MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

SABRINA RICHTER BEDIN

LINHA DE CUIDADOS DO CÂNCER DE MAMA FEMININO

Cuidado integral, qualidade assistencial e eficiência

PORTO ALEGRE

2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

SABRINA RICHTER BEDIN

LINHA DE CUIDADOS DO CÂNCER DE MAMA FEMININO DO HOSPITAL

Cuidado integral, qualidade assistencial e eficiência

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Avaliação e Produção de Tecnologias para o SUS no Programa de Pós-graduação em Avaliação de Tecnologias para o SUS do Grupo Hospitalar Conceição.

Orientador: Dr Marcelo Eduardo Zanella Capra
Coorientadora: Dra Luciane Kopittke.

PORTO ALEGRE
2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE
GRUPO HOSPITALAR CONCEIÇÃO
GERÊNCIA DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO E PRODUÇÃO DE TECNOLOGIAS PARA O SUS

Banca Examinadora

_____
Dr José Luiz Pedrini

_____
Dr Fernando Anschau

_____
Dra Bruna Donida

ATA DE APROVAÇÃO

AGRADECIMENTOS

Ao ATSPPG pela oportunidade de poder criar um projeto que possa melhorar a realidade do SUS.

Aos colegas que me incentivaram e compartilharam as suas experiências, permitindo o melhor planejamento do meu projeto.

Agradecimento em especial aos meus orientadores Luciane e Marcelo que sempre me apoiaram, colaboraram e ajudaram na análise crítica do projeto.

Ao meu pai que sempre me inspirou resolvendo grandes desafios nos seus projetos e que me ajudou com a sua experiência em questões que ninguém mais saberia auxiliar.

A todos os pacientes e seus cuidadores, que têm que lutar a cada dia para sobreviver ao câncer e a todo o labirinto imposto pelos múltiplos caminhos da assistência. A todos os meus colegas e familiares que me incentivaram, ajudaram e acreditaram que podemos melhorar a realidade daqueles que mais precisam da nossa atenção.

“Insanity: doing the same thing over and over again and expecting different results.
(“Insanidade: fazer a mesma coisa sempre e esperar diferentes resultados.”)

Albert Einstein

RESUMO

O projeto consiste na elaboração de uma ferramenta para a orientação da gestão de políticas de saúde e para orientação da prática clínica multidisciplinar do manejo do câncer de mama em usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) que possa ser aplicado no Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC). O uso desse instrumento está em consonância com os princípios do SUS, garantindo a universalidade de acesso aos serviços de saúde, a integralidade e a equidade da assistência.

O desenvolvimento da ferramenta foi fundamentado em evidências científicas robustas (revisões sistemáticas de qualidade preferencialmente, quando disponíveis), o que permite maior transparência no estabelecimento do fluxo assistencial e maior capacidade resolutiva. Foi realizada uma ampla revisão sobre cada ponto da linha de cuidados, sendo justificados os princípios para a formulação das recomendações, sendo descrita a qualidade das evidências encontradas e a adaptação necessária a realidade local.

Palavras-chave: “Linha de cuidado”. “Câncer de mama”. “Integralidade”. “Fluxo assistencial”.

ABSTRACT

The project consists in the elaboration of a tool to guide the management of health policies and to guide the multidisciplinary clinical practice of breast cancer management in users of the Sistema Único de Saúde (SUS) that could be applied at the Nossa Senhora da Conceição's Hospital (HNSC). The use of this instrument is in line with the principles of the SUS, ensuring universal access to health services, comprehensiveness and equity of care.

The development of the tool was based on robust scientific evidence (preferably systematic reviews with high quality when available). This allows greater transparency in the establishment of the care flow and greater resolution capacity. An extensive review was carried out on each point of the care line, justifying the principles for the formulation of recommendations, describing the quality of the evidence found and the necessary adaptation to the local reality.

Keywords: "Line of care". "Breast cancer". "Integrality". "Care flow".

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Linha de Cuidado do Câncer de Mama (Rede de Atenção).....25
FIGURA 2 – Fluxograma da Linha de Cuidados do Câncer de Mama.....90
FIGURA 3 – Primeira Parte da Linha de Cuidados do Câncer de Mama…..….....…91
FIGURA 4 – Segunda Parte da Linha de Cuidados do Câncer de Mama….....……92
FIGURA 5 – Terceira Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama.....93
FIGURA 6 – Quarta Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama.....94
FIGURA 7 – Quinta Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama.....95
FIGURA 8 – Sexta Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama.....96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC –Adriamicina (um dos nomes comerciais da doxorrubicina) e Ciclofosfamida

AEP –Atipia Epitelial Plana

AMSTAR – *Assessment Of Multiple Systematic Reviews*

APS – Atenção Primária a Saúde

ASCO –Sociedade Americana de Oncologia Clínica

ASTRO – Sociedade Americana de Radio-Oncologia

BCRAT – *Breast Cancer Risk Assessment Tool*

bHCG - β Gonadotrofina Coriônica Humana

BOADICEA – *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm model*

BI-RADS –*Breast Imaging Reporting and Data System*

IBIS – *International Breast Cancer Intervention Study model*

CADTH – *Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health*

CDIS – Carcinoma Ductal *In Situ*

CLIS – Carcinoma Lobular *In Situ*

CDI – Carcinoma Ductal Invasivo

CLI – Carcinoma Lobular Invasivo

EA – Esvaziamento Axilar

EBPH – *Evidence-Based Public Health*

ECR – Ensaio Clínico-Randomizado

ESMO - Sociedade Européia de Oncologia Clínica

EVIPNET – *Evidence-Informed Policy Network*

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HER2 – *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*

