material. Logo após a coleta, as amostras estão maleáveis e são facilmente manipuladas. No entanto, no decorrer do processo de fixação, o material perde elasticidade e torna-se rígido, dificultando a sua retirada

de recipientes com pouco espaço ou com boca estreita. Por isso, é recomendado que se utilize frascos largos, de acordo com o porte do material, ou embalagens (primária e secundária) plásticas impermeáveis e resistentes, dotadas de mecanismo que impeça o extravasamento do material. É essencial que amostras obtidas de diferentes locais anatômicos sejam acondicionadas em diferentes recipientes, cada qual contendo identificação no frasco (e nunca na tampa) com o nome completo da paciente, a designação do material obtido e o médico

responsável pelo procedimento. As informações contidas nos rótulos e nas etiquetas devem ser legíveis, compreensíveis e expressas em língua portuguesa. Escreve-se com tinta indelével, à prova d'água e sobre um fundo de cor contrastante, com dimensões proporcionais ao tamanho da embalagem.

Em biópsias, é recomendado que o laudo anatomopatológico de neoplasias da mama descreva a completa classificação e graduação - utilizando-se a graduação segundo Nottingham, bem como a avaliação



de potenciais fatores prognósticos, incluindo invasão vascular e infiltrado linfocitário no estroma tumoral. A presença de carcinoma *in situ* deve ser igualmente relatada. Quando identificadas, as microcalcificações associadas à neoplasia devem ser reportadas para adequada correlação com os exames de imagem.

Considerando-se a qualidade de preservação dos espécimes de biópsia, sugere-se o uso dessas amostras para a avaliação com o estudo imunoistoquímico complementar na avaliação de receptores hormonais (RE e RP) e C-erb e Ki67. A recomendação do Colégio Americano de Patologia para a avaliação dos receptores hormonais é a descrição do percentual de células tumorais positivas em relação ao total de células tumorais, bem como a descrição da intensidade da expressão nas mesmas.

Qualquer porcentagem acima de 1% para RE e RP nas células tumorais é considerada positiva. Casos com RE entre 1-10% são classificados como HER2-low. Os resultados de C-erb podem ser negativos 0 ou 1+, equívoco ou indeterminado 2+ ou positivo 3+. Casos com resultado 2+ devem ser submetidos a FISH para classificação definitiva. Quando C-erb for 1+ ou 2+ com imunofluorescência negativa, é classificado como HER2-low. O índice proliferativo Ki67 é descrito em

percentual de células neoplásicas positivas. *Hot spot*, quando existente, deve ser igualmente reportado.

Para a realização de exames complementares por imunoistoquímica, é necessário receber no laboratório a solicitação específica desse exame junto com a solicitação do exame anatomopatológico. Normalmente, esses exames de imunoistoquímica recebem prioridade de análise no laboratório. O fluxo do exame no estabelecimento deve acontecer sem intercorrências para que a paciente receba o tratamento com maior brevidade possível. O painel imunoistoquímico mínimo para definição de subtipo de câncer de mama é composto pelos anticorpos RE, RP, HER2 e Ki67, podendo ser utilizados anticorpos adicionais para diagnóstico, como a e-caderina no caso de tumores lobulares.

Recomendações para exame *in situ* hybridization (ISH) em caso de HER2 2+ estão descritas no Guideline ASCO/CAP 2018 (WOLFF et al., 2018). HER2 não deve ser testado em tecido ósseo. Em tumores triplo-negativos, a expressão de PD-L1 (*Programmed Cell Death Ligand-1*) deve ser testada no caso de indicação de tratamento imunoterápico. Há indicação para repetição de estudo imunoistoquímico já realizado em biópsias de mama quando:

- O resultado na biópsia for negativo;
- Não houver resposta esperada no tratamento;
- O carcinoma invasor for mínimo na biópsia;
- O tumor for morfológicamente heterogêneo;
- For negativo para receptor de estrogênio;
- HER2 for negativo;
- Em tumores triplo-negativos.

As ressecções mamárias parciais (nodulectomias, setorectomias e quadrantectomias), quando enviadas a exame anatomopatológico, demandam as mesmas informações já mencionadas. Adiciona-se a necessidade da correlação com imagens radiológicas em casos de mapeamento de microcalcificações, bem como nas ressecções pós-quimioterapia, marcadas por clips metálicos. O dado clínico da realização de quimioterapia neoadjuvante é essencial para a correta avaliação do espécime, já que o mapeamento do leito tumoral, conforme protocolos, realizado nessa etapa é fundamental para a correta avaliação de resposta.

Os laudos anatomopatológicos das ressecções cirúrgicas devem conter todas as informações já detalhadas acima. Além delas, devem constar os critérios de estadiamento, incluindo a medida da neoplasia, quando presente. Nesse documento, a avaliação de resposta à quimioterapia neoadjuvante deve ser descrita, com todos os critérios protocolares (*Residual Cancer Burden*, RCB. Disponível em: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>). O uso do sistema de calculadora do *MD Anderson Cancer Center* é estimulado pelo Colégio Americano de Patologia.

A avaliação histológica do linfonodo sentinela é realizada com protocolo próprio, que inclui 1 corte de H&E; na macroscopia, linfonodos são cortados em fatias de 2 mm. A informação clínica *designação do linfonodo sentinela* é essencial para a realização de tal protocolo.

Para diagnósticos anatomopatológicos de qualidade em câncer de mama, a interface entre as equipes clínica, cirúrgica, oncológica e radiológica é a arma fundamental. A avaliação dos materiais deve ser precisa, baseada em espécimes bem fixados e com laudos estruturados. Mais detalhes sobre o processo operacional utilizado pelos laboratórios de patologia podem ser encontrados no Anexo 1 e no Manual de Qualidade: Patologia em foco.

3.7 ESTADIAMENTO

Todos os pacientes com câncer de mama devem receber um estágio clínico da doença e, se houver avaliação apropriada, um estágio patológico da doença após a cirurgia. O uso rotineiro do estadiamento permite a identificação eficiente de opções de tratamento locais, auxilia na identificação de opções de tratamento sistêmico, permite a comparação de resultados em instituições e ensaios clínicos e fornece informações prognósticas basais.

A partir de 2018, o *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* implementou uma revisão da 8ª edição do seu manual (AMIN et al., 2017; KALLI et al., 2018), contendo alterações e adições importantes ao

sistema de estadiamento TNM (*Tumor, Node, Metastasis*) para o câncer de mama. Todos os centros de diagnóstico e tratamento devem se basear nessa edição do AJCC, registrando, em banco de dados, as informações de pacientes diagnosticadas com câncer de mama nos centros de saúde brasileiros.

O Instituto Nacional de Câncer (INCA), por meio do sistema de informatização de dados de Registros Hospitalares de Câncer (RHC), recebe dados de forma sistemática e contínua sobre pacientes atendidos em uma unidade hospitalar, com o objetivo de monitorar a assistência prestada a esses indivíduos (Registros Hospitalares de Câncer (RHC), [s.d.]).

DEFINIÇÃO DOS SUBTIPOS BIOLÓGICOS DO CÂNCER DE MAMA

1. Luminais (expressão de receptores hormonais);
2. Expressão do receptor HER2*;
3. Triplo-negativos (não expressam receptores hormonais e HER2).

**Definição atualmente em revisão pelas sociedades internacionais.*

3.8 TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA - ESCOLHA DO TRATAMENTO

O tratamento do câncer de mama inclui o tratamento da doença local com cirurgia, radioterapia ou ambas, e o tratamento sistêmico com quimioterapia, terapia endócrina, terapia biológica, terapias alvo ou combinações dessas. A necessidade e a seleção de várias terapias locais ou sistêmicas são baseadas em fatores prognósticos e preditivos. Esses fatores incluem características clínicas e patológicas do tumor primário, avaliação do comprometimento axilar,

status dos receptores de estrogênio e progesterona do tumor, status do HER2 do tumor, teste somático de múltiplos genes (quando indicado), presença ou ausência de doença metastática detectável, comorbidades da paciente, idade da paciente e status da menopausa. Em torno de 1% dos cânceres de mama ocorrem em homens, e esses devem ser tratados de forma semelhante à das mulheres na pós-menopausa, exceto que o uso de inibidores da aromatase (IA) é ineficaz sem a supressão concomitante da esteroidogênese testicular.

A preferência da(o) paciente é um componente importante no processo de tomada de decisão, principalmente em situações em que as taxas de sobrevida são equivalentes entre as opções de tratamento disponíveis.

O tratamento do câncer de mama envolve decisão de equipe multidisciplinar. A decisão terapêutica a partir da discussão dos casos por essa equipe é fundamental para a implementação das diretrizes e para a individualização do tratamento. A seguir, abordaremos as principais leis nacionais relacionados ao câncer de mama, a identificação da dificuldade em iniciar o tratamento e as principais diretrizes relacionadas ao tratamento cirúrgico do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e do carcinoma invasor. Finalizaremos com o seguimento das pacientes.



B) TRATAMENTO CIRÚRGICO

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS):

O principal objetivo do tratamento primário do carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é prevenir a progressão a carcinoma invasor. Estratégias de manejo incluem tratamento cirúrgico (mastectomia ou cirurgia conservadora), radioterapia e terapia adjuvante endócrina em casos de receptores hormonais positivos. Existem estudos em andamento para determinar se pode haver um subgrupo de CDIS de biologia favorável, no qual a cirurgia não é necessária. Até que a evidência definitiva sobre a segurança dessa abordagem não cirúrgica seja demonstrada, o tratamento continua sendo excisão cirúrgica para CDIS.

A escolha do tratamento cirúrgico local não afeta a sobrevida geral relacionada à doença. Sempre que possível, a cirurgia conservadora associada à radioterapia deve ser indicada. Se a indicação cirúrgica for de mastectomia (por exemplo, devido a um grande volume de microcalcificações), a biópsia de linfonodo sentinela (BLS) está indicada. O esvaziamento axilar (EA) não é recomendado. As margens cirúrgicas de no mínimo 2 mm são associadas a menores taxas de recidivas locais.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CARCINOMA DUCTAL INVASOR (CDI)

Para fins didáticos, iremos separar o tratamento cirúrgico do carcinoma ductal invasor ou infiltrante (CDI) em tratamento da mama e tratamento da axila.

i) Mama

Na ausência de contraindicações, a preferência do tratamento cirúrgico deve ser a cirurgia conservadora. Vários estudos comprovaram sua segurança, quando comparada com a cirurgia radical (mastectomia), assim como uma melhor qualidade de vida. As margens cirúrgicas são consideradas livres quando não houver tumor na margem (mesmo na presença de CDIS associado). Para melhor avaliação do patologista em relação às margens, recomenda-se que a peça cirúrgica deva ser orientada.

Pacientes com variante patogênica em genes de alta penetrância (*BRCA 1* e *2*) podem ser consideradas uma exceção a essa regra, devido ao alto risco futuro de novos tumores na mama preservada, bem como na mama contralateral. A cirurgia conservadora não é contraindicada nesse cenário, mas deve-se considerar o risco elevado de novos tumores/recidivas. Se houver variante patogênica no gene *TP53*, a radioterapia é contraindicada, sendo



a mastectomia a opção terapêutica. Considerar RT pós-mastectomia quando o risco de recidiva local for elevado.

Quando a opção for a mastectomia, as técnicas que preservam a pele e/ou o complexo areolomamilar devem ser estimuladas. A reconstrução mamária é um direito da paciente, sendo que a escolha da melhor técnica deve respeitar as características individuais (IMC, idade, tamanho e grau de ptose das mamas) e a preferência da equipe cirúrgica.

Os diferentes subtipos tumorais influenciam a escolha da ordem do tratamento. Quando há uma indicação formal de quimioterapia no momento do diagnóstico, geralmente a cirurgia é realizada após a neoadjuvância. Existe uma série de fatores que influenciam essa decisão, que geralmente é

baseada no risco de metástases a distância: quanto maior o risco, maior a indicação de tratamento sistêmico. Os subtipos HER2 superexpresso e triplo-negativo são aqueles com maior probabilidade de demandar quimioterapia neoadjuvante. Sempre que a imunohistoquímica evidenciar tratar-se desses subtipos, a discussão multidisciplinar torna-se obrigatória. Tumores não palpáveis, ao redor de 1 cm de diâmetro ou menores, normalmente são tratados com cirurgia primária, independentemente do subtipo. Em casos de axila clinicamente positiva (idealmente comprovada por punção ou biópsia), o tratamento neoadjuvante geralmente é indicado, com a intenção de preservação da axila em caso de ótima resposta. Os tumores luminais são submetidos à cirurgia primária, com exceção dos cânceres localmente avançado).

ii) Axila

Em casos de axila clinicamente negativa, a biópsia do linfonodo sentinela é a cirurgia indicada em todos os subtipos. A única exceção a essa regra é a presença de carcinoma inflamatório (cT4d). Não se deve rotineiramente realizar esvaziamento axilar quando em casos de 1-2 linfonodos sentinelas positivos. A equipe cirúrgica pode escolher o método de identificação mais adequado (azul patente ou radioisótopo Tc^{99m}). A utilização de ambos os métodos pode facilitar a identificação do linfonodo sentinela. Nos raros casos em que o linfonodo não é identificado, a recomendação das diretrizes é que seja realizada a dissecação axilar. A dissecação do terceiro nível de Berg é restrita àquelas pacientes com linfonodos positivos no segundo nível.

Em casos de axila clinicamente positiva, é recomendada a confirmação da metástase por meio de punção ou biópsia do linfonodo, devido à alta taxa de falsos positivos.

Em casos de axila fusionada (cN2), pode-se prescindir da punção. Alguns protocolos de pesquisa exigem a comprovação cito-histológica de metástase, portanto seria interessante punccionar todas as pacientes para evitar que se perca a oportunidade de incluí-las em algum protocolo futuro. Se a opção for por cirurgia primária (alguns casos de tumores luminiais em pacientes na pós-menopausa), a cirurgia realizada é a dissecação axilar. Em todos os outros cenários (tumores HER2 superexpressos, triplo-

negativos e tumores luminiais na pré-menopausa), a quimioterapia neoadjuvante é indicada. Em caso de resposta clínica e de imagem completa após a quimioterapia, pode-se optar pela biópsia do linfonodo sentinela, desde que se sigam alguns preceitos pré-estabelecidos que sabidamente diminuem a taxa de falsos negativos nessa condição. Se o linfonodo sentinela for positivo após quimioterapia neoadjuvante, deve-se realizar o esvaziamento axilar.

C) TRATAMENTO POR TERAPIA SISTÊMICA

DECISÃO SOBRE O ESQUEMA DE TRATAMENTO SISTÊMICO

Para pacientes com alto risco (BURSTEIN et al., 2021), deve-se dar preferência para os protocolos com uso de antraciclinas seguido de taxanos. Os esquemas contendo antraciclinas demonstraram ser pelo menos equivalentes ao esquema antigamente mais utilizado (CMF), considerando redução de risco de recorrência, redução de mortalidade por câncer de mama e mortalidade em geral em 10 anos. A adição de taxanos após o uso de antraciclinas reduz o risco de recorrência, mortalidade por câncer de mama e mortalidade geral em relação aos outros esquemas de tratamento. Os benefícios da adição de taxanos ao esquema com antraciclina independem de idade, estado linfonodal, grau, tamanho do tumor e expressão de receptores hormonais. Quanto à intensidade de dose, os

protocolos com maior intensidade de dose se mostraram mais eficazes em relação aos esquemas a cada 3 semanas. Em pacientes com indicação de quimioterapia adjuvante, mas risco relativamente baixo (no caso de tumores luminiais: ausência de comprometimento linfonodal ou 1-3 linfonodos comprometidos) ou com comprometimento da função cardíaca, quando a antraciclina pode ser um inconveniente, pode-se considerar o esquema TC (docetaxel e

ciclofosfamida) a cada 3 semanas por 4 ciclos. Tal esquema de tratamento não se mostrou inferior ao uso de antraciclina seguido de taxano em pacientes de baixo risco.