HDA – Hiperplasia Ductal Atípica

HLA – Hiperplasia Lobular Atípica

HR – Hazard Ratio

IC – Intervalo de Confiança

INCA – Instituto Nacional do Câncer

LHRH – Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante

MBE – Medicina Baseada em Evidência

MS – Ministério da Saúde

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NHS – *National Health Service*

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONGs – Organizações Não Governamentais

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

OR – *Odds Ratio*

PDQ – *Pretty Darn Quick*

PICOS – População/Problema, Intervenção, Comparadores, "Outcomes" (resultados) e "Study" (estudos)

PS – Performance Status

QT – Quimioterapia

RAS – Rede de Atenção à Saúde

RCE – Radiocirurgia Estereotáxica

RDT – Radioterapia

RE – Receptor de Estrogênio

RH – Receptores Hormonais

RM – Ressonância Magnética

ROLL – *Radioguided Occult Lesion Localization*

RP – Receptor de Progesterona

RS – Revisões Sistemáticas

RT - Radioterapia

RSL – Radioguided Seed Localization

SG – Sobrevida Global

SLD – Sobrevida Livre de Doença

SNC – Sistema Nervoso Central

SUPPORT – *Supporting Policy Relevant Reviews and Trials*

SUS – Sistema Único de Saúde

VPP – Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO **15**

OBJETIVOS **16**

1.1 Objetivo Geral 16

1.2 Objetivos Específicos 16

INTRODUÇÃO **17**

CAPÍTULO 1: MAGNITUDE DO PROBLEMA **19**

CAPÍTULO 2: LINHA DE CUIDADOS DA MULHER COM CÂNCER DE MAMA **21**

CAPÍTULO 3: MÉTODOS **23**

CAPÍTULO 4: FUNCIONAMENTO DA REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE **24**

CAPÍTULO 5: ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE **26**

5.1 O Papel da APS 26

5.2 Promoção de saúde e prevenção de doença 26

5.3 Detecção Precoce 27

5.3.1 Diagnóstico precoce 28

5.3.1.1 População alerta 28

5.3.1.2 Sinais e sintomas suspeitos 28

5.3.1.3 Sistemas e serviços de saúde preparados 31

5.3.2 Rastreamento 33

5.3.2.1 Auto-Exame e Exame Clínico 34

5.3.2.2 Mamografia 34

5.3.2.3 Ultrassonografia Mamária 36

5.3.2.4 Ressonância Nuclear Magnética 36

5.3.2.5 Tomossíntese 37

5.4 Conduta nos casos de exames de imagem alterados 37

CAPÍTULO 6: ATENÇÃO SECUNDÁRIA/TERCIÁRIA **40**

6.1 Diagnóstico oncológico: Avaliação mamária 41

6.1.1. Mamografia Diagnóstica 41

6.1.2. Ecografia Mamária 42

6.1.3. Biópsia Mamária 43

6.1.3.1 Biópsia Mamária por Agulha Grossa (*core biopsy*) 44

6.1.3.2 Biópsia Mamária por Agulha Fina 44

6.1.3.3 Biópsia Mamária Vácuo-Assistida 45

6.1.3.4 Biópsia por Estereotaxia 45

6.1.3.5 Biópsia Cirúrgica 45

6.2 Diagnóstico Oncológico: Avaliação Axilar 46

6.2.1 Sem lesão mamária suspeita 46
6.2.2 Neoplasia maligna de mama confirmada 47
6.3 Navegação de Pacientes 48
6.4 Manejo de Lesões Mamárias Não Malignas 49
6.4.1 Carcinoma Lobular In Situ ou Hiperplasia Lobular Atípica 49
6.4.2 Atipia epitelial plana, papiloma sem atipia, lesões fibroepiteliais - fibroadenoma 50
6.4.3 Lesões produtoras de mucina, potencial tumor filoides, lesões papilares, cicatriz radial, lesão esclerosante complexa ou histologias com maior risco de neoplasia conforme parecer do patologista 51
7.4.4 CLIS multifocal ou extensivo acometendo > 4 unidades ductais terminais 52
6.4.5 CLIS pleomórfico 52
6.4.5 Hiperplasia Ductal Atípica 52
6.4.6 Achado benigno, indeterminado, borderline e imagem discordante 53
6.4.7 Neoplasia maligna invasiva não mamária 53
6.4.8 Achado benigno, imagem compátivel 53
6.5 Manejo de lesões mamárias malignas 53
6.6 Definição da Conduta Oncológica 56
6.7 Tratamento Cirúrgico 57
6.7.1 Tipos de Cirurgia (Cirurgia Conservadora, Mastectomia e Cirurgia Oncoplástica) 57
6.6.2 Margens Cirúrgicas 59
6.6.3 Manejo Axilar 60
6.8 Tratamento Adjuvante 62
6.8.1 Quimioterapia 62
6.8.2 Terapia-alvo 64
6.8.3 Endocrinoterapia 65
6.8.4 Radioterapia 68
6.9 Tratamento Neoadjuvante 69
6.9.1 Quimioterapia 69
6.9.2 Endocrinoterapia 71
6.9.3 Monitoramento de resposta 71
6.10 Tratamento Paliativo 72
6.10.1 Terapias Sistêmicas Anti-Tumorais 73
6.10.1.1 Tumores RH positivos, HER2 negativo 74
6.10.1.2 Tumores RH negativos, HER2 positivo 75
6.10.1.3 Tumores RH positivos, HER2 positivo 75
6.10.1.4 Tumores RH negativos e HER2 negativos (triplo negativos) 75

6.10.2 Agentes modificadores ósseos 76
6.10.3 Radioterapia 76
6.10.4 Cirurgia Mamária 77
6.10.5 Tratamento do Derame Pleural Neoplásico 77
6.10.6 Tratamento da Doença Metastática para Sistema Nervoso Central 78
6.10.7 Tratamento da Compressão Medular 80
6.11 Reabilitação 81
6.11.1 Linfedema 82
CAPÍTULO 7: CONTINUUM DO CUIDADO ***83***
APÊNDICE 1: CÁLCULO DE RISCO ***84***
APÊNDICE 2: RISCO DE CÂNCER HEREDITÁRIO ***86***
APÊNDICE 3: ACOMPANHAMENTO PÓS DIAGNÓSTICO ***87***
APÊNDICE 4: LINHA DE CUIDADOS DO CÂNCER DE MAMA ***90***
REFERÊNCIAS ***97***
GLOSSÁRIO ***114***

APRESENTAÇÃO

O projeto consiste na criação de uma linha de cuidados do câncer de mama feminino que possa ser aplicada no HNSC. A linha foi desenvolvida, conforme os fluxos assistenciais, no sentido de atender as necessidades de saúde dessa população. Ela desenha o itinerário em uma forma de mapa que o usuário faz por dentro da rede de saúde.

Essa ferramenta permite aprimorar a organização do cuidado com o objetivo final de facilitar o acesso do usuário a rede. Possibilita uma forma de monitoramento e coordenação de cada etapa do cuidado, o que é necessário para o desenvolvimento de ações específicas para a melhora da qualidade do serviço prestado.

Cada etapa do cuidado foi revisada e projetada com base nas melhores evidências científicas disponíveis com o intuito de qualificar o cuidado e a gestão em saúde pública. O uso do conhecimento científico na tomada de decisão tem sido considerado um dos fatores mais importante para melhorar os resultados e sustentabilidade dos sistemas de saúde.

OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

O objetivo geral do projeto é a organização dos fluxos assistenciais, permitindo a coordenação do cuidado, a universalidade do acesso ao sistema de saúde público e a equidade da assistência.

1.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos consistem nos seguintes:

- padronização do cuidado, permitindo integralidade e equidade da assistência;

- delimitação das etapas do cuidado, permitindo monitoramento (de tempo e de qualidade) e desenvolvimento de ações especificas para qualificar os serviços de saúde;

- utilização de evidencias cientificas para a elaboração de uma linha de cuidados do câncer de mama feminino.

INTRODUÇÃO

O câncer é um grave problema de saúde pública. No Brasil, em 2018, representou a segunda maior causa de morte no país (227.920 óbitos), atrás apenas de doenças cardiovasculares (DATASUS TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO A SERVIÇO DO SUS, [*s. d.*]). Em 2020, a incidência do câncer de mama foi de 66.280 casos, sendo a neoplasia mais comum em mulheres (excluindo os casos de câncer de pele, não melanoma) (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019c). Embora o câncer de mama, em geral, apresente bom prognóstico oncológico em comparação a demais neoplasias, em países em desenvolvimento, como o Brasil, a sobrevida é de 75,2% em cinco anos, enquanto que em países desenvolvidos alcança 90% (ALLEMANI *et al.*, 2018). A disparidade nas taxas de mortalidade observada reflete uma combinação de fatores, como diferenças de acesso a detecção precoce (SALA *et al.*, 2021) e de intervenções terapêuticas mais eficazes (ALLEMANI *et al.*, 2015; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018).

Um dos grandes desafios no tratamento do câncer é iniciar o tratamento no tempo oportuno, situação em que o tratamento é mais efetivo. Isso exige dos serviços de saúde uma grande complexidade de ações necessárias e coordenadas capazes de permitir um cuidado integral de qualidade e eficiente. Mesmo com as importantes conquistas obtidas pelo SUS no combate ao câncer (BRASIL, 2012, 2019), ainda nos deparamos com a intensa fragmentação das ações e dos serviços de saúde, o que determina diagnóstico tardio, atraso no tratamento desses pacientes e perda de qualidade da assistência (ROSA *et al.*, 2020; TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO, 2019; TRIBUNAL DE CONTAS DE UNIÃO, 2011).

Uma das estratégias de organização e integração dos diferentes tipos de cuidado é a de criar uma linha de cuidados a paciente com câncer de mama (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019b; OLIVEIRA, 2016). Trata-se de uma ferramenta que propõem a reorganizar o fluxo assistencial e a implementar boas práticas na atenção com o intuito de fornecer uma assistência humanizada e de qualidade. A integralidade do cuidado possibilita um diagnóstico e início de tratamento mais rápido, mais custo-efetivo, além de maior possibilidade de cura, menor morbimortalidade associada a doença e ao tratamento e menor exposição ao estresse físico e psicológico de pacientes e familiares (GEBRIM, 2016; LOPES *et al.*, 2017; OLIVEIRA, 2016; PRADES *et al.*, 2011; RICHARDS *et al.*, 1999; ROENNEGAARD *et al.*, 2018).

Para a criação de uma linha de cuidados das pacientes com câncer de mama foi realizada ampla busca na literatura utilizando-se de preferência revisões sistemáticas nas principais plataformas de busca e incluídos documentos oficiais, diretrizes e protocolos clínicos das principais sociedades nacionais e internacionais do tratamento do câncer. Após a busca de evidências, foi traçado o itinerário da linha de cuidados, considerando as melhores evidências disponíveis e de acordo com os recursos disponíveis locais.