Em relação a mulheres >65 anos, se clinicamente bem e com indicação de quimioterapia adjuvante, deve-se usar os mesmos esquemas que em mulheres mais jovens. Em relação à obesidade, não limitar a dose, ou seja, utilizar a dose conforme o cálculo da superfície corporal da paciente.

Tabela 4 | Esquemas de tratamento neoadjuvante e adjuvante

PROTOCOLO	ESQUEMA DE TRATAMENTO
AC dose densa seguido de paclitaxel dose densa; Ciclos a cada 14 dias	Ciclofosfamida 600 mg/m ² D1 Doxorrubicina 60 mg/m ² D1 Filgrastima 300 mcg D2 ao D8/Pegfilgrastim 6 mg D2 Paclitaxel 175 mg/m ² D1 (não precisa de filgrastima na fase do paclitaxel em dose densa) (VAZ-LUIS et al., 2020)
AC dose densa seguido de paclitaxel semanal	Ciclofosfamida 600 mg /m ² D1 Doxorrubicina 60 mg/m ² D1 Filgrastima 300 mcg D2 ao D8/Pegfilgrastim 6 mg D2 Paclitaxel 80 mg /m ² D1 por 12 semanas consecutivas
AC a cada 21 dias seguido de paclitaxel semanal	Ciclofosfamida 600 mg/m ² D1 Doxorrubicina 60 mg/m ² D1 Paclitaxel 80 mg/m ² a cada 7 dias por 12 semanas consecutivas
AC a cada 21 dias seguido de paclitaxel a cada 21 dias	Ciclofosfamida 600 mg/m ² D1 Doxorrubicina 60 mg/m ² D1 Paclitaxel 175 mg/m ² a cada 21 dias
AC a cada 21 dias seguido de docetaxel a cada 21 dias	Ciclofosfamida 600 mg/m ² D1 Doxorrubicina 60 mg/m ² D1 Docetaxel 75 mg/m ² a cada 21 dias
TC	Docetaxel 75 mg/m ² D1 Ciclofosfamida 600 mg/m ² D1 Filgrastima 300 mcg D2ao D8/Pegfilgrastim 6 mg D2

TERAPIA NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO (GRADISHAR et al., 2022)

No caso de tumores HER2 positivos, seja receptor de hormônio (RH) positivo ou negativo, a indicação é a realização de quimioterapia com adição de trastuzumabe (GIANNI et al., 2014). Quando disponível, a adição de pertuzumabe aumenta as taxas de resposta patológica completa (pCR) de cerca de 30% para 45-66% (GIANNI et al., 2014; SCHNEEWEISS et al., 2013).

A pCR do câncer de mama à quimioterapia neoadjuvante é um preditor significativo de sobrevida global e sobrevida livre de doença, tendo valor preditivo distinto de acordo com subtipos intrínsecos. Pode-se defini-la como a ausência de câncer (invasivo ou *in situ*) na mama e na axila, identificando-se achados morfológicos no tecido

mamário consistentes com regressão da neoplasia, definindo-se um possível leito tumoral no anatomopatológico (SILVA et al., 2015).

Diferentes quimioterapias podem ser utilizadas junto com o trastuzumabe, desde esquemas sequenciais de antraciclina-taxano até esquemas de taxano-platina sem antraciclina (GIANNI et al., 2012; SCHNEEWEISS et al., 2013; VAN RAMSHORST et al., 2018). Quando realizado em neoadjuvância, o trastuzumabe (+/-pertuzumabe) é administrado junto com o taxano por 4-6 ciclos. Após o tratamento cirúrgico, o tratamento anti-HER2 deve ser retomado até se completar 52 semanas.

A utilização de biossimilares de trastuzumabe aprovados nacionalmente é adequada para todas as indicações. A utilização de formulação subcutânea (SC) do trastuzumabe também é adequada em todas as indicações, respeitando-se as doses específicas para essa apresentação.

Para tumores de mama maiores ou iguais a T2 ou com N+, a indicação geral é de considerar terapia neoadjuvante. A obtenção de uma pCR está associada a um melhor prognóstico de longo prazo e, atualmente, é utilizada para definir conduta adjuvante nos diferentes tipos moleculares de câncer de mama (CORTAZAR et al., 2014).



Tabela 5 | Regimes de tratamento neoadjuvante e adjuvante em câncer de mama HER2 positivo

Medicamento	Protocolo
Paclitaxel com trastuzumabe	Paclitaxel 80 mg/m ² E.V. por 12 semanas + Trastuzumabe 8 mg/kg E.V. no D1 e 6 mg/kg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas
AC a cada 21 dias + Paclitaxel semanal com Trastuzumabe (+/- Pertuzumabe)	Doxorrubicina 60 mg/m ² E.V. no D1 e Ciclofosfamida 600 mg/m ² E.V. no D1 por 4 ciclos a cada 21 dias, seguido de Paclitaxel 80 mg/m ² E.V. semanal por 12 semanas + Trastuzumabe 8 mg/kg E.V. no D1 do paclitaxel e após 6 mg/kg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas (+/- Pertuzumabe 840 mg E.V. no D1 do paclitaxel e após 420 mg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas)
AC dose densa cada 14 dias + Paclitaxel semanal com Trastuzumabe (+/- Pertuzumabe)	Doxorrubicina 60 mg/m ² E.V. no D1 e Ciclofosfamida 600 mg/m ² E.V. no D1, seguido de filgrastima 300 mcg S.C. ao dia por 7 dias (ou filgrastima peguilada 6 mg SC no D2) por 4 ciclos a cada 14 dias, seguido de Paclitaxel 80 mg/m ² E.V. semanal por 12 semanas + Trastuzumabe 8 mg/kg E.V. no D1 do paclitaxel e após 6 mg/kg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas (+/- Pertuzumabe 840 mg E.V. no D1 do paclitaxel e após 420 mg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas)
AC a cada 21 dias + Docetaxel a cada 21 dias com Trastuzumabe (+/- Pertuzumabe)	Doxorrubicina 60 mg/m ² E.V. no D1 e Ciclofosfamida 600 mg/m ² E.V. no D1 por 4 ciclos a cada 21 dias, seguido de Docetaxel 75-100 mg/m ² E.V. a cada 21 dias por 4 ciclos + Trastuzumabe 8 mg/kg E.V. no D1 do Docetaxel e após 6 mg/kg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas (+/- Pertuzumabe 840 mg E.V. no D1 do Docetaxel e após 420 mg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas)
TCH (+/- P) Docetaxel e Carboplatina por 6 ciclos a cada 21 dias com Trastuzumabe a cada 21 dias por 52 semanas (+/- Pertuzumabe a cada 21 dias por 52 semanas)	Docetaxel 75 mg/m ² E.V. e Carboplatina AUC 6 E.V. a cada 21 dias por 6 ciclos com Trastuzumabe 8 mg/kg E.V. iniciando no D1 da quimioterapia, seguido de Trastuzumabe 6 mg/kg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas (+/- Pertuzumabe 840 mg E.V. no D1 do paclitaxel e após 420 mg E.V. a cada 21 dias por 52 semanas)
Paclitaxel e Carboplatina por 9 ciclos a cada 21 dias com Trastuzumabe e Pertuzumabe Neoadjuvante	Paclitaxel 80 mg/m ² E.V. no D1 e D8 a cada 21 dias com Carboplatina AUC 6 no D1 ou AUC 3 no D1 e D8 a cada 21 dias + Trastuzumabe 8 mg/kg E.V. no D1 seguido de 6 mg/kg E.V. a cada 21 dias e Pertuzumabe 840 mg E.V. no D1 seguido de 420 mg E.V. a cada 21 dias por 9 ciclos pré-operatórios. Após a cirurgia completar 1 ano de Trastuzumabe (+/- Pertuzumabe).

TERAPIA ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO (GRADISHAR et al., 2022)

O uso de quimioterapia com trastuzumabe adjuvante (esse último com duração de 52 semanas) é recomendado para todas as pacientes com tumores maiores que 1,0 cm (T1c) ou com N+, visto importante ganho de sobrevida global. Esse deve ser considerado o tratamento padrão ouro para tais pacientes (CAMERON et al., 2017; PEREZ et al., 2014). Nas situações em que houver disponibilidade, o uso de pertuzumabe com trastuzumabe por 1 ano, especificamente em pacientes com linfonodos positivos (N+), aumenta modestamente a sobrevida livre de progressão (PICCART et al., 2021). Não há estudos randomizados para uso de trastuzumabe adjuvante em mulheres com tumores até 1,0 cm (T1a/b), mas visto que taxas de recidivas podem chegar a mais de 20% para tumores HER2 positivos mesmo subcentimétricos, a recomendação atual é de considerar, quando disponível, tratamento para pacientes com esses tumores, especialmente aqueles entre 0,6 e 1,0 cm (CURIGLIANO et al., 2009; GONZALEZ-ANGULO et al., 2009).

Os esquemas de quimioterapia recomendados na adjuvância de tumores HER2 positivos são similares àqueles utilizados na neoadjuvância. Para tumores de até 2,0 cm e

linfonodos negativos (N-), a redução da intensidade da quimioterapia com uso isolado de paclitaxel semanal por 12 semanas e trastuzumabe por 1 ano pode ser considerada como alternativa com boa eficácia (TOLANEY et al., 2019).

Para pacientes que realizaram neoadjuvância com trastuzumabe (+/- pertuzumabe) e não obtiveram pCR, deve ser considerado preferencialmente, quando disponível, o uso adjuvante de T-DM1 por 14 ciclos, visto que estudo recente demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão para esse tipo de paciente (VON MINCKWITZ et al., 2019). Quando o T-DM1 não estiver disponível, deve-se completar as 52 semanas com trastuzumabe (+/- pertuzumabe).

A redução do tempo de duração do trastuzumabe para menos de 1 ano atualmente não deve ser recomendada como rotina, haja vista a maioria dos estudos de não inferioridade de durações menores terem sido negativos (CONTE et al., 2018; EARL et al., 2019; JOENSUU et al., 2018; MAVROUDIS et al., 2015; PIVOT et al., 2013).

Mulheres com tumores HER2 positivo e RH positivo devem receber hormonioterapia adjuvante de acordo com as orientações de tumores luminais.

A queda de fração de ejeção com uso de trastuzumabe pode variar entre 3-27% e, por essa razão, recomenda-se a monitorização de fração de ejeção cardíaca por ecocardiograma com doppler ou MUGA antes, durante (a cada 3 meses) e após o término do uso de trastuzumabe (+/- pertuzumabe) adjuvante (BOUWER et al., 2020). A administração concomitante de antraciclinas com trastuzumabe (+/- pertuzumabe) deve ser evitada devido ao potencial de aumento de cardiotoxicidade.

A utilização de biossimilares de trastuzumabe aprovados nacionalmente é adequada para todas as indicações. A utilização de formulação SC do trastuzumabe também é adequada em todas as indicações, respeitando-se as doses específicas para essa apresentação.

TERAPIA NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA COM RECEPTORES HORMONAIIS POSITIVOS, HER2 NEGATIVO

A quimioterapia neoadjuvante tem como objetivo a redução tumoral com melhora no desfecho cirúrgico e na avaliação de resposta tumoral ao tratamento sistêmico. O tratamento neoadjuvante pode ser proposto para a diminuição da lesão de pacientes com tumores de mama HER2 negativo, receptores hormonais positivos, a fim de proporcionar uma cirurgia conservadora. Vários estudos demonstraram que o uso de quimioterapia tanto no cenário neoadjuvante como no adjuvante apresenta benefícios semelhantes em aumento de sobrevida.

Tal tratamento pode ser proposto em pacientes com estágio clínico II ou III. Cabe salientar que as pacientes com



tumores HER2 negativo e receptores hormonais positivos são menos propensas a atingir uma pCR que os outros subtipos histológicos (tumores triplo-negativos e HER2 positivo). Nas pacientes que atingem pCR, observa-se um aumento em sobrevida, apesar de a pCR ser atingida em apenas 2-10% das pacientes.

O esquema quimioterápico preferencial consiste no uso de antraciclinas seguido de taxanos, ambos a cada duas semanas. Pode-se considerar, em pacientes não elegíveis para o uso de antraciclina, o uso de docetaxel associado a ciclofosfamida, apesar de não existirem muitos estudos avaliando tal protocolo no cenário neoadjuvante.

Uma outra opção de tratamento neoadjuvante é oferecer hormonioterapia a pacientes com tumores localmente avançados e, principalmente, em pacientes pós-menopáusicas, idosas e que não apresentem condições para um tratamento quimioterápico. Nesse cenário, é preferencialmente indicado o uso de IA. Em pacientes intolerantes a tal medicação, o tamoxifeno pode ser considerado. As pacientes mais responsivas são as com tumores com alta expressão de receptores hormonais (>50%) e baixo índice de proliferação, ou seja, Ki67 <15%. Se a opção for a hormonioterapia neoadjuvante, pode-se considerar

o tratamento por 4 a 6 meses. Se a resposta clínica for favorável, considerar em casos selecionados até 12 meses de tratamento.

TERAPIA ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA COM RECEPTORES HORMONAIS POSITIVOS, HER2 NEGATIVO

Para pacientes com tumores com RH positivos e HER2 negativo, a principal abordagem de tratamento sistêmico é a hormonioterapia. Entretanto, alguns pacientes beneficiam-se de quimioterapia adjuvante. Em uma metanálise publicada em 2012 (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG) et al., 2012), com a avaliação de mais de 100 mil mulheres, a quimioterapia adjuvante, independentemente do esquema utilizado, reduziu em um terço a recidiva de doença e em 20-25% a mortalidade por câncer de mama. Em todas as comparações com esquemas de tratamento adjuvante, a mortalidade foi reduzida por volta de 36%, com ganhos mais expressivos com os esquemas mais modernos de quimioterapia.

A maioria dos tumores luminiais entre 0,5 e 1 cm não necessitam de quimioterapia adjuvante, na ausência de comprometimento linfonodal. Os tumores mais avançados vão demandar quimioterapia complementar. No entanto, a maioria dos casos fica entre esses dois extremos, sendo necessária uma avaliação mais cautelosa a partir

do perfil genômico tumoral e de calculadoras de risco como *PREDICT Breast and Cancer Math.net*.

Dentre os testes genômicos disponíveis, o *Oncotype DX* (Recurrence Score® - RS) e o *MammaPrint* (National Comprehensive Cancer Network) (GRADISHAR et al., 2022) são ferramentas validadas para estimar o benefício da adição de quimioterapia e a redução de risco. O teste deve ser usado nos cenários em que o benefício da adição de quimioterapia adjuvante em tumores luminais não esteja bem definido. Usualmente, indica-se o uso de avaliação genômica em tumores luminais conforme o fluxograma a seguir (Figuras 1 e 2).

O RS é usado para prever o risco de recorrência do câncer de mama a distância e se a quimioterapia poderia ajudar a reduzir o risco, sendo validado como uma ferramenta prognóstica e preditiva, identificando pacientes com tumores luminais e prognóstico

favorável e cujo benefício absoluto da quimioterapia é muito baixo. Pacientes com tumores luminais e linfonodo negativo vão apresentar benefício da quimioterapia se o RS for ≥ 26 . Em contraste, se o RS for ≤ 25 em mulheres com mais de 50 anos, não há benefício na adição de quimioterapia à hormonioterapia adjuvante.