CAPÍTULO 1: MAGNITUDE DO PROBLEMA

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em mulheres no Brasil e no mundo, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. Para o Brasil, estimam-se 66.280 novos casos, para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres. Ocupa a primeira posição mais frequente em todas as Regiões brasileiras, com um risco estimado de 71,16 por 100 mil na Região Sul.

A incidência de câncer de mama não parece ser alterada pelo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), embora estados brasileiros com menor IDH apresentem uma tendência a maior mortalidade pela doença. No Brasil, em 2019 a taxa de mortalidade por câncer de mama variou de 13,62 a 20,67 por 100.000 habitantes, sendo o Rio Grande do Sul (RS) um dos estados da federação com a maior taxa. No RS em 2019, a taxa de mortalidade variou de 13,75 a 22,30 por 100.000 habitantes, conforme a região do Estado (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019c; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [*s. d.*]; ROSA *et al.*, 2020).

Embora o câncer de mama, em geral, apresente bom prognóstico, em países em desenvolvimento, como o Brasil, a sobrevida é de 75,2% em cinco anos, enquanto que em países desenvolvidos alcança 90,2% (ALLEMANI *et al.*, 2018). A disparidade nas taxas de mortalidade observada reflete uma combinação de fatores, como diferenças de acesso a detecção precoce (SALA *et al.*, 2021) e de intervenções terapêuticas mais eficazes (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2018).

No Brasil, observamos grandes inequidades entre pacientes provenientes do sistema público, que atende em torno de 75% da população, e do sistema privado. No sistema público em comparação ao sistema privado, há mais casos de diagnóstico de câncer de mama em estágio mais avançados (33,5 e 6,1% *vs* 14,7 e 3,2% nos estágios III e IV respectivamente) e mais casos de diagnóstico após o surgimento de sintomas e não pelos exames de rastreamento (76,9 vs 47,0%) (ROSA *et al.*, 2020).

Também há diferenças entre as macrorregiões do país. Embora exista uma tendência a estabilização e declínio da mortalidade por câncer de mama feminino em regiões com maior nível socioeconômico, observa-se um aumento substancial da mortalidade em regiões com

menores níveis socioeconômicos no período entre 1980 e 2009 (FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012) .

Conforme dados de revisão sistemática, um atraso de quatro semanas para o início do tratamento oncológico já está relacionado a maior mortalidade por neoplasia e quanto maior o atraso pior é esse desfecho (HANNA *et al.*, 2020). Em 2019, o percentual de pacientes registrados com câncer de mama que iniciaram o tratamento em até 60 dias no Brasil foi de 50% e na região sul 53,5% (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2020). Já no ano de 2017, no HNSC (os últimos dados publicados), observamos que 67% iniciaram o tratamento nesse período (NÚCLEO HOSPITALAR DE EPIDEMIOLOGIA, 2019). Embora parte dos pacientes estejam recebendo o tratamento dentro da expectativa legal, muitos ainda têm enfrentado demora.

É importante ressaltar que esses registros ainda não contemplam dados sobre o tempo para diagnóstico superior a 30 dias conforme exigido pela nova Lei nº 13.896/2019 (BRASIL, 2019). O tempo para realização de exames de diagnóstico e de extensão da doença são muito importantes, pois são etapas fundamentais para determinar e viabilizar o início do tratamento e, conforme relatórios de auditorias do Tribunal de Contas da União, o tempo para o diagnóstico do câncer tem sido umas das principais barreiras ao tratamento observadas por pacientes e gestores (TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO, 2019; TRIBUNAL DE CONTAS DE UNIÃO, 2011).

CAPÍTULO 2: LINHA DE CUIDADOS DA MULHER COM CÂNCER DE MAMA

A linha de cuidado é uma das estratégias de organização e integração dos diferentes setores envolvidos no *continuum* do cuidado do paciente oncológico. Ela permite que as mulheres e seus familiares recebam uma assistência humanizada e de qualidade, por meio da ampliação do acesso e da melhoria da qualidade da assistência através da reorganização do fluxo assistencial e da implementação de boas práticas na atenção (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019b; OLIVEIRA, 2016).

Trata-se da imagem pensada para expressar os fluxos assistenciais seguros e garantidos ao usuário, no sentido de atender as suas necessidades de saúde. Ela desenha o itinerário que o usuário faz por dentro de uma rede de saúde. Consiste em uma ferramenta que permite ao gestor poder pactuar fluxos, reorganizando o processo de atendimento, com a finalidade de facilitar o acesso do usuário a rede (FRANCO; SALGADO; SANTOS, 2011).

Após estabelecida, ela possibilita que cada etapa do cuidado seja monitorada e coordenada, de forma a permitir o desenvolvimento de ações específicas para a melhora da qualidade do serviço prestado (GIL; LUIZ; GIL, 2016; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019b; OLIVEIRA, 2016). Está completamente em consonância com os princípios do SUS (BRASIL, 1990), garantindo a universalidade de acesso aos serviços de saúde, integralidade, igualdade da assistência e permitindo a utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades e melhorar a capacidade de resolução e organização do serviço público.

A linha também serve como ferramenta tecnológica essencial para o programa de navegação de pacientes (OLIVEIRA, 2016). Esse programa foi desenvolvido, nos Estados Unidos em 1990 para endereçar as disparidades de desfechos em pacientes afro-americanas com câncer de mama nos Estados Unidos. Tem a finalidade de atuar na janela crítica de oportunidade para salvar os pacientes com câncer, eliminando as barreiras ao atendimento oportuno entre a suspeita, o diagnóstico e a continuidade do tratamento.

Esse processo prevê que o navegador ajude as pessoas a ultrapassar as barreiras sócio-econômicas, financeiras, culturais, burocráticas e psicológicas que dificultem o acesso aos

serviços de saúde (FREEMAN; RODRIGUEZ, 2011). Ao supervisionar todo o processo do tratamento, melhora a aderência ao mesmo, empodera as pacientes, fornece informações e suporte, atua como elo de ligação com todos os profissionais envolvidos no cuidado. Atualmente existe um esforço de introdução desse programa em grande parte dos centros de assistência ao câncer (OLIVEIRA, 2016; PAUTASSO *et al.*, 2018).

CAPÍTULO 3: MÉTODOS

Para a criação da linha de cuidado das mulheres com câncer de mama foram incluídas as melhores evidência científica sobre eficácia, toxicidade e custos.

Na primeira etapa, foi realizada uma revisão(OVERVIEW) de protocolos e diretrizes das principais sociedades de oncologia nacionais e internacionais como Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC), Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), *US National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* e *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*.

Na segunda etapa do projeto, realizou-se ampla busca na literatura utilizando-se de preferência revisões sistemáticas de qualidade, quando disponíveis, em inglês, português ou espanhol, nas bases de dados Medline/PubMed, LILACS, Scielo, Biblioteca Cochrane e Epistemonikos. Também foram incluídos na pesquisa os estudos referenciados nos documentos dos protocolos e diretrizes incluídos na primeira etapa. Devido à natureza da neoplasia de mama, de apresentação da recidiva muitas vezes tardia (mais de 10 anos após o diagnóstico) e devido à escassez de novos estudos sobre fatores de risco, foram incluídas referências dos últimos 25 anos sobre os tópicos de tratamento e últimos 30 anos sobre os tópicos sobre a apresentação clínica da doença.

Na terceira etapa, foi realizada uma síntese desses documentos e estudos em forma de itinerário da paciente na linha de cuidados, sendo adaptado conforme a realidade local. Dessa forma, foi então desenhado o passo-a-passo do paciente no *continuum* do cuidado perpassando desde a atenção primária até a atenção terciária e ou retorno a atenção primária.

Devido ao grande volume de informações e procurando-se manter a praticidade da ferramenta, na quarta etapa, fora realizada a análise crítica das evidências encontradas. Nos demais pontos da linha, foram identificados os documentos e estudos que orientaram as recomendações.

CAPÍTULO 4: FUNCIONAMENTO DA REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE

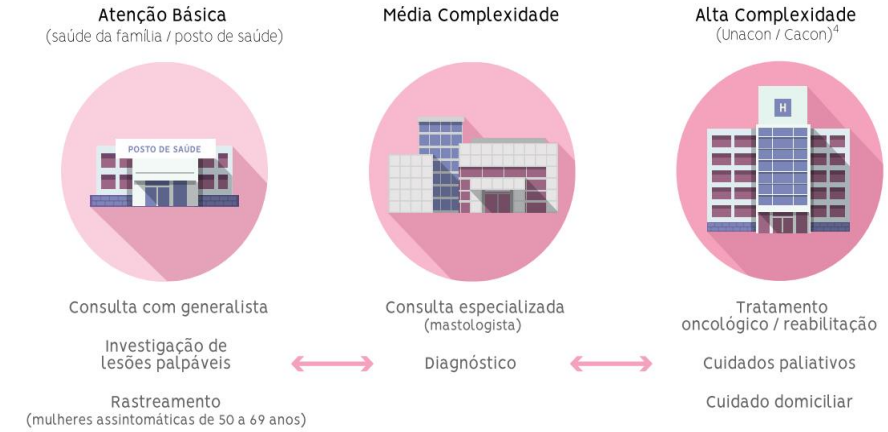
Para a estruturação da linha devem ser integrados os cuidados dos diversos níveis de atenção (primária, especializada de média complexidade e especializada de alta complexidade) cujo acesso e a resolutividade são condições-chave para o cuidado efetivamente integral. Na figura 1, podemos observar que a abordagem do câncer de mama perpassa todos os níveis de atenção, evidenciando a grande necessidade de articulação efetiva entre esses setores para garantir um cuidado integral (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019a).

Quando há suspeita de câncer, as mulheres são encaminhadas para a média/alta complexidade para investigação diagnóstica. Confirmado o diagnóstico de neoplasia, elas são encaminhadas para tratamento numa unidade hospitalar de referência, onde podem iniciar o tratamento oncológico e receber cuidados paliativos na medida em que forem necessários (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019a; MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Os encaminhamentos são feitos por meio do sistema de regulação que organiza o acesso aos serviços, sendo os gestores do SUS responsáveis por organizar o fluxo das mulheres em cada território desde a Atenção Primária a Saúde até a oferta de cuidados paliativos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019a).

Figura 1 – Linha do Cuidado no Câncer de Mama (Rede de Atenção)

(INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019a)



Fonte: Elaboração INCA.

CAPÍTULO 5: ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

5.1 O Papel da APS

A APS apresenta-se como o eixo estruturante do SUS e constitui-se como o primeiro nível de atenção na rede de atenção a saúde (RAS). Suas principais atribuições são: resolver a maioria dos problemas de saúde da população; organizar os fluxos e contra fluxos dos usuários dos serviços de saúde pelos diversos pontos de atenção à saúde; e responsabilizar-se pela saúde dos usuários em qualquer ponto de atenção à saúde em que estejam (SALA *et al.*, 2021).