Considerações especiais devem ser feitas em pacientes pré-menopáusicas com menos de 50 anos. A saber, pacientes com RS intermediário entre 16-25 e pré-menopáusicas, principalmente as com risco intermediário-alto (21-25) ou com fatores de risco clínico alto: tumores grau 1 maiores que 3 cm, grau 2 maiores que 2 cm e grau 3 maiores que 1 cm. Pacientes com linfonodo positivo apenas têm risco baixo se apresentarem grau 1 e os tumores forem menores que 2 cm.

Nesse subgrupo de pacientes, o estudo mostrou um benefício discreto na adição de quimioterapia associada à hormonioterapia, com índice de recorrência de doença discretamente menor em pacientes que fizeram quimioterapia, principalmente nas pacientes com RS entre 21-25. O benefício não foi observado nas mulheres com mais de 50 anos. Existe dúvida se o benefício é realmente secundário à quimioterapia ou à supressão ovariana induzida pela quimioterapia nesse subgrupo.



Figura 1 | Pacientes pós-menopáusicas T1 a T3, pNO - pN+ (GRADISHAR et al., 2022)

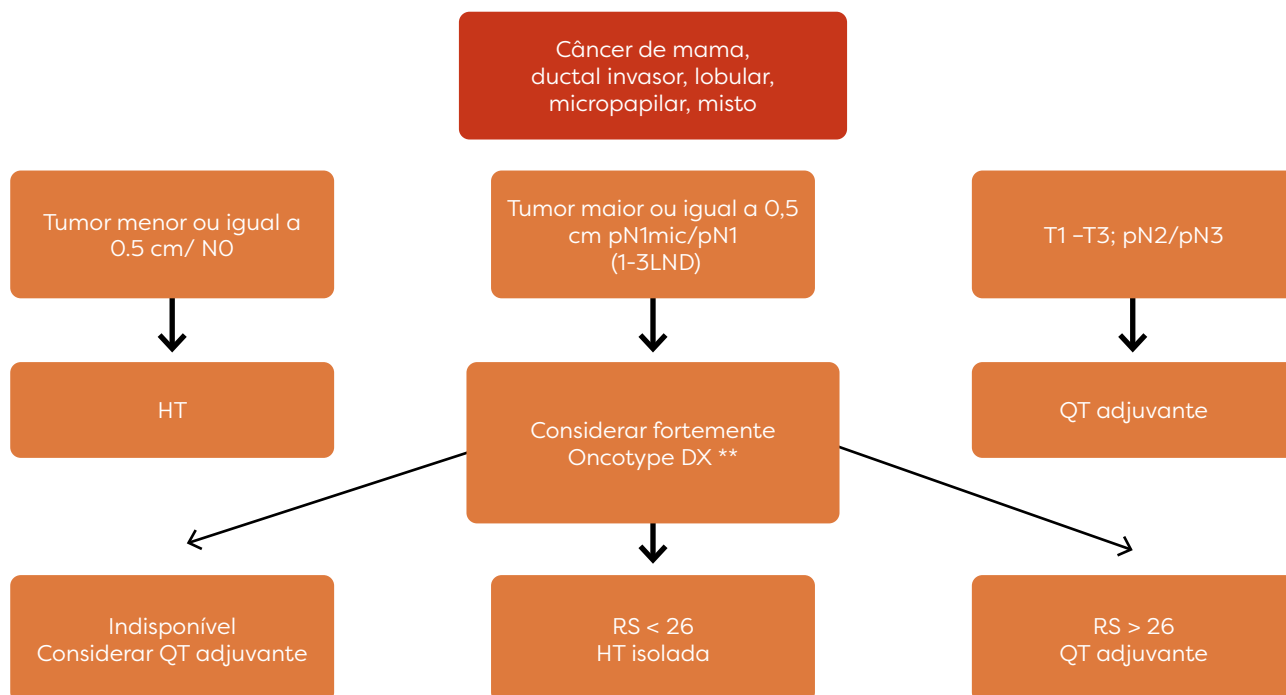
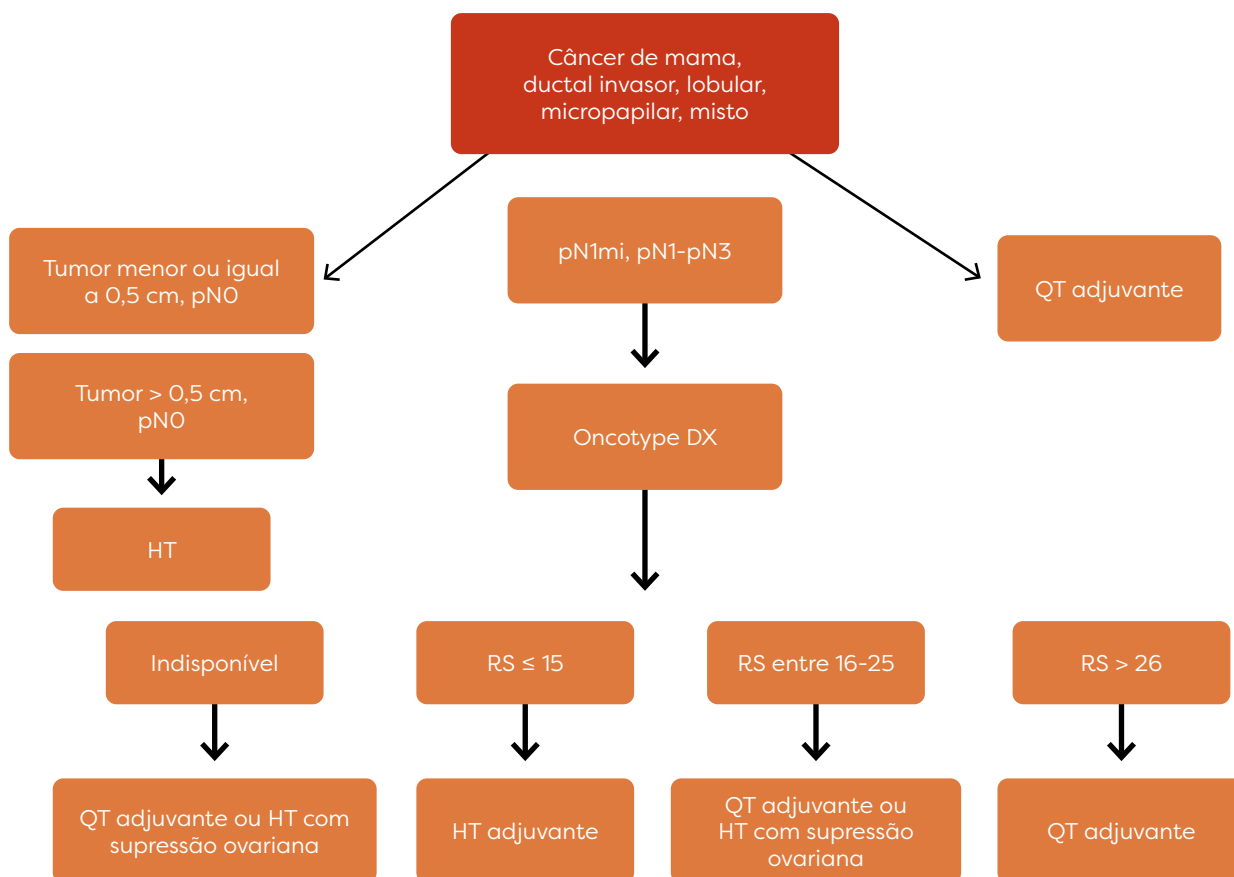


Figura 2 | Pacientes pré-menopáusicas T1 a T3, pNO (GRADISHAR et al., 2022)



TERAPIA NEOADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO

A quimioterapia neoadjuvante (NACT) é a abordagem preferível em pacientes com câncer de mama localmente avançado com tumor primário T2 ou maior, linfonodo positivo (N+), ou para aquelas que não são candidatas ou são improváveis de ter um bom resultado cosmético com a conservação da mama. Para pacientes recebendo NACT, a resposta patológica completa está associada à melhora na sobrevida livre de doença (DFS) (LIEDTKE et al., 2008; VON MINCKWITZ et al., 2012). Em acréscimo, a NACT pode identificar pacientes que necessitem de terapia adjuvante adicional na presença de doença residual.

Os regimes de quimioterapia baseados em antraciclinas, taxanos e alquilantes permanecem como os regimes padrão para o tratamento do TNBC (HUGH et al., 2009; MARTÍN et al., 2010). O regime mais utilizado consiste no esquema dose densa de doxorrubicina em combinação com ciclofosfamida seguido de paclitaxel semanal. Regimes sem antraciclinas podem ser utilizados em pacientes com contraindicação ao uso de antracíclicos. Ex.: docetaxel associado à ciclofosfamida (TC).

A carboplatina associada ao esquema de quimioterapia neoadjuvante

pode aumentar as taxas de resposta patológica completa, porém seu papel é considerado controverso, visto que, até o momento, não foi demonstrado o ganho em termos de sobrevida global (OS) (LOIBL et al., 2018; SIKOV et al., 2015; VON MINCKWITZ et al., 2014).

A adição de imunoterapia com pembrolizumabe ao regime de tratamento neoadjuvante no TNBC é indicada para tumores em estágios II e III (SCHMID et al., 2020).

TERAPIA ADJUVANTE DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO- NEGATIVO

Em pacientes com doença estágio I, o tratamento adjuvante e não neoadjuvante é apropriado, usando regimes padrão como AC-T ou TC. Em pacientes com tumor >0,5 cm, TC é o regime mais recomendado por painel de especialistas (BURSTEIN et al., 2021). Em pacientes com tumor pT1c (1,1-2,0 cm), tanto o regime AC-T quanto o regime TC podem ser utilizados. Em pacientes com tumores ≤0,5cm, devido ao prognóstico bastante favorável, a quimioterapia adjuvante não é oferecida de rotina, devendo o seu uso ser discutido caso a caso.

Para pacientes com TNBC EC II ou III que não receberam tratamento neoadjuvante previamente, os regimes padrão de quimioterapia à base de antraciclinas e/ou taxanos permanecem recomendados.



Para pacientes submetidos à terapia neoadjuvante que permaneceram com doença residual, é recomendado o uso de capecitabina adjuvante por 8 ciclos, devido ao benefício em sobrevida global (MASUDA et al., 2017).

Para pacientes com mutação de BRCA1 ou BRCA2 que ficaram com doença residual após quimioterapia neoadjuvante, recomenda-se o uso de olaparibe por 1 ano, de acordo com resultados do estudo Olympica (TUTT et al., 2021).

A) HORMONIOTERAPIA ADJUVANTE

Os tumores de mama positivos para receptores hormonais (RH +) e negativos para expressão de HER2 representam um espectro amplo de neoplasias com diferentes comportamentos. Características histológicas, imunoistoquímicas e

genômicas, além do estadiamento, influenciam o prognóstico da doença e são determinantes para a definição de tratamento. O subtipo intrínseco Luminal A é composto por tumores com alta expressão de receptores hormonais, Ki67 baixo e grau histológico baixo, enquanto o designado como Luminal B pode apresentar baixa expressão de receptores de estrogênio, expressão baixa ou ausente de receptores de progesterona, Ki67 alto e alto grau tumoral. Normalmente, essas características têm correlação com os valores em testes genômicos como o *Oncotype*, sendo os valores, em geral, mais elevados nos tumores Luminal B. No entanto, essa classificação não é perfeita, e muitos tumores se enquadram em uma faixa intermediária de difícil classificação como Luminal A ou B.

A hormonioterapia (HT) adjuvante deve ser oferecida a todas as pacientes com câncer de mama inicial, independentemente do subtipo intrínseco ou de marcadores de risco molecular. O benefício desse tratamento é previsto para pacientes com tumores subtipo Luminal A ou B, de baixo ou alto risco. Entretanto, uma expressão baixa de RH está associada a um menor benefício em termos de sobrevida com o tratamento hormonal. Todas as pacientes previamente tratadas com cirurgia para câncer de mama inicial com RH+ devem ser tratadas pelo menos com 5 anos de tamoxifeno, na ausência de contraindicações. As medicações da classe dos IA, como o anastrozol ou o letrozol, parecem ser superiores em termos de aumento de sobrevida livre de doença em comparação ao tamoxifeno:

- **Pré-menopausa:** as medicações da classe dos IA não devem ser usadas em pacientes que ainda não passaram pela menopausa na ausência de supressão ovariana, por elas poderem estimular a produção de estrogênio.
- **Pós-menopausa:** Para as pacientes na pós-menopausa, recomenda-se o uso de um IA por 5 anos, embora o tamoxifeno também seja uma alternativa aceitável. Pacientes que já usaram tamoxifeno por 2-3 anos podem passar para um IA com provável benefício adicional.

A extensão da HT adjuvante além de 5 anos confere um benefício adicional menor, mas pode ser considerada em pacientes de maior risco. Pacientes na pré-menopausa que usaram tamoxifeno por 5 anos são candidatas a estender o tratamento por mais 5 anos, especialmente se a doença inicial tinha risco mais elevado pelo estadiamento ou pelas características biológicas da neoplasia. Após 5 anos de IA, o benefício de estender-se o uso por 5 anos pode ser considerado modesto, e os riscos para a saúde óssea das pacientes é significativo. Para pacientes consideradas de alto risco, o uso de IA por um total de 7 anos pode ser uma alternativa eficaz ao uso por 10 anos, com uma significativa redução do risco de eventos ósseos.

Frequentemente, o uso de um IA pode causar sintomas adversos cognitivos, vasomotores ou articulares que prejudiquem a qualidade de vida e coloquem em risco a adesão ao tratamento. Nessas circunstâncias, a troca por outra droga da mesma classe ou por tamoxifeno são opções em pacientes que ainda não completaram 5 anos de tratamento. Os riscos e os efeitos adversos da HT na qualidade de vida das pacientes devem ser sempre levados em consideração e pesados juntamente com os benefícios previstos, quando se decide pela continuidade ou não do tratamento.

Finalmente, a supressão ovariana com um análogo de GnRH, como a goserrelina, associado a um IA é uma opção eficaz para pacientes na pré-menopausa de alto risco. Essa alternativa deve ser considerada especialmente em pacientes com estágio clínico III, doença de alto grau e Ki67 elevado, alto risco genético ou idade <40 anos. Os efeitos adversos dessa combinação são significativos e tendem a ser mais severos que as outras modalidades de tratamentos, mesmo em comparação às pacientes na pós-menopausa em uso de IA. Além disso, os prejuízos para a saúde óssea das pacientes podem ser duradouros. Dessa forma, deve-se sempre levar esses fatores em consideração, quando se cogita tal terapia.

Para pacientes com doença luminal de alto risco (≥ 4 linfonodos positivos ou 1-3 linfonodos positivos com um ou mais dos seguintes: grau 3, tumor ≥ 5 cm, ou Ki-67 $\geq 20\%$), recomenda-se abemaciclibe adjuvante por 2 anos, em combinação com hormonioterapia (JOHNSTON et al., 2020).

B) TRATAMENTO POR RADIOTERAPIA

A radioterapia tem um papel fundamental no tratamento locorregional do câncer de mama. Apresenta incremento nas taxas de controle local e de sobrevida, desde os estudos que proporcionaram o tratamento cirúrgico conservador nos

estágios iniciais, assim como a melhora no controle da doença avançada locorregional e metastática. Abaixo, será apresentada a radioterapia no tratamento conservador da mama, após a mastectomia radical e após terapia sistêmica pré-operatória.

RADIOTERAPIA NO TRATAMENTO CONSERVADOR DA MAMA

- **pTis**
- **pT1-T2 pNO /pN+**

Recomenda-se que as pacientes submetidas a tratamento conservador da mama devido a um carcinoma *in situ* ou invasor apresentem indicação de radioterapia adjuvante sobre a glândula mamária operada. Racional: a radioterapia aumenta o controle local após a setorectomia (EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP) et al., 2014).

TÉCNICA

As técnicas de tratamento evoluíram consideravelmente nas últimas duas décadas. No tratamento da mama, considera-se a radioterapia conformada tridimensional como a adequada, podendo também utilizar-se de recursos mais sofisticados em casos específicos. O volume de irradiação deve contemplar toda a glândula mamária, preferencialmente através de campos tangentes. O tratamento poderá ser realizado

com as doses convencionais de 180 a 200 cGy/dia e com esquemas terapêuticos hipo-fracionados, os quais devem ser estimulados para facilitar a logística, promovendo comodidade à paciente e reduzindo custos em casos selecionados (MURRAY BRUNT et al., 2020; YARNOLD et al., 2005).

RADIOTERAPIA APÓS MASTECTOMIA

A radioterapia adjuvante no tratamento da doença locorregional avançada apresenta as seguintes indicações:

- pT1-2 pN+
- pT3-4 pN0
- pN+

CONSIDERAÇÕES GERAIS (EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP) et al., 2014)

- 1-3 LN+ → RDT parede torácica +/- supraclavicular
 - Drenagem supraclavicular e nível 3 poderão ser incluídos no plano de irradiação, conforme critérios de risco *Poortmans*.
- ≥ 4 LN+ → RDT parede torácica + supraclavicular
- LN- e tu > 5cm ou margens + → Considerar radioterapia da parede torácica.
 - Drenagem supraclavicular e nível 3 poderão ser incluídos no plano de irradiação, conforme critérios de risco *Poortmans*.
 - LN- e tu ≤ 5cm e margens <1mm → RDT parede torácica
 - LN- e tu ≤ 5cm e margens ≥ 1mm → sem RDT

TÉCNICA

Assim como no tratamento conservador da mama, a radioterapia conformada tridimensional é adequada à irradiação da parede torácica e dos linfonodos locorregionais, podendo também utilizar-se de recursos técnicos mais sofisticados em casos específicos. O tratamento poderá ser realizado com as doses convencionais de 180

a 200 cGy/dia e com esquemas terapêuticos hipo-fracionados, os quais devem ser estimulados para facilitar a logística, promovendo comodidade à paciente e reduzindo custos, em casos selecionados. Deve-se considerar também as *constraints* limites para o plexo braquial, se for utilizado o tratamento hipo-fracionado (MURRAY BRUNT et al., 2020; START TRIALISTS' GROUP et al., 2008).

RADIOTERAPIA APÓS TERAPIA SISTÊMICA NEOADJUVANTE (LIU et al., 2016; WANG et al., 2011)

Recomenda-se que:

- Pacientes que apresentem qualquer grau de doença nodal macroscópica residual após quimioterapia neoadjuvante recebam indicação de radioterapia adjuvante, com base em evidências retrospectivas que sugerem uma maior taxa de recorrência em tais pacientes;
- Pacientes com doença residual da mama também recebam radioterapia após a mastectomia, embora a omissão do tratamento em tais pacientes seja mais discutível que para pacientes com doença nodal residual;
- Na ausência de dados prospectivos para orientar a abordagem para pacientes com resposta completa ao tratamento neoadjuvante, indica-se tratamento para as pacientes que apresentavam doença em estágio III, independentemente da resposta;
- Para pacientes com doença em estágio II, considera-se os fatores de risco pré-tratamento, bem como a resposta da pessoa à terapia neoadjuvante, para definir mais adequadamente a possível omissão do tratamento para aquelas pacientes que têm uma resposta completa.



3.9 CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO

A) HER2-POSITIVO

O objetivo do tratamento do câncer de mama metastático é essencialmente paliativo. Deve-se pesar eficácia terapêutica, toxicidade, qualidade de vida e preferências pessoais da paciente para a tomada de decisão terapêutica.

O tratamento preferencial do câncer de mama HER2 positivo metastático em primeira linha é a combinação de taxano por 6 a 8 ciclos com duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe, visto expressivo ganho de sobrevida global com esse regime, com uma diferença absoluta de mais de 15 meses em comparação ao braço controle com trastuzumabe (GRADISHAR et al., 2022; SWAIN et al., 2015). Essa combinação também proporciona um tempo mais longo para progressão, bem como maiores taxas de resposta (SWAIN et al., 2015). Para mulheres com HER2 positivo e RH positivo, o uso de hormonioterapia após o término do taxano deve ser utilizado (RIMAWI et al., 2018). O uso apenas de hormonioterapia com duplo bloqueio é uma alternativa para

mulheres que eventualmente têm maior risco para uso de quimioterapia. Após a progressão em primeira linha, o bloqueio continuado da via HER2 tem se mostrado eficaz. O uso de trastuzumabe-deruxtecan mostrou-se superior a T-DM1 e deve ser o padrão na segunda linha (CORTÉS et al., 2022). O uso de T-DM1 demonstrou ganho de sobrevida global nessa indicação e deve ser considerado sempre que disponível (DIÉRAS et al., 2017). T-DM1 também tem eficácia em linhas mais tardias, quando não usado em segunda linha, e pode ser considerado nesse cenário (KROP et al., 2014, 2017).

Em progressões sucessivas deve-se, sempre que possível, manter o bloqueio da via HER2, mas não há um regime único recomendado neste momento. As opções incluem combinação de trastuzumabe com outros quimioterápicos além de taxanos, combinação de lapatinibe com capecitabina, T-DM1 quando não utilizado em segunda linha ou estudos clínicos.

A utilização de biossimilares de trastuzumabe aprovados nacionalmente é adequada para todas as indicações. A utilização de formulação SC do trastuzumabe também é adequada em todas as indicações, respeitando-se as doses específicas para essa apresentação.

Tabela 6 | Regimes de tratamento para câncer de mama HER2 positivo metastático

Cenário	Indicação	Regime Terapêutico
Primeira linha	Preferencial	Trastuzumabe + Pertuzumabe + Taxano (Docetaxel ou Paclitaxel)
Segunda Linha	Preferencial	T-DXd
Terceira Linha	Sem Preferência	T-DM1 Trastuzumabe + Capecitabina Trastuzumabe + Vinorelbina (V.O. ou E.V.) Trastuzumabe + Taxano (diferente do usado em 1ª linha) Lapatinibe + Capecitabina T-DM1 (caso não tenha sido usado em 2ª linha) Estudo Clínico

B) RECEPTORES HORMONAIIS POSITIVOS, HER2 NEGATIVO

A abordagem inicial em pacientes com neoplasia de mama metastática e receptores hormonais positivos é a terapia endócrina. Tendo em vista que a doença metastática não apresenta potencial curativo, deve-se tentar controle de doenças e dos sintomas com toxicidade aceitável.

Para as pacientes com doença metastática, deve-se considerar a biópsia da nova lesão, visto que aproximadamente 15% dos tumores podem modificar a expressão de receptores hormonais e de HER2, sendo discordantes do tumor primário. Nesse momento, realiza-se também a testagem da presença de mutação em Pi3Ka, vislumbrando um planejamento de tratamento futuro.

Como a hormonioterapia isolada ou em combinação com drogas-alvo é geralmente menos tóxica que a quimioterapia, essa opção fica reservada para pacientes que não respondem a duas ou mais linhas de tratamento hormonal ou que se apresentam com crise visceral, quando torna-se necessária uma resposta mais rápida ao tratamento.

Para as pacientes que recidivam pelo menos 12 meses após o término da adjuvância, ou que se apresentam com doença metastática de novo, a primeira linha de tratamento recomendada é a combinação de hormonioterapia com inibidores de ciclina. Dentre as três opções disponíveis, palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe apresentam resultados semelhantes em sobrevida livre de progressão, mas com perfis de toxicidade diferentes:

- **Palbociclibe:** neutropenia, fadiga, astenia, náusea e alopecia;
- **Ribociclibe:** neutropenia, leucopenia e disfunção de provas hepáticas;
- **Abemaciclibe:** dentre as opções, menor taxa de neutropenia, fadiga e diarreia.

Quando houver presença de metástases cerebrais, evento raro nas primeiras linhas de tratamento, o abemaciclibe deve ser preferido, pois já foi avaliado nesse cenário.

Enquanto a maioria dos estudos avaliou a combinação de inibidores de ciclinas em mulheres pós-menopáusicas, o estudo MONALESSA-7 avaliou o uso de inibidores de ciclinas associado a tamoxifeno ou IA com bloqueio ovariano nessa população de mulheres, demonstrando aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, sendo a combinação de hormonioterapia com inibidores de ciclinas a primeira opção tanto em pacientes pré como pós-menopáusicas. Em relação à escolha dos IAs (letrozol, anastrozol e exemestano), não existe evidência de superioridade. O anastrozol não deve ser usado em pacientes com IMC > 30 – usar preferencialmente letrozol. Essa combinação é aprovada tanto para primeira como para segunda linha de tratamento.

Nas pacientes pós-menopáusicas que progrediram durante a adjuvância com IA, considerar a troca da terapia

hormonal para fulvestranto. Em hormonioterapia isolada com IA, as evidências mostram que o fulvestranto em monoterapia é superior ao uso de IA isolado.

Dadas as evidências atuais, tenta-se poupar o fulvestranto para a segunda linha de tratamento nas pacientes que apresentam mutação de PI3Ka. Com base no estudo SOLAR 1, a combinação de alpelisibe com fulvestranto é a melhor opção de tratamento para as pacientes que progridem a combinação de terapia endócrina com inibidores de ciclinas CDK 4/6. Dentre os eventos adversos esperados com o uso de alpelisibe, os que devem ser monitorados com cuidado são hiperglicemia, *rash* cutâneo e diarreia.

As linhas subseqüentes de tratamento devem ser avaliadas individualmente. O uso de everolimo associado a exemestano também pode ser considerado após a progressão a primeira linha de tratamento.

Após a progressão das primeiras duas ou três linhas hormonais, a quimioterapia deve ser considerada. A decisão deve ser individualizada, escolhendo-se o perfil de toxicidade preferível e aceitável para cada paciente. Deve-se considerar o esquema utilizado anteriormente no cenário neoadjuvante ou adjuvante para posterior decisão do esquema de tratamento proposto. Deve-se dar preferência à monoterapia, mas, em

alguns casos com grande volume de doença e necessidade de rápida resposta ao tratamento, considera-se o uso de combinação. Dentre as combinações de quimioterapia, preferir combinações com taxanos. As taxas de resposta de docetaxel com capecitabina e paclitaxel com

gemcitabina são semelhantes, devendo-se levar em conta o perfil de toxicidade mais favorável para cada paciente. Nas pacientes com metástases ósseas, associa-se ácido zoledrônico, pamidronato ou denosumabe com vistas a reduzir os eventos ósseos e a dor.

Tabela 7 | Esquemas de tratamento de primeira e segunda linha

PRIMEIRA LINHA	SEGUNDA LINHA
Palbociclibe 125 mg VO D1-D21 a cada 28 dias + IA	Inibidores de ciclinas + IA ou fulvestranto 500 mg IM a cada 28 dias
Ribociclibe 600 mg D1-D21 + IA a cada 28 dias	Alpelisibe 300 mg VO/dia + Fulvestranto 500 mg IM a cada 28 dias
Abemaciclibe 150 mg VO diário + IA	Everolimo 10 mg VO + exemestano 25mg VO /dia
IA	Fulvestranto 500 mg IM a cada 28 dias
Tamoxifeno 20 mg/dia	IA
Exemestano 25 mg/dia	Exemestano
Fulvestranto 500 mg IM a cada 28 dias	Tamoxifeno
Ácido zoledrônico 4 mg EV a cada 3 meses	
Pamidronato 90 mg EV a cada 28 dias	
Denosumabe 120 mg EV a cada 28 dias	
QUIMIOTERAPIA	
MONOTERAPIA	COMBINAÇÃO
Doxorrubicina 60 mg/m ² a cada 21 dias	Doxorrubicina 60 mg/m ² e ciclofosfamida 600 mg/m ² a cada 21 dias
Doxorrubicina lipossomal 50 mg/m ² a cada 28 dias	Gemcitabina 1000 mg/m ² D1, D8, D15 e paclitaxel 175 mg/m ² a cada 21 dias
Paclitaxel 80 mg/m ² D1/D8/D15 a cada 28 dias ou 175 mg/m ² a cada 21 dias	Docetaxel 75 mg/m ² D1 e capecitabina 950 mg/m ² D1-D14 a cada 21 dias
Docetaxel 75 mg/m ² a cada 21 dias	Ciclofosfamida 100 mg/m ² VO D1 -D14, metotrexato 40 mg/m ² D1 e D8, fluorouracil 600 mg/m ² D1 e D8
Capecitabina 2000 mg/m ² D1-D14 a cada 21 dias	Gemcitabina 1000 mg/m ² D1 e D8, carboplatina AUC 2 D1 e D8 a cada 21 dias
Gemcitabina 1250 mg/m ² D1, D8 e D15 a cada 21 dias	
Vinorelbina 25 mg/m ² semanal	
Eribulina 1,4 mg/m ² D1 e D8 a cada 21 dias	
Ciclofosfamida 50 mg VO D1-D21 a cada 28 dias	

IA = inibidores da aromatase (letrozol/anastrozol); Tamoxifeno pode ser associado aos inibidores de ciclinas, desde que seja feita a ablação ovariana. Não deve ser associado com ribociclibe pelo risco de aumento do intervalo QTc.

C) TRIPLO-NEGATIVO (TNBC)

O objetivo do tratamento do câncer de mama metastático é essencialmente paliativo. Deve-se pesar eficácia terapêutica, toxicidade, qualidade de vida e preferências pessoais da paciente para a tomada de decisão terapêutica.

Em pacientes com câncer de mama metastático, uma biópsia confirmatória de uma lesão suspeita deve ser obtida quando possível, com as seguintes avaliações:

- RE, RP e HER-2;
- PD-L1 (SP142 ou 22C3);
- MMR, TMB e MSI.

Adicionalmente, todas as pacientes com TNBC devem ser submetidas a avaliação genética para determinar se são portadoras de BRCA.

O principal tratamento da doença metastática é a quimioterapia, já que nessa população os tratamentos anti-HER-2 e a hormonioterapia são ineficazes. Recentemente, estudos mostraram o papel da imunoterapia e de inibidores da PARP no tratamento do TNBC.

Em pacientes com doença visceral rapidamente progressiva, a quimioterapia em combinação (em vez de monoterapia) pode ser utilizada com o objetivo de maximizar a taxa de resposta. Todavia, essa estratégia não evidenciou, em estudos prospectivos, o aumento de sobrevida global quando comparada com o uso de uma droga (monoterapia).

Em pacientes sem doença rapidamente progressiva ou em crise visceral, a abordagem depende do resultado da avaliação de BRCA e PD-L1:

Ausência de mutação germinativa de BRCA e PD-L1 negativo

Quimioterapia em monoterapia de forma sequencial. Em pacientes sem uso prévio de antraciclinas ou taxanos, essas drogas são as mais comumente utilizadas. Em pacientes com exposição prévia a essas classes de drogas, pode-se usar capecitabina, eribulina ou vinorelbina.