No caso da linha de cuidado do câncer de mama, a APS é fundamental para a sua organização, considerando-se que a rápida identificação das pacientes doentes é um ponto crucial para uma atenção de qualidade. Deve realizar a estratificação do risco, indicando na população-alvo os exames de rastreamento no tempo e periodicidade. A APS deve estar apta a identificar, por meio da anamnese e do exame clínico das mamas, os casos suspeitos e referenciá-los para investigação diagnóstica definitiva quando necessário. Também tem um importante papel educando a população sobre os fatores de risco e de proteção para o câncer de mama (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

5.2 Promoção de saúde e prevenção de doença

A APS tem como atribuição a promoção de saúde e prevenção de agravos, devendo orientar a população sobre medidas que podem ajudar a reduzir o adoecimento por câncer de mama. Existem muitos fatores de risco para a neoplasia de mama, embora alguns não sejam modificáveis, o seu conhecimento auxilia na estratificação de risco da população.

O fator mais importante é a idade avançada, principalmente a partir dos 50 anos. Além disso, podemos destacar fatores genéticos (como mutações dos genes BRCA1 e BRC2, TP53, PTEN, PALB2, CHEK2, BARD1, ATM e RAD51C), fatores hereditários (câncer de ovário e mama na família), fatores endocrinológicos (como menopausa tardia – após 55 anos –, menarca precoce – antes dos 12 anos –, terapia de reposição hormonal, anticoncepcional oral, nuliparidade, idade > 30 anos para primeira gestação), obesidade após a menopausa, sedentarismo, consumo de álcool e exposição a radiação ionizante especialmente da região torácica antes dos 30 anos. Como fatores de risco mais específicos é importante destacar história prévia de carcinoma lobular in situ, hiperplasia atípica (ductal ou lobular), atipia epitelial plana,

múltiplas biópsias devido a alteração mamária suspeita de neoplasia, densidade mamária heterogênea ou extremamente densa e diagnóstico prévio de câncer de mama. A amamentação e a atividade física mostram-se como fatores de redução do risco e devem ser encorajados na população (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019c; JARA *et al.*, 2017; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021a; NGEOW; SESOCK; ENG, 2017; WCRF INTERNATIONAL, 2018).

5.3 Detecção Precoce

Nessa etapa do cuidado, o objetivo é detectar lesões pré-malignas ou malignas quando ainda estão localizadas no órgão de origem e antes que invadam os tecidos circundantes ou outros órgãos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019b). Há duas estratégias para a detecção precoce: o diagnóstico precoce e o rastreamento.

O diagnóstico precoce é formado pelo tripé: população alerta para os sinais e sintomas suspeitos de câncer; profissionais de saúde capacitados para avaliação dos casos suspeitos; e sistemas e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna, com qualidade e garantia da integralidade da assistência em toda a linha de cuidado (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

A estratégia do rastreamento consiste na realização periódica de exames para diagnosticar o câncer antes que apareçam os sintomas a ele associados. Há dúvidas de quanto o rastreamento é eficaz em melhorar a sobrevida global (SG) dos pacientes, embora o rastreamento com mamografia esteja associado a redução de mortalidade por câncer em grande partes das revisões sistemáticas (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013; MANDRIK *et al.*, 2019). Além disso, a realização da mamografia parece contribuir para a conscientização do câncer de mama entre pacientes e profissionais de saúde. Estudos evidenciam associação entre atraso para início de tratamento e a não realização de exames de rastreamento (BARROS, 2012; INNOS *et al.*, 2013). Na realidade brasileira, por exemplo, um estudo de corte transversal realizado com pacientes usuárias do sistema público de saúde no Distrito Federal mostrou uma associação (OR = 1,97; IC95%: 1,26-3,08) entre o atraso para o início de tratamento (>90 dias) e a não realização de exames de rastreamento nos últimos 2 anos (BARROS, 2012).

5.3.1 Diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce é buscado através da estratégia de conscientização do câncer de mama. Essa consiste no estímulo ao rastreamento e na educação sobre os sinais e sintomas do câncer de mama. Também promove a adoção de hábitos de vida saudáveis, esclarecendo os fatores de risco e de proteção contra o câncer de mama. Auxilia as mulheres a vencer as barreiras de falta de reconhecimento da doença, de demora da procura por assistência médica e de receio do diagnóstico e tratamento (AUSTOKER *et al.*, 2009; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015; JONES *et al.*, 2014; O'MAHONY *et al.*, 2017).

5.3.1.1 População alerta

Muitos tumores de mama são inicialmente detectados pelas próprias mulheres e não por rastreamento mamográfico (AUSTOKER *et al.*, 2009). Isso é uma realidade ainda maior para pacientes da rede pública de saúde, onde 76,9% são diagnosticadas após apresentarem sintomas clínicos da doença em comparação com 47,0% sistema privado (ROSA *et al.*, 2020). Algumas mulheres adiam a apresentação a um profissional de saúde por uma série de razões, incluindo o medo de um diagnóstico de câncer e a falta de conscientização sobre os sintomas da doença (AUSTOKER *et al.*, 2009; INNOS *et al.*, 2013; JONES *et al.*, 2014; O'MAHONY *et al.*, 2017).

Prever o impacto de campanhas de conscientização sobre o câncer de mama na sobrevivência e nos resultados gerais de morbimortalidade permanece um desafio devido à escassez de campanhas avaliadas adequadamente. A literatura mostra que, até certo ponto, todos os métodos de intervenção são eficazes para aumentar a conscientização sobre o câncer de mama. Entre os métodos, podemos destacar recursos escritos, cartazes em ambientes comunitários, intervenções em grupo e individuais e workshops (ANASTASI; LUSHER, 2019).

5.3.1.2 Sinais e sintomas suspeitos

A anamnese e o exame clínico das mamas estão entre os pilares da investigação diagnóstica na prática clínica. Os médicos da atenção primária devem estar aptos a reconhecer os sinais de alerta para o adequado referenciamento dessas pacientes aos serviços diagnósticos com maior brevidade possível (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015). Entretanto, como diria William Osler há quase um século: "*A medicina é uma ciência da incerteza e uma arte da probabilidade*". O encaminhamento de pacientes com baixo risco de câncer para

avaliação nos níveis subsequentes de atenção pode levar ao atraso no diagnóstico de pacientes que realmente apresentem neoplasia em função da incapacidade dos serviços de absorverem uma maior demanda. Outro ponto é que encaminhamento excessivo de casos com baixo risco de neoplasia eleva os custos para o sistema, sendo gerados consultas e exames desnecessários, além de expor os pacientes aos riscos de exames e procedimentos desnecessários, levando a estresse físico e psicológico (DUNCAN *et al.*, 2013; HANNA; MUNEER; KHALIL, 2005; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015; LANGTON; SIAU; BANKHEAD, 2016; POTTER *et al.*, 2007; THORNE; HUTCHINGS; ELWYN, 2006; ZHOU *et al.*, 2018).

O sistema de referenciamento ideal deve priorizar os casos com maior probabilidade de câncer, ou seja, que tenham um maior valor preditivo positivo (VPP) de neoplasia, o que indica a probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser realmente doente (SHAPLEY *et al.*, 2010). Em um sistema com complexas considerações políticas e de saúde e recursos finitos, o valor de corte para um encaminhamento deve levar em conta, entre outros fatores, a realidade local, consequências no atraso diagnóstico, capacidade de resolução do sistema e orçamento disponível. Na Inglaterra, por exemplo, os critérios foram escolhidos de forma que correspondessem a um risco de câncer de mama de 3% ou mais RAMZI; CANT, 2021). Na nossa realidade, ainda não há consenso sobre qual seria o VPP ideal para o referenciamento dessas pacientes e ainda carecemos de estudos para um maior refinamento dos critérios de encaminhamento e análises de custo-efetividade.

No Brasil, utilizamos, conforme recomendação do Ministério da Saúde (MS), os seguintes critérios para referenciamento:

- qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos;

- nódulo mamário em mulheres com mais de 30 anos, que persistem por mais de um ciclo menstrual;

- nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que vem aumentando de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade;

- descarga papilar sanguinolenta unilateral;

- lesão eczematosa da pele que não responde a tratamentos tópicos;

- homens com mais de 50 anos com tumoração palpável unilateral;

- linfadenopatia axilar;

- aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja;

- retração na pele da mama;

- alterações no formato do mamilo (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

Entre os modelos de referenciamento adotados por *guidelines* internacionais, um dos mais conhecidos é o "two week rule" adotado pelo sistema de saúde inglês (National Health Service - NHS). Nesse modelo é orientado encaminhar as pacientes usando a via de atendimento em duas semanas com especialista em câncer de mama nos seguintes casos:

- mulheres com 30 anos ou mais e nódulo mamário inexplicado com ou sem dor;

- mulheres com 50 anos ou mais e qualquer um dos seguintes sintomas em apenas um mamilo: corrimento, retração, outras alterações preocupantes.

Considerar esse tipo de encaminhamento quando:

- alterações na pele que sugerem câncer de mama;

- mulheres com 30 anos ou mais com um nódulo inexplicável na axila.

Considerar o encaminhamento não urgente em mulheres com menos de 30 anos com um nódulo na mama inexplicável com ou sem dor.

Esse sistema está em uso na Inglaterra desde 2016, porém tem sido questionado em função da baixa eficácia e alto custo para o sistema (HANNA; MUNEER; KHALIL, 2005; RAMZI; CANT, 2021).

A seguir serão descritos os principais estudos abordando essa problemática.

Os estudos procuram mostrar associações em termos de VPP para sinais e sintomas e probabilidade de apresentar câncer. Em uma revisão sistemática de estudos ingleses e

dinamarqueses com o objetivo de investigar as evidências de valor preditivo positivo (VPP) de sintomas de alarme e combinações de sintomas para diversos tipos de câncer, incluindo o de mama, na atenção primária mostrou os seguintes achados:

- VPP de **tumor suspeito à palpação** de 8,1-24, sendo a qualidade dos estudos (de coorte) considerada boa.

- Um único estudo de qualidade moderada quantificou razão de verossimilhança (likelihood-ratio) para **queixa de mamilo** de 3,1.

- Demais sintomas não puderam ser avaliados devido a ausência de estudos preenchendo os critérios de inclusão (HUGGENBERGER; ANDERSEN, 2015).