Ausência de mutação germinativa de BRCA ou portadoras de mutação germinativa de BRCA sem exposição prévia à quimioterapia e PD-L1 positivo

Nab-paclitaxel em combinação com atezolizumabe foi aprovado com base no estudo IMPASSION 030, que randomizou 902 pacientes com doença metastática para tratamento em primeira linha entre nab-paclitaxel + placebo versus nab-paclitaxel + atezolizumabe, demonstrando que, para as pacientes com tumores que expressavam PDL-1 maior ou igual a 1% da área das células imunes infiltrantes tumorais, houve ganho de SG (25 versus 15 meses) (SCHMID et al., 2020). A combinação de pembrolizumabe + quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel ou carboplatina e gencitabina) demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão (PFS) no subgrupo de pacientes com CPS \geq 10% (CORTES et al., 2020).



Portadoras de mutação germinativa de BRCA sem exposição prévia à quimioterapia e PD-L1 negativo

Quimioterapia à base de platina ou taxano é recomendada (vide tabela 7). É desconhecido como os inibidores de PARP se comparam com drogas utilizadas na primeira linha.

Em relação à quimioterapia, um estudo randomizado com pacientes com TNBC e doença metastática (TUTT et al, 2018), comparando carboplatina ao docetaxel, evidenciou que, para as pacientes com mutação germinativa BRCA, a taxa de resposta foi maior (68% versus 33%) no grupo tratado com carboplatina. Esse estudo suporta o uso, para as pacientes com tumor que não têm a expressão PDL-1 e são mutadas para BRCA, de utilização em primeira linha de tratamento quimioterápico baseado em platina.

Portadoras de mutação germinativa de BRCA com exposição prévia à quimioterapia e PD-L1 negativo

Em pacientes com mutação germinativa de BRCA, PD-L1 negativas e que foram expostas a quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou no cenário metastático, a opção é o uso de inibidores de PARP. O olaparibe 300 mg, 2x dia, demonstrou ganho de PFS em relação ao uso de quimioterapia (capecitabina, eribulina ou vinorelbina) em pacientes com exposição prévia a não mais que dois regimes de quimioterapia (HR para progressão ou morte 0.43, 95% CI 0.29-0.63) (ROBSON et al., 2017). O talazoparibe 1 mg, 1x dia, também evidenciou ganho de PFS em comparação com quimioterapia em monoterapia (HR 0.60, 95% CI 0.41-0.87) (LITTON et al., 2018). Em outubro de 2022, foi aprovado o conjugado droga-anticorpo sacituzumabe govitecan para tratamento do câncer de mama metastático triplo-negativo (BARDIA et al., 2021).

3.10 CUIDADOS PALIATIVOS

Cuidados paliativos são uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias diante dos problemas associados às doenças potencialmente fatais, por meio da prevenção e do alívio do sofrimento a partir de identificação imediata, avaliação e tratamento da dor e dos demais problemas físicos, psicossociais e espirituais (WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all, [s.d.]).

Em 1986, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os princípios dos cuidados paliativos (que norteiam as equipes multiprofissionais no atendimento desses pacientes), tendo-os atualizado em 2002. Tais princípios:

- Propiciam alívio da dor e de outros sintomas estressantes;
- Afirmam a vida e consideram a morte um processo natural;
- Não pretendem apressar nem prolongar a morte;
- Integram os aspectos psicológicos e espirituais do atendimento ao paciente;
- Oferecem um sistema de apoio para ajudar os pacientes a viverem o mais ativamente possível até a morte;
- Oferecem um sistema de apoio para ajudar a família a lidar com a doença do paciente, bem como com seu próprio luto;
- Usam uma abordagem de equipe para atender às necessidades

dos pacientes e de suas famílias, incluindo aconselhamento sobre luto, se indicado;

- Melhoram a qualidade de vida e podem influenciar positivamente o curso da doença;
- São aplicáveis no início do curso da doença, em conjunto com outras terapias destinadas a prolongar a vida (como quimioterapia e radioterapia), e incluem as investigações necessárias para entender e gerenciar melhor as complicações clínicas angustiantes.

Em 2020, a OMS lançou uma campanha priorizando acesso a cuidados paliativos para todos os pacientes com câncer (WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all, [s.d.]). Essa iniciativa salienta a importância do cuidado paliativo na prevenção e no controle do sofrimento, em todas as fases da doença, tanto para os sobreviventes como para os que eventualmente morrem por causa do câncer. Também destaca o apelo da Assembleia Mundial de Saúde quanto à necessidade de acesso universal aos cuidados paliativos como passo importante para a Cobertura Universal em Saúde.

Entende-se, dentro do conceito de Cuidados Paliativos, a importância de equipes multidisciplinares atuando em coordenação interdisciplinar. Deve-se ter um olhar multidimensional

em relação ao paciente (físico, social, psicológico, espiritual), além de atenção especial ao processo de comunicação, auxílio no processo de decisão e cuidados de fim de vida. Ainda, destaca-se a importância da integração da família nos cuidados.

Vários estudos já foram publicados na literatura a fim de comprovar os benefícios dos cuidados paliativos em oncologia. No estudo clássico de Temel et al. (2010), a integração precoce de cuidados paliativos, juntamente com o tratamento oncológico padrão, em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células com estadiamento avançado, resultou em melhora clínica significativa na qualidade de vida e nos sintomas de depressão, além de um aumento em sobrevida e menor exposição a terapias agressivas e procedimentos fúteis em fase final de vida.

Zimmermann et al. (2014) avaliaram os efeitos, em vários aspectos da qualidade de vida, dos cuidados paliativos precoces em pacientes com câncer avançado. Embora não houvesse diferença significativa na qualidade de vida espiritual após três meses (objetivo primário do estudo), bem como relativa escassez de alterações nos sintomas, o estudo mostrou melhora na qualidade de vida global, melhora na qualidade de vida espiritual após 4 meses e mais satisfação com os cuidados entre pacientes do grupo que recebeu os cuidados paliativos precoces.

Uma metanálise de 43 ensaios clínicos randomizados, em um total de 12.731 pacientes, não apenas oncológicos, mostrou que os Cuidados Paliativos têm impacto positivo, de pequeno a moderado, na qualidade de vida e no controle de sintomas após 1 e 3 meses de intervenção. Uma melhora consistente foi observada também no planejamento de cuidados, na satisfação do paciente e de seu cuidador, além de menor utilização dos serviços de saúde (KAVALIERATOS et al., 2016).

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda desde 2012 que pacientes diagnosticados com câncer avançado devem receber cuidados paliativos interdisciplinares no curso da doença e em conjunto com o tratamento oncológico específico, desde o diagnóstico, principalmente quando medidas modificadoras de doença não são possíveis (OSMAN et al., 2018). No caso de doenças avançadas, a ASCO recomenda a integração dos cuidados paliativos preferencialmente nas primeiras 8 semanas após o diagnóstico (FERRELL et al., 2017).

Em um conceito mais amplo, as pacientes com câncer de mama têm necessidades e/ou problemas que demandam assistência paliativa ou de suporte, tanto na fase de seguimento (sobreviventes) quanto de tratamento oncológico com potencial curativo (adjuvância e neoadjuvância)



ou, principalmente, nas fases de tratamento sistêmico paliativo ou cuidados paliativos de forma exclusiva. Assim, as equipes de oncologia que tratam pacientes com câncer de mama em várias fases do continuum do tratamento oncológico precisam estar preparadas para rastrear problemas/necessidades e ter fluxos de atendimento padronizados.

Dois instrumentos de avaliação em saúde, de fácil aplicação e entendimento, são a Escala de Sintomas de Edmonton (ESAS) (BRUERA et al., 1991) e o Termômetro de Distress (TD). A ESAS, já devidamente validada no Brasil (PAIVA et al., 2020), é capaz de mensurar os sintomas mais comuns reportados por pacientes com câncer avançado em uma escala numérica que varia de 0 (mínimo sintoma) a 10 (máximo sintoma). Quando completada antes das consultas médicas, é capaz de nortear o oncologista clínico ou o paliativista no tratamento de suporte e na indicação de referência a outros profissionais da equipe de saúde. O TD, recomendado fortemente pelo NCCN, é capaz de avaliar o sofrimento

emocional de pacientes em uma escala (tipo termômetro) que varia de 0 a 10, sendo que, quanto maior, pior o *distress*.

O TD pode ser muito útil para rastrear *distress* de várias causas e referenciar pacientes para outros profissionais de saúde. Para isso, é necessário treinamento em cuidados paliativos para todos os profissionais envolvidos na assistência de pacientes com câncer de mama, pois, nas fases iniciais da doença, os cuidados paliativos são aplicados pela equipe oncológica, principalmente por meio de comunicação adequada, controle e prevenção de sintomas, além de apoio psicossocial para paciente e família. O treinamento em técnicas de comunicação, particularmente as notícias difíceis, é essencial. Naqueles casos em que a doença avança e os sintomas passam a ser de difícil manejo, o acompanhamento de uma equipe de cuidados paliativos se torna fundamental para que, junto com a equipe oncológica, possa-se intensificar as medidas paliativas, melhorando a qualidade de vida de paciente e família, sempre de forma interdisciplinar.

Considera-se uma equipe básica de cuidados paliativos aquela composta por médico, enfermeiro e psicólogo e/ou assistente social. As equipes completas são compostas por esses profissionais, além de nutricionista, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional, assistente espiritual, fisioterapeuta, dentista, farmacêutico e musicoterapeuta.

Os cuidados paliativos devem funcionar em rede, com adequada comunicação entre as unidades de saúde, incluindo os seguintes pontos:

- I. Unidades básicas de saúde e unidades de saúde da família;
- II. Unidades de pronto atendimento;
- III. Unidades ambulatoriais especializadas;
- IV. Unidades hospitalares;
- V. Unidade de cuidados continuados e de longa permanência;
- VI. Leitos de retaguarda;
- VII. Hospices;
- VIII. Atenção domiciliar;
- IX. Reabilitação paliativa.

Pacientes com câncer de mama necessitam de encaminhamento para acompanhamento por equipes especializadas de cuidado paliativo, pelo menos quando tiverem diagnóstico de doença metastática. Protocolos de encaminhamento padronizados, levando-se em consideração aspectos de tempo (prognóstico) e de necessidades das pacientes, são recomendados. Tais

protocolos poderão incluir categorias de prioridades para finalidades de gestão de fila em serviços de alta demanda, assim como realizado por outros autores (PAIVA et al., 2020).

A maioria dos hospitais de Porto Alegre tem equipes de cuidados paliativos, mas o atendimento ambulatorial ou domiciliar é muito raro. Não existem, na capital gaúcha, unidades de pronto atendimento em cuidados paliativos. Já as equipes das unidades básicas de saúde não são treinadas para a assistência paliativa adequada. Tampouco existem programas de reabilitação paliativa na cidade, ocorrendo assim uma desassistência ainda maior no fim de vida de pacientes com doenças avançadas. Há dificuldade ao acesso às medicações básicas para controle de sintomas de pacientes em fim de vida, com grande burocracia e frequentemente falta do fornecimento desses medicamentos nas farmácias do estado.

Só será possível oferecer os cuidados paliativos necessários a todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama em Porto Alegre com: a implementação de políticas públicas; treinamento em cuidados paliativos àqueles que assistem pacientes com esse diagnóstico; disponibilidade de medicamentos e insumos para prevenção e controle dos sintomas.

3.11 SEGUIMENTO DAS PACIENTES TRATADAS PARA O CÂNCER DE MAMA

Todas as pacientes com câncer de mama tratado devem manter um seguimento de no mínimo 5 anos com especialista mastologista e oncologista clínico. O seguimento deve ser realizado com exame físico de 1-4 vezes ao ano durante 5 anos e, após esse período, recomenda-se seguir a paciente anualmente.

Atualizações sobre história familiar devem ser periodicamente avaliadas e, sempre que indicado, deve-se referenciar para aconselhamento genético. Sugere-se educar e monitorar as pacientes para sintomas de linfedema e, quando necessário, encaminhar para manejo especializado. A mamografia é indicada anualmente, quando houver sido realizada cirurgia conservadora. Para pacientes com mama remanescente e variante patogênica em gene de alta/moderada penetrância ou alto risco para recidiva com mamas de difícil avaliação por mamografia, a ressonância mamária com contraste é recomendada em adição à mamografia, anualmente.

Sugere-se encorajar aderência ao tratamento adjuvante, quando indicado. Avaliação anual com ginecologista é recomendada.

Hábitos saudáveis devem ser estimulados e facilitados pela equipe multidisciplinar, sendo que as principais recomendações incluem: manutenção do peso com IMC entre 20-25, atividade física regular, bebida alcoólica limitada, alimentação saudável.

A periodicidade poderá ser individualizada, assim como a indicação do exame de imagem, de acordo com o tipo de tratamento cirúrgico para o câncer de mama ao qual a paciente foi submetida e conforme o risco de recidiva de cada paciente.

3.12 PAPEL DA NAVEGAÇÃO NO CUIDADO À PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA

A) NAVEGAÇÃO EM ONCOLOGIA

O prognóstico de pacientes com câncer melhorou ao longo dos anos devido aos avanços nas terapias oncológicas. Apesar disso, esses pacientes enfrentam barreiras para navegar num sistema de saúde com acesso dificultado a serviços oportunos e de qualidade (GORDILS-PEREZ et al., 2017).

Dada a natureza interprofissional do tratamento do câncer, a navegação em oncologia tem demonstrado benefícios para o paciente:

- menor tempo para diagnóstico e tratamento;
- maior conhecimento do paciente e do cuidador referente à patologia;
- melhor adesão aos cuidados e consequente melhoria da qualidade de vida.

para as instituições de saúde:

- redução de custos com o cuidado;
- redução de visitas ao departamento de emergência;
- redução da reinternação hospitalar.

A atuação do navegador – seja enfermeiro, assistente social ou outro profissional –, é fundamental para auxiliar no enfrentamento da doença, bem como no rompimento e no manejo adequado das barreiras encontradas durante o tratamento. Cabe ao navegador atuar na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e na reabilitação, fornecendo acolhimento e apoio psicológico, esclarecendo dúvidas, orientando sobre direitos sociais e evitando que as pacientes fiquem perdidas no sistema sem saber o próximo passo. Isso, consequentemente, previne a baixa adesão ao tratamento devido a questões/barreiras socioemocionais.

A atenção primária à saúde (APS), junto aos outros níveis secundário e terciário, compartilha a responsabilidade pela melhoria

do acesso e da qualidade do atendimento aos pacientes (DE AZEVEDO MONTEIRO CAVALCANTE et al., 2013). Sobre as ações previstas pelas Políticas de Saúde para o enfrentamento e a prevenção do câncer de mama, o navegador tem papel fundamental na assistência à paciente, com as seguintes atribuições (Solicitação de mamografia de rastreamento por enfermeiros | INCA - Instituto Nacional de Câncer, [s.d.]):

- Realizar atendimento integral às mulheres;
- Realizar consulta de enfermagem e exame clínico das mamas, de acordo com a faixa etária e o quadro clínico da usuária;
- Solicitar exames complementares e prescrever medicações, conforme protocolo ou outras normativas técnicas estabelecidas pelo gestor municipal, observadas as disposições legais da profissão;
- Avaliar resultados dos exames solicitados e/ou coletados, de acordo com os protocolos e as diretrizes clínicas;
- Realizar o encaminhamento para os serviços de referência em diagnóstico e/ou tratamento dos cânceres de mama e do colo do útero;
- Realizar atenção domiciliar;
- Realizar cuidado paliativo, na Unidade Básica de Saúde (UBS) ou no domicílio, de acordo com as necessidades da usuária.

B) NAVEGAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO CIRÚRGICO

PRÉ-OPERATÓRIO:

- Orientar e esclarecer dúvidas sobre a cirurgia;
- Avaliar índice de *distress* e realizar encaminhamentos necessários;
- Organizar exames que serão realizados no dia do procedimento;
- Orientar quanto à reconstrução mamária, quando necessário.

PÓS-OPERATÓRIO: ENFERMAGEM

- Cuidar da ferida operatória;
- Manejar drenos;
- Prevenir infecções;
- Controlar a dor;
- Coordenar o cuidado da paciente, organizando informações, orientações e procedimentos da equipe multi;
- Monitorar índice de *distress* e acompanhamentos necessários;
- Educar sobre sinais de alerta (infecção de ferida operatória e febre) e contato com a instituição de saúde;
- Orientar sobre as próximas etapas da jornada de tratamento.

NAVEGAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

- Realizar a intervenção de forma individualizada, com sessões de orientação presencial no início de tratamento – consulta de enfermagem pré-quimioterapia;

- Identificar barreiras para acesso e adesão ao tratamento quimioterápico, discutir com equipe multiprofissional, elaborar e coordenar plano multiprofissional de cuidados;
- Registrar quanti e qualitativamente barreiras identificadas, intervenções realizadas e encaminhamentos para equipe multiprofissional;
- Monitorar índice de *distress* e acompanhamentos necessários;
- Orientar sobre efeitos colaterais e cuidados domiciliares;
- Após o início do tratamento, monitorar os sintomas e orientar a paciente, por meio de contato telefônico;
- Registrar indicadores de desfechos clínicos da navegação (taxa de eventos adversos, atendimentos de emergência e reinternações);
- Oferecer um guia de orientações que possa ser consultado em casa e disponibilizar um contato da enfermagem, pelo qual a paciente possa ter fácil acesso ao enfermeiro.

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS

- Reduzir a ansiedade;
- Promover o vínculo entre paciente e equipe médico-assistencial;
- Resolução rápida de dúvidas;
- Estimular a adesão ao tratamento;
- Mitigação de eventos adversos graves e, conseqüentemente, redução das idas desnecessárias de pacientes até a unidade de saúde.

C) NAVEGAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

- Avaliar clinicamente e educar as pacientes sobre o tratamento por radioterapia;
- Abordar medos e manejar a ansiedade;
- Informar sobre os potenciais efeitos adversos;
- Educar as pacientes para identificação precoce de efeitos adversos e para medidas preventivas de complicações (CHALLINOR et al., 2016);
- Acompanhar as pacientes por meio de ligações telefônicas, consultas ou visitas domiciliares, a fim de avaliar possíveis radiodermites e outros efeitos adversos tardios.

O navegador precisa ter conhecimento sobre o campo de radiação específico para que tenha autonomia para desenvolver essas atividades.

D) NAVEGAÇÃO NA PROMOÇÃO DA ADESÃO À HORMONIOTERAPIA

- Manejar os efeitos colaterais como sintomas da menopausa, artralgia, ganho de peso e osteoporose, que impactam a qualidade de vida das mulheres;
- Estimular a adesão ao tratamento proposto (BOURMAUD et al., 2016);
- Controlar aspectos emocionais, por meio do diálogo individual e coletivo, com troca de experiências, autovalorização e autoestima;

- Criar espaços para expressão dos sentimentos e comunicação, favorecendo o vínculo entre os profissionais de saúde e as pacientes.

E) NAVEGAÇÃO APÓS FIM DO TRATAMENTO

- Identificar as necessidades da paciente e direcionar aos recursos apropriados (Survivorship Model of Care, 2017);
- Desenvolver propostas para o enfrentamento dos sintomas após o tratamento;
- Identificar precocemente qualquer alteração que necessite de intervenção;
- Manejar sequelas de longo prazo como depressão, ansiedade, fadiga, neuropatia periférica, preocupações com a imagem corporal, complicações pós-reconstrução, saúde óssea fragilizada, sintomas da menopausa, alterações cognitivas, questões de sexualidade e linfedema (BEN-ARYE et al., 2017);
- Oferecer terapias integrativas como acupuntura, meditação, musicoterapia, aromaterapia e yoga para manejo dos sintomas relacionados ao câncer;
- Organizar grupos de apoio para trocas de experiências com foco em restabelecer a qualidade de vida da paciente (LYMAN et al., 2018).

F) NAVEGAÇÃO EM CUIDADOS PALIATIVOS

- Avaliar, identificar e administrar a dor, bem como as necessidades físicas, psicossociais, espirituais e culturais das pacientes e de suas famílias;
- Organizar visitas domiciliares com profissionais envolvidos no cuidado da paciente (PARRA et al., 2010);
- Apoiar o desenvolvimento de políticas públicas que melhorem a disponibilidade de opioides;
- Liderar o desenvolvimento de serviços de cuidados paliativos em hospitais que ofereçam apoio em todas as áreas psicossociais necessárias (LAMAS; ROSENBAUM, 2012).

Profissionais treinados no manejo da dor, do luto e da morte podem afetar positivamente a experiência de fim de vida, ajudar as pacientes a alcançar uma morte pacífica e ajudar suas famílias a lidar com a perda (CHALLINOR et al., 2016).

Recomenda-se que cuidados paliativos sejam iniciados precocemente, dependendo do caso de cada paciente. Há duas possibilidades de cuidados paliativos: para manejos de sintomas de difícil controle e para cuidados de fim de vida.

3.13 DIREITOS DA PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA

No Brasil, existem leis que garantem direito ao tratamento do câncer de mama que devem ser asseguradas pelo município de Porto Alegre, sendo as principais citadas abaixo. Outros direitos podem ser consultados no link a seguir: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/impressao_direitos_sociais_da_pessoa_com_cancer_final-2_0.pdf.

A) LEI DOS 60 DIAS:

A Lei 12.732/12 assegura a pacientes com diagnóstico de câncer o início do tratamento em até 60 dias. O prazo máximo vale para que o paciente passe por uma cirurgia ou inicie sessões de quimioterapia ou radioterapia, conforme prescrição médica. O tempo começa a ser contado a partir do diagnóstico da neoplasia maligna, firmado em laudo patológico;

B) LEI DA RECONSTRUÇÃO MAMÁRIA:

A Lei 12.802/13 assegura que a paciente tem direito de realizar a cirurgia de reconstrução mamária na rede pública de saúde, imediatamente após a retirada do tumor ou quando houver condições clínicas para o procedimento. Essa lei altera a Lei 9.797/99, que já garantia o direito de realização de reconstrução mamária a todas as mulheres submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de mama;

C) LEI 11.664/08:

Essa lei determina que as ações de saúde relativas a prevenção, detecção, tratamento e controle dos cânceres do colo uterino e de mama são asseguradas em todo o território nacional. Entre outros determinantes, cita no Artigo 2, inciso III, que o SUS, por meio dos seus serviços próprios, conveniados ou contratados, deve assegurar a realização de exame mamográfico a todas as mulheres a partir dos 40 (quarenta) anos de idade. Já a **Portaria 61/15**, que não tem força de lei, é mais específica, e reforça a recomendação de não ampliar o uso da mamografia para o rastreamento do câncer de mama em mulheres assintomáticas com risco habitual fora da faixa etária (50 a 69 anos) no âmbito do Sistema Único de Saúde, seguindo as atuais recomendações do Ministério da Saúde, segundo Manual do INCA 2021.

3.14 DIFICULDADES RELATIVAS A DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO EM PORTO ALEGRE

Na cidade de Porto Alegre, os especialistas identificaram que as principais dificuldades que as pacientes enfrentam para iniciar o tratamento do câncer de mama são:

1. Ao perceberem sintomas na mama, como nódulos mamários, o tempo para acesso aos exames de imagem (mamografia e/ou ecografia mamária) e, sequencialmente, para a biópsia diagnóstica é muito prolongado;
2. Da mesma forma, quando há exame de imagem alterado, os exames complementares também ocorrem em tempo demasiadamente demorado.

3.15 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES ESTRATÉGICAS

A) AÇÕES DE MELHORIA RECOMENDADAS PELOS ESPECIALISTAS

1. Ampliar a educação de pacientes e médicos da rede primária quanto a melhorar o rastreamento e a atenção aos sintomas de câncer de mama;
2. Proporcionar um agendamento rápido dos exames para agilizar e possibilitar um encaminhamento em curto espaço de tempo dos casos suspeitos e/ou confirmados para os hospitais terciários;
3. Promover o acesso aos exames de imagem e biópsia com celeridade – recomenda-se até 30 dias após a identificação dos sintomas;
4. Prever a inclusão de testes genéticos diagnósticos e de risco, com benefícios às pacientes, aos familiares e ao sistema de saúde. Essa iniciativa proporcionará o diagnóstico precoce e o rastreamento preventivo, bem como diagnóstico de predisposição hereditária. Todos esses apoiam a decisão terapêutica, com consequente redução de custos de tratamento;
5. Prever o fornecimento prioritário de biópsia do linfonodo sentinela com a técnica de maior domínio da equipe e da instituição (azul patente/tecnécio);
6. Prever o fornecimento, quando não contraindicado, da reconstrução mamária após a mastectomia;
7. Propor a criação de um Centro de Referência em local acessível para a população, facilitando o diagnóstico precoce. Sugere-se a contratação de médicos especialistas para atendimento local de pacientes encaminhadas por ginecologistas, médicos de família e clínicos;
8. Organizar o Centro de Referência com uma equipe multiprofissional composta por mastologista, enfermeira(o), nutricionista(o), psicóloga(o), assistente social, farmacêutica(o), educador(a) físico(a) e fisioterapeuta. Idealmente, poderia contar com um aparelho de imagem para exames e biópsias e com um especialista em imagem mamária (radiologista, mastologista ou ginecologista) para a realização dos exames;
9. Incluir protocolos multidisciplinares de seguimento para famílias consideradas de alto risco (portadoras de mutação ou com diagnóstico clínico de predisposição);

10. Organizar programas de treinamento e atualização para discussão dos protocolos clínicos e operacionais para agentes de saúde comunitária e médicos da Estratégia Saúde da Família (ESF), aumentando a qualidade do registro da história familiar e a consequente identificação de grupos em risco;
11. Contribuir para a redução da evasão de consultas e estimular a prevenção primária da doença com orientações relacionadas ao controle alimentar, à realização de atividade física e à manutenção dos exames de rastreamento periódicos;
12. Contribuir para a instituição de cuidados paliativos precocemente para pacientes com câncer de mama metastática com doença.

Cabe mencionar que Porto Alegre é uma cidade que tem vários centros capacitados para desenvolver pesquisa clínica patrocinada, ou seja, aquela pesquisa que disponibiliza novos medicamentos que estão em estudo para pacientes com câncer. Essa é uma oportunidade que pode ser mais bem explorada na cidade, por meio da criação de plataformas online que disponibilizem todos os estudos abertos em cada centro, facilitando o referenciamento de pacientes.

A organização de equipes multidisciplinares para assistência à paciente com câncer de mama pode melhorar de forma significativa

a jornada das pacientes. Equipe de enfermagem fazendo a navegação da paciente desde a suspeita até o diagnóstico do câncer de mama aumenta a satisfação das pacientes, leva a maior agilidade no agendamento e na realização de exames, além de manejar clinicamente as pacientes (*distress* e sintomas da doença), favorecendo a adesão ao plano terapêutico. Avaliação de pacientes idosos com equipe de oncogeriatría auxilia a melhorar as indicações de tratamento, reduzindo internações por toxicidade relacionadas ao tratamento oncológico. Acompanhamento por fisioterapeutas leva a menor risco de linfedema de membros superiores decorrentes da cirurgia, tornando a paciente mais funcional e melhorando sua qualidade de vida. Acompanhamento psicológico torna a jornada da paciente menos dolorosa e menos sujeita a atrasos e desistências de tratamento. Esses são alguns exemplos de benefícios da multidisciplinaridade.

Porto Alegre também conta com grupos de pacientes treinadas para voluntariado, o que pode ser de grande auxílio no acompanhamento de outras pacientes com câncer de mama. Exemplos desses grupos incluem o Instituto da Mama do Rio Grande do Sul (IMAMA), a Liga Feminina de Combate ao Câncer, o Instituto Camaleão e a Associação de Apoio a Pessoas com Câncer (AAPECAN).

REFERÊNCIAS

- AMIN, M. B. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 2, p. 93–99, mar. 2017.
- ASHTON-PROLLA, P. et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. **BMC cancer**, v. 9, p. 283, 14 ago. 2009.
- BARDIA, A. et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 16, p. 1529–1541, 22 abr. 2021.
- BEN-ARYE, E. et al. Attitudes Among Nurses Toward the Integration of Complementary Medicine Into Supportive Cancer Care. **Oncology Nursing Forum**, v. 44, n. 4, p. 428–434, 1 jul. 2017.
- BERLINER, J. L. et al. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. **Journal of Genetic Counseling**, v. 22, n. 2, p. 155–163, abr. 2013.
- BOURMAUD, A. et al. Improving Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Through a Therapeutic Educational Approach: A Feasibility Study. **Oncology Nursing Forum**, v. 43, n. 3, p. E94–E103, 1 maio 2016.
- BOUWER, N. I. et al. Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: A review and implications for clinical practice. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 52, p. 33–44, ago. 2020.
- BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 428–439, 4 fev. 2021.
- BRUERA, E. et al. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. **Journal of Palliative Care**, v. 7, n. 2, p. 6–9, 1991.
- BURSTEIN, H. J. et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 32, n. 10, p. 1216–1235, out. 2021.
- CAMERON, D. et al. 11 years’ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. **Lancet (London, England)**, v. 389, n. 10075, p. 1195–1205, 25 mar. 2017.
- CHALLINOR, J. M. et al. Nursing’s Potential to Address the Growing Cancer Burden in Low- and Middle-Income Countries. **Journal of Global Oncology**, v. 2, n. 3, p. 154–163, jun. 2016.

- CONTE, P. et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study†. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 29, n. 12, p. 2328–2333, 1 dez. 2018.
- CORTAZAR, P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet (London, England)**, v. 384, n. 9938, p. 164–172, 12 jul. 2014.
- CORTES, J. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. **Lancet (London, England)**, v. 396, n. 10265, p. 1817–1828, 5 dez. 2020.
- CORTÉS, J. et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 12, p. 1143–1154, 24 mar. 2022.
- CURIGLIANO, G. et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 34, p. 5693–5699, 1 dez. 2009.
- DALY, M. B. et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 19, n. 1, p. 77–102, 6 jan. 2021.
- DE AZEVEDO MONTEIRO CAVALCANTE, S. et al. Ações do Enfermeiro no rastreamento e Diagnóstico do Câncer de Mama no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 3, p. 459–466, 30 set. 2013.
- DIÉRAS, V. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 18, n. 6, p. 732–742, jun. 2017.
- DIPIETRO, L. et al. New scientific basis for the 2018 U.S. Physical Activity Guidelines. **Journal of Sport and Health Science**, v. 8, n. 3, p. 197–200, maio 2019.
- EARL, H. M. 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. **The Lancet**, v. 393, n. 10191, p. 2599–2612, jun. 2019.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG) et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. **Lancet (London, England)**, v. 379, n. 9814, p. 432–444, 4 fev. 2012.

- EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP) et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9935, p. 2127–2135, 21 jun. 2014.
- FERRELL, B. R. et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 1, p. 96–112, jan. 2017.
- GIANNI, L. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 13, n. 1, p. 25–32, jan. 2012.
- GIANNI, L. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. **The Lancet. Oncology**, v. 15, n. 6, p. 640–647, maio 2014.
- GOLDHIRSCH, A. et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 21, n. 17, p. 3357–3365, 1 set. 2003.
- GONZALEZ-ANGULO, A. M. et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 34, p. 5700–5706, 1 dez. 2009.
- GORDILS-PEREZ, J. et al. Oncology Nurse Navigation: Development and Implementation of a Program at a Comprehensive Cancer Center. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 21, n. 5, p. 581–588, 1 out. 2017.
- GRADISHAR, W. J. et al. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 20, n. 6, p. 691–722, jun. 2022.
- HUGH, J. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 27, n. 8, p. 1168–1176, 10 mar. 2009.
- INCA - Rio Grande do Sul e Porto Alegre - estimativa dos casos novos. [s.d.]**, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/rio-grande-do-sul-porto-alegre>>.
- JOENSUU, H. 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 oncology**, v. 4, n. 9, p. 1199–1206, 1 set. 2018.

- JOHNSTON, S. R. D. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 34, p. 3987-3998, 1 dez. 2020.
- KALLI, S. et al. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. **Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 38, n. 7, p. 1921-1933, dez. 2018.
- KAVALIERATOS, D. et al. Association Between Palliative Care and Patient and Caregiver Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 316, n. 20, p. 2104, 22 nov. 2016.
- KHOURY, T. et al. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. **Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 22, n. 11, p. 1457-1467, nov. 2009.
- KROP, I. E. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 15, n. 7, p. 689-699, jun. 2014.
- KROP, I. E. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 18, n. 6, p. 743-754, jun. 2017.
- LAMAS, D.; ROSENBAUM, L. Painful Inequities – Palliative Care in Developing Countries. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 3, p. 199-201, 19 jan. 2012.
- LEE, A. et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, v. 21, n. 8, p. 1708-1718, ago. 2019.
- LIEDTKE, C. et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 8, p. 1275-1281, 10 mar. 2008.
- LITTON, J. K. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 8, p. 753-763, 23 ago. 2018.
- LIU, J. et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. **Oncotarget**, v. 7, n. 17, p. 24848-24859, 26 abr. 2016.
- LOIBL, S. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 19, n. 4, p. 497-509, abr. 2018.

- LYMAN, G. H. et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 36, n. 25, p. 2647–2655, 1 set. 2018.
- MALONE, E. R. et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. **Genome Medicine**, v. 12, n. 1, p. 8, dez. 2020.
- MARTÍN, M. et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 123, n. 1, p. 149–157, ago. 2010.
- MASUDA, N. et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 22, p. 2147–2159, jun. 2017.
- MATTHIJS, G. et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. **European Journal of Human Genetics**, v. 24, n. 1, p. 2–5, jan. 2016.
- MAVROUDIS, D. et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 26, n. 7, p. 1333–1340, jul. 2015.
- MIGOWSKI, A. et al. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 6, 21 jun. 2018.
- MURRAY BRUNT, A. et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10237, p. 1613–1626, maio 2020.
- NAROD, S. A. Which Genes for Hereditary Breast Cancer? **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 5, p. 471–473, 4 fev. 2021.
- OSMAN, H. et al. Palliative Care in the Global Setting: ASCO Resource-Stratified Practice Guideline. **Journal of Global Oncology**, v. 4, p. 1–24, jul. 2018.
- PAIVA, C. E. et al. Development of a screening tool to improve the referral of patients with breast and gynecological cancer to outpatient palliative care. **Gynecologic Oncology**, v. 158, n. 1, p. 153–157, jul. 2020.
- PARRA, M. V. et al. Visita domiciliar a mulheres com câncer de mama: uma estratégia a ser resgatada. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 9, n. 2, p. 301–308, 23 set. 2010.
- PEREZ, E. A. et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 33, p. 3744–3752, 20 nov. 2014.

- PICCART, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 39, n. 13, p. 1448-1457, 1 maio 2021.
- PIVOT, X. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 14, n. 8, p. 741-748, jul. 2013.
- PIZOT, C. et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 52, p. 138-154, jan. 2016.
- Registros Hospitalares de Câncer (RHC)**. , [s.d.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/registros/rhc>>
- RIMAWI, M. et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 36, n. 28, p. 2826-2835, 1 out. 2018.
- ROBSON, M. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 6, p. 523-533, 10 ago. 2017.
- SCHMID, P. et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 810-821, 27 fev. 2020.
- SCHNEEWEISS, A. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 24, n. 9, p. 2278-2284, set. 2013.
- SIKOV, W. M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 33, n. 1, p. 13-21, 1 jan. 2015.
- SILVA, E. H. L. DE S. et al. Estudo comparativo de resposta à quimioterapia neoadjuvante em dose total, entre câncer de mama e metástase axilar, conforme resultados de imunoistoquímica, no Serviço de Mastologia do Hospital Amaral Carvalho em Jaú, SP. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 25, n. 2, p. 46-50, 1 jun. 2015.

Solicitação de mamografia de rastreamento por enfermeiros | INCA - Instituto

Nacional de Câncer. , [s.d.]. Disponível em: <<<https://www.inca.gov.br/publicacoes/notas-tecnicas/solicitacao-de-mamografia-de-rastreamento-por-enfermeiros>>.
Acesso em: 11 fev. 2022.>.

START TRIALISTS' GROUP et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. **The Lancet. Oncology**, v. 9, n. 4, p. 331-341, abr. 2008.

SUN, L. et al. A Cost-effectiveness Analysis of Multigene Testing for All Patients With Breast Cancer. **JAMA oncology**, 3 out. 2019.

Survivorship Model of Care: Development and Implementation of a Nurse Practitioner-Led Intervention for Patients With Breast Cancer. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, 1 ago. 2017.

SWAIN, S. M. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 8, p. 724-734, 19 fev. 2015.

TEMEL, J. S. et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 8, p. 733-742, 19 ago. 2010.

TOLANEY, S. M. et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 37, n. 22, p. 1868-1875, 1 ago. 2019.

TUTT, A. N. J. et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 25, p. 2394-2405, 24 jun. 2021.

TUTT, A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. **Nat Med**. 2018 May;24(5):628-37.

VAN RAMSHORST, M. S. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n. 12, p. 1630-1640, dez. 2018.

VAZ-LUIS, I. et al. Avoiding Peg-Filgrastim Prophylaxis During the Paclitaxel Portion of the Dose-Dense Doxorubicin-Cyclophosphamide and Paclitaxel Regimen: A Prospective Study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 21, p. 2390-2397, 20 jul. 2020.

VON MINCKWITZ, G. et al. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 15, p. 1796-1804, 20 maio 2012.

VON MINCKWITZ, G. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. **The Lancet. Oncology**, v. 15, n. 7, p. 747-756, jun. 2014.

- VON MINCKWITZ, G. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 7, p. 617-628, 14 fev. 2019.
- WANG, J. et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 100, n. 2, p. 200-204, ago. 2011.
- WEITZEL, J. N. et al. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 61, n. 5, p. 327-359, out. 2011.
- WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all.** , [s.d.]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>>.
- WOLFF, A. C. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2105-2122, 10 jul. 2018.
- YADAV, S. et al. Evaluation of Germline Genetic Testing Criteria in a Hospital-Based Series of Women With Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 13, p. 1409-1418, 1 maio 2020.
- YARNOLD, J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. **Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, v. 75, n. 1, p. 9-17, abr. 2005.
- YAZIJI, H. et al. Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. **Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM**, v. 16, n. 6, p. 513-520, dez. 2008.
- YILDIZ-AKTAS, I. Z.; DABBS, D. J.; BHARGAVA, R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. **Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 25, n. 8, p. 1098-1105, ago. 2012.
- ZIMMERMANN, C. et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9930, p. 1721-1730, 17 maio 2014.

ANEXO 1 – INFORMAÇÕES ADICIONAIS SOBRE PROCESSOS OPERACIONAIS DOS LABORATORIOS DE PATOLOGIA E MODELOS DE LAUDOS DE IMUNOISTOQUIMICA

1) Diretrizes pré-analíticas: A fixação das amostras de mama, talvez um dos fatores pré-analíticos mais importantes, deve ocorrer logo após o procedimento de retirada do material da paciente, em um intervalo máximo de uma hora, pois, na ausência do suprimento sanguíneo da peça biopsiada, inicia-se o período de isquemia fria, o primeiro passo do processo de autólise. O método mais empregado para a fixação de tecidos na anatomia patológica é a fixação química, e os fixadores mais comumente utilizados, devido ao seu baixo custo e sua alta eficiência, são os aldeídos, como a formalina neutra tamponada a 10. É recomendado que se utilize um volume de formalina cerca de 20 vezes maior que o da amostra (proporção ideal 1:50), assim como fazer cortes com intervalo de 1 cm em peças cirúrgicas grandes para permitir a correta penetração do fixador em todas as áreas dos tecidos (YAZIJI et al., 2008).

2) Marcação de margens cirúrgicas - Antes da realização dos cortes pelo patologista, deve ser realizada a marcação de todas as margens (superior, inferior, medial, lateral, anterior e posterior) do espécime cirúrgico com diferentes cores de tinta nanquim. Caso essa manipulação adequada do espécime não esteja disponível no transoperatório, é preferível que o cirurgião repare com fios de seda pelo menos 2 margens cirúrgicas (ex: fio curto-superior, fio longo-lateral), a fim de orientar posterior exame macroscópico. O espécime integral deve ser imediatamente encaminhado ao serviço de patologia. Caso seja realizado exame transoperatório, o próprio patologista faz o exame macroscópico e procede aos cortes do espécime. Em cirurgias de grande porte sem a participação de patologista, é recomendado que o tumor seja cortado ao meio para permitir adequada fixação. É crucial que sejam designados o quadrante e a lateralidade das amostras, assim como informar se a paciente já realizou terapia antineoplásica neoadjuvante, bem como fazer a marcação com fios cirúrgicos para orientação das margens em nodulectomias e mastectomias.

3) Delimitação do tempo de fixação: O tempo que as peças cirúrgicas e biópsias de mama permanecem fixando também deve ser levado em consideração para a execução de exames de qualidade, uma vez que a falta de fixação impossibilita o processamento do material e exposições por períodos prolongados ao fixador podem trazer prejuízos à sua análise. O tempo recomendado para a fixação de peças cirúrgicas de mama deve ser de, no mínimo, 8 horas. O período considerado como ótimo para a adequada fixação desses materiais compreende entre 24 e 48 horas e o período de 72 horas é considerado o tempo limite para a fixação (YAZIJI et al., 2008).

Acima desse período, a análise do material pode ser comprometida pela autólise das células e pela perda de estrutura dos tecidos. Além disso, o resultado de análises complementares por imunoistoquímica ou patologia molecular pode não ser representativo do real quadro de saúde da paciente. Ainda, pode-se diminuir a confiabilidade sobre a predição do comportamento tumoral.

Dentre os principais danos aos tecidos observados em decorrência de más práticas de fixação das amostras, estão a redução da expressão dos receptores de estrogênio (RE) e dos receptores de progesterona (RP) pela demora da fixação. À medida que o atraso na fixação da amostra aumenta, a expressão desses receptores diminui, gerando resultados falsos negativos que poderão levar à omissão errônea do benefício da terapia hormonal. Resultados como esse são apresentados na Figura 3 (KHOURY et al., 2009) e na Figura 4 (YILDIZ-AKTAS; DABBS; BHARGAVA, 2012).

Outro agravante desse mesmo fator é a falha da amplificação de HER2 por hibridização fluorescente *in situ* (FISH), devido à diminuição da preservação da morfologia das células e ao aumento da autólise em relação àqueles materiais fixados logo após à cirurgia, como demonstrado na Figura 5 (KHOURY et al., 2009). Essa perda da qualidade do tecido traz mais uma implicação clínica grave, visto que é essencial que pacientes com tumores que apresentam superexpressão de HER2 sejam adequadamente identificadas para receber terapias-alvo como o trastuzumabe, que impede o crescimento tumoral e traz melhores taxas de sobrevivência (GOLDHIRSCH et al., 2003).

Figura 3 | Atraso de fixação de amostras comprometendo a expressão de receptores hormonais: Figura “a” demonstra a fixação em tempo adequado, que vai progressivamente aumentando de tempo até a figura “h”, com maior atraso de fixação. Adaptado de Khoury et al. (2009).

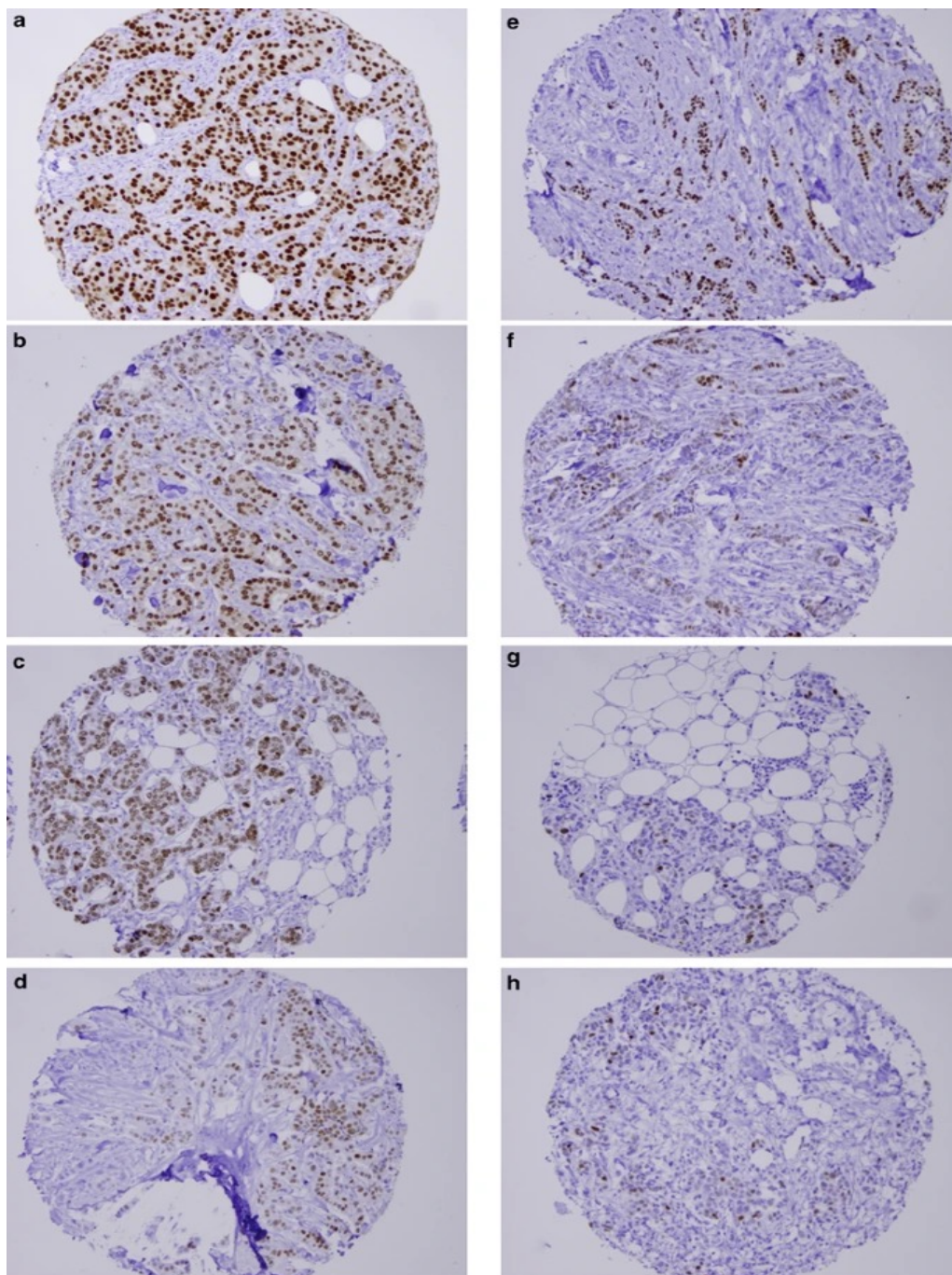


Figura 4 | Atraso de fixação de amostras comprometendo a expressão de receptores. Avaliação dos receptores de estrogênio (RE) pelo anticorpo clone SP1 (quadro à esquerda) e dos receptores de progesterona (RP) pelo anticorpo clone 1E2 (quadro à direita). Adaptado de Yildiz-Aktas, Dabbs e Bhargava (2012).

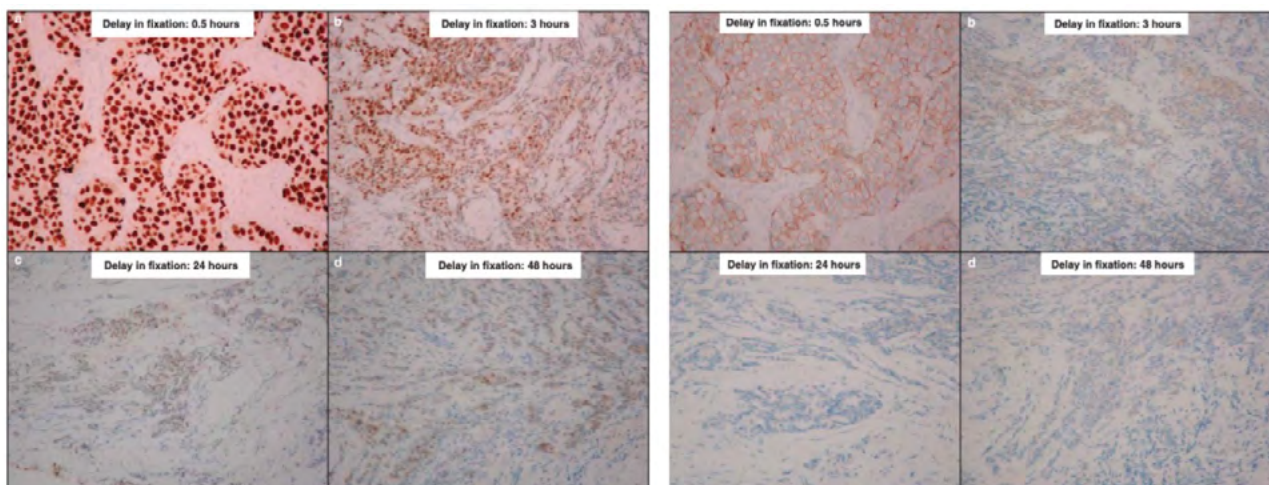


Figura 5 | Falha da amplificação de HER2 por hibridização fluorescente in situ (FISH), devido à diminuição da preservação da morfologia das células causada pelo atraso da fixação dos tecidos ("a" e "b", 0 min; "c" e "d", 4 h). A demora para a fixação apresenta aumento da autólise e perda da preservação tecidual ("c") e diminuição do contorno celular e da resolução nuclear ("d"). Adaptado de Khoury et al. (2009).

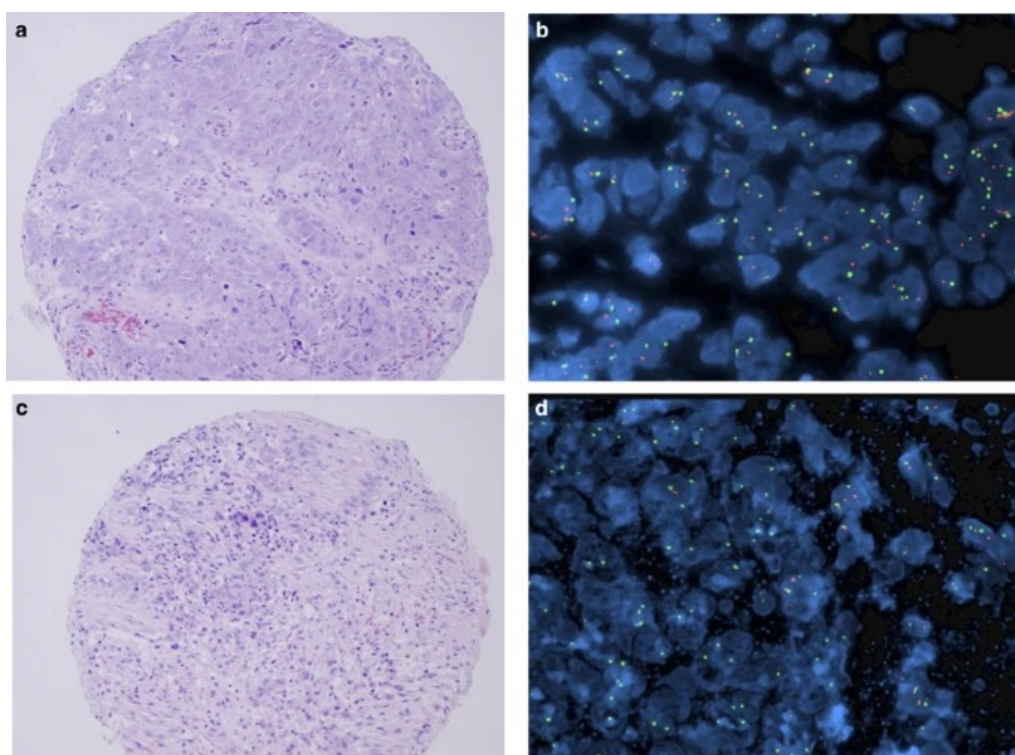
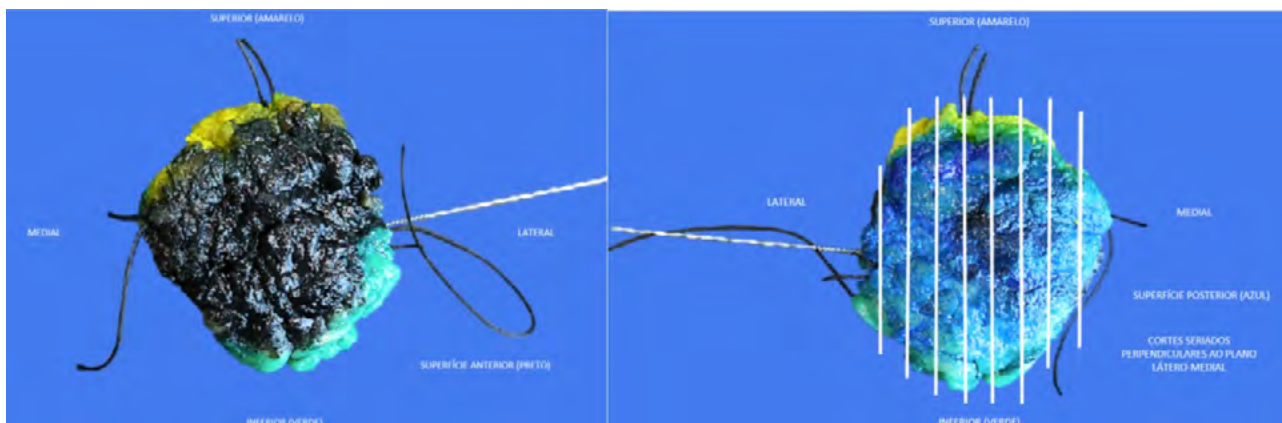


Figura 6 | Identificação das margens cirúrgicas com colocação de fios cirúrgicos.

Adaptado de ("RCPA - Macroscopic CutUp Manual", [s.d.]).

Disponível em: <https://www.rcpa.edu.au/Manuals/Macroscopic-Cut-Up-Manual/Breast/Breast-tumour-resection>



Quadro 1 | Modelo para interpretação de estudos imunoistoquímicos.

ANTICORPO	INTERPRETAÇÃO
RE	<input type="checkbox"/> negativo (correspondendo ao escore de Allred 0). <input type="checkbox"/> positivo com intensidade fraca/intermediária/forte em _____% das células neoplásicas (correspondendo ao escore de Allred _____). <input type="checkbox"/> positivo, expressão usual na área hiperplásica. <input type="checkbox"/> positivo, hiperexpressão na área hiperplásica de interesse.
RP	<input type="checkbox"/> negativo (correspondendo ao escore de Allred 0). <input type="checkbox"/> positivo com intensidade fraca/intermediária/forte em _____% das células neoplásicas (correspondendo ao escore de Allred _____). <input type="checkbox"/> positivo, expressão usual na área hiperplásica. <input type="checkbox"/> positivo, hiperexpressão na área hiperplásica de interesse.
CERB	<input type="checkbox"/> negativo, 0/ <input type="checkbox"/> negativo, 1+/ <input type="checkbox"/> indeterminado, 2+ <input type="checkbox"/> positivo, 3+/.
Ki-67	<input type="checkbox"/> positivo índice proliferativo da neoplasia como um todo de _____% das células neoplásicas. <input type="checkbox"/> (hot spot _____%).
P63	<input type="checkbox"/> negativo, demonstrando a perda das células mioepiteliais em área de componente invasor. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a presença das células mioepiteliais em todas as áreas de interesse. <input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo na área de diferenciação escamosa da neoplasia.

CK14	<input type="checkbox"/> negativo, demonstrando a perda das células mioepiteliais em área de componente invasor. <input type="checkbox"/> negativo, demonstrando a perda de expressão na área hiperplásica de interesse. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a presença das células mioepiteliais em todas as áreas de interesse. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a persistência de expressão na área hiperplásica de interesse.
CK5/6	<input type="checkbox"/> negativo, demonstrando a perda de expressão na área hiperplásica de interesse. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a persistência de expressão na área hiperplásica de interesse. <input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo na área de diferenciação escamosa da neoplasia.
Calponina	<input type="checkbox"/> negativo demonstrando a perda da membrana basal mioepitelial na área de interesse. <input type="checkbox"/> positivo demonstrando a manutenção da membrana basal mioepitelial na área de interesse.
E-caderina	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo nas células neoplásicas
Randrogênio	<input type="checkbox"/> negativo (correspondendo ao escore de Allred 0). <input type="checkbox"/> positivo com intensidade fraca/intermediária/forte em _____% das células neoplásicas (correspondendo ao escore de Allred _____).
CK alto peso	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo na área de diferenciação escamosa da neoplasia.
EGFR	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo nas células neoplásicas.
CKM	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo nas células neoplásicas.
GATA-3	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo nas células neoplásicas.
CK-7	<input type="checkbox"/> negativo nas áreas de interesse. <input type="checkbox"/> positivo nas células de componente invasor. <input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas.
GCDFP15	<input type="checkbox"/> negativo nas células de interesse. <input type="checkbox"/> positivo nas células de interesse.
Mamoglobina	<input type="checkbox"/> negativo nas células de interesse. <input type="checkbox"/> positivo nas células de interesse.
P40	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo na área de diferenciação escamosa da neoplasia.
S100	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo na área de diferenciação condroide da neoplasia.

<i>Vimentina</i>	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo nas células neoplásicas.
<i>Beta catenina</i>	<input type="checkbox"/> negativo na lesão. <input type="checkbox"/> positivo, expressão nuclear na lesão.
<i>XSMA</i>	<input type="checkbox"/> negativo na lesão. <input type="checkbox"/> positivo na lesão.
<i>SOX10</i>	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo nas células neoplásicas
<i>INSM1</i>	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a diferenciação neuroendócrina nas células neoplásicas.
<i>Cromogranina</i>	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a diferenciação neuroendócrina nas células neoplásicas.
<i>Sinaptofisina</i>	<input type="checkbox"/> negativo nas células neoplásicas. <input type="checkbox"/> positivo, demonstrando a diferenciação neuroendócrina nas células neoplásicas.

ANEXO 2 – MANEJO E ACOMPANHAMENTOS DE PACIENTES COM VARIANTES PATOGÊNICAS EM OUTROS GENES

GENE	RISCO PARA CÂNCER DE MAMA	MANEJO SUGERIDO	OUTROS RISCOS AUMENTADOS
ATM	15-40%	Mamografia ou tomossíntese intercalada com ressonância mamária anual a partir dos 40 anos (ou 5-10 anos antes da idade para diagnóstico de câncer de mama mais jovem na família); Evidência insuficiente para indicar Mastectomia Redutora de Risco (MRR), pode ser considerada conforme história familiar; de forma geral, uma variante patogênica em heterozigose no gene <i>ATM</i> não deve levar a uma contra indicação de radioterapia.	Câncer de pâncreas; ovário (3-5%); discutir risco de doença recessiva ataxia telangiectasia para descendentes.
CDH1	41-60% (especialmente câncer lobular)	Mamografia ou tomossíntese anual e considerar ressonância mamária anual a partir dos 30 anos (ou 5-10 anos antes da idade ao diagnóstico de câncer de mama mais jovem na família). Evidência insuficiente para indicar MRR, pode ser considerada conforme história familiar.	Câncer gástrico difuso
CHEK2	15-40%	Mamografia ou tomossíntese anual e considerar ressonância mamária anual a partir dos 40 anos (ou 5-10 anos antes da idade ao diagnóstico de câncer de mama mais jovem na família). Evidência insuficiente para indicar MRR, pode ser considerada conforme história familiar; os dados sobre risco são baseados em variantes do tipo <i>frameshift</i> , para algumas variantes do tipo <i>missense</i> os riscos parecem ser menores.	Câncer colorretal
PALB2	41-60%	Mamografia ou tomossíntese anual e considerar ressonância mamária anual a partir dos 30 anos (ou 5-10 anos antes da idade de diagnóstico de câncer de mama mais jovem na família). A MRR deve ser discutida.	Câncer de pâncreas; ovário (3-5%)

PTEN	40-60%	A partir dos 18 anos, atentar para alterações mamárias e informar ao médico sobre alterações percebidas. Mamografia ou tomossíntese intercalada com ressonância mamária anual dos 30-75. História familiar e pessoal determinará o rastreamento apropriado após os 75 anos. A MMR deve ser discutida.	Tireoide, colorretal e endométrio
TP53	>60%	A partir dos 18 anos, atentar para alterações mamárias e informar ao médico sobre alterações percebidas. Exame clínico mamário a cada 6-12 meses a partir dos 20 anos. RM mamária com contraste anual entre 20-29 anos. Mamografia ou tomossíntese intercalada com ressonância mamária anual dos 30-75. História familiar e pessoal determinará o rastreamento apropriado após os 75 anos. A MRR deve ser discutida.	Sarcomas, câncer de adrenal, entre outros.

Adaptado de Daly et al. (2021).





City Cancer Challenge Foundation (C/Can)

C/Can apoia cidades ao redor do mundo a promoverem acesso mais equitativo e de maior qualidade ao tratamento de câncer. Desde que foi lançado em 2017 pela União Internacional pelo Controle do Câncer (UICC), o C/Can tem desenvolvido um novo modelo de abordagem do acesso ao tratamento de câncer que, pela primeira vez, coloca a cidade como principal ator no sistema de saúde para responder a doença. Mais informações em www.citycancerchallenge.org



INSTITUTO
DE GOVERNANÇA
E CONTROLE
DO CÂNCER

Instituto de Governança e Controle do Câncer (IGCC)

Criado em 2021 a partir da iniciativa do City Cancer Challenge Foundation em Porto Alegre, o IGCC é o parceiro local de sustentabilidade do C/Can. Através de uma atuação multissetorial, o IGCC busca transformar a realidade da prevenção e do tratamento do câncer, qualificando as políticas de saúde, aprimorando a governança e atualizando as informações e dados sobre a doença.

Mais informações em www.igcc.org.br