Um estudo de caso-controle usando um banco de dados inglês, avaliou a associação entre os sinais e sintomas mamários apresentados na consulta de atenção primária. Quatro características foram significativamente associadas ao câncer de mama: **nódulo na mama** (*odds ratio* (OR) 110; intervalo de confiança de 95% (IC) = I88 a 150), **dor na mama** (OR = 4,2; IC 95% = 3,0 a 6,0), **retração do mamilo** (OR = 26; IC 95% = 10 a 64), **secreção mamilar** (OR = 19; IC 95% = 8,6 a 41): todos os valores P <0,01. No ano anterior ao diagnóstico, 1.762 (44%) dos casos tiveram um nódulo na mama em comparação com 132 (0,8%) controles. O VPP do câncer de mama com nódulo mamário foi de 4,8% em mulheres com idade entre 40 e 49 anos, aumentando para 48% em mulheres com idade> 70 anos. Os VPPs foram mais baixos em mulheres que também relataram dor na mama. O risco de câncer de mama em uma mulher com dor na mama em particular foi relativamente baixo. A forte interação antagônica entre nódulo mamário e dor sugere que nódulos dolorosos são menos preditivos de câncer do que nódulos indolores (WALKER; HYDE; HAMILTON, 2014).

5.3.1.3 Sistemas e serviços de saúde preparados

No início da linha de cuidados, podemos destacar a importância da participação dos profissionais de saúde nos programas de educação comunitária para adoção de hábitos saudáveis de vida (alimentação adequada, controle do peso, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, prática de atividade física e amamentação). A participação de membros da comunidade em atividades educativas também pode ser uma das estratégias para a informação e a divulgação das medidas de controle do câncer. Para isso acontecer, os profissionais de saúde devem instruí-los e orientá-los (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015, 2019b).

É importante a recomendação dos exames de rastreamento conforme os critérios adotados pelo MS e garantir a periodicidade adequada. Quando os pacientes apresentam alterações que os levam a buscar os serviços de saúde é importante que os profissionais não subestimem os sinais e sintomas do paciente. Não devem prescrever ou incentivar indiscriminadamente o uso de medicamentos sintomáticos sem que se estabeleça o diagnóstico. Devem investigar por meio da anamnese e do exame físico cuidadoso. Devem encaminhar quando houver suspeita maior para neoplasia (ver critérios de referenciamento do MS em **sinais e sintomas suspeitos**) ou solicitar exames complementares quando julgarem necessários (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019b). Para reduzir o tempo de espera, é fundamental que a APS inclua, em seu processo de trabalho, o atendimento – sem agendamento ou com o mínimo de tempo de espera possível – dos casos de mulheres e homens com queixas mamárias (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

A qualidade dos exames de rastreamento, assim como de diagnóstico, deve ser monitorada, pois é um ponto crítico na linha de cuidado, impactando diretamente na sua efetividade. Testes de baixa qualidade são causas de *overdiagnosis, overtreatment,* atraso de diagnóstico real e desperdício de recursos. Falso negativos estão relacionados ao retardo diagnóstico e perda do tempo ótimo de intervenção. Exames falso positivos podem gerar ansiedade e levar a intervenções invasivas desnecessárias. É fundamental a adoção de medidas para garantir padrões de qualidade ideais, assim como investimentos em capacitação e qualificação dos profissionais envolvido no diagnóstico (KIRSHENBAUM *et al.*, 2020; OLIVEIRA, 2016).

As políticas de rastreamento devem ser incentivadas e implementadas. No entanto, o aprimoramento da infraestrutura para o diagnóstico e tratamento deve ser desenvolvido antes para que o acesso ao serviço seja universal e integral e não ocorram atrasos no seguimento do cuidado.

Os serviços de atenção secundária e terciária devem estar aptos a absorver a demanda dos casos encaminhados pela atenção primária e essa deve encaminhar apenas os casos que realmente apresentem maior probabilidade de neoplasia. O excesso de encaminhamento de pacientes com baixo potencial de câncer pode sobrecarregar o sistema e comprometer o atendimento de pacientes que realmente apresentem neoplasia (BARROS; UEMURA; MACEDO, 2012; POTTER *et al.*, 2007).

5.3.2 Rastreamento

No rastreamento, exames são aplicados em pessoas sadias procurando-se o diagnóstico de uma doença em sua fase pré-clínica (assintomática), o que não é diferente no caso do câncer de mama. Não implica em fechar o diagnóstico de neoplasia, pois sempre é necessário a confirmação histopatológica obtida através de biópsia (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2015).

A indicação de rastreamento populacional exige garantia de benefícios relevantes associados a intervenção na história natural da doença (maior potencial de cura, tratamentos menos mórbidos e aumento de sobrevida) frente aos riscos e danos potenciais do diagnóstico e do tratamento. O benefício é proporcional ao risco inicial de câncer de mama (o qual varia conforme a idade, história familiar de risco para câncer hereditário, neoplasia mamária prévia, expectativa de vida maior), devendo essa informação ser incorporado nas decisões de rastreamento (PACE; KEATING, 2014).

Os questionamentos quanto ao benefício do rastreamento devem-se a possibilidade de diagnóstico de tumores com diferentes perfis biológicos, sendo detectados tumores assintomáticos muitas vezes menos agressivos que os tumores que se apresentam com sintomas ao diagnóstico. O carcinoma *in situ*, por exemplo, é muito mais provável de ser detectado com mamografia de rastreamento e, embora menos da metade dos casos progrida para ser invasivo, essas mulheres serão tratadas com cirurgia, medicamentos e radioterapia (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

Outra questão é que o tratamento radioterápico pode aumentar a mortalidade geral devido aos efeitos cardiovasculares adversos e o tratamento de mulheres com baixo risco de progressão do câncer poderia ter um balanço negativo nas pacientes com biologia tumoral menos agressiva. O aumento é proporcional à dose média cardíaca, começa alguns anos após a exposição e continua por pelo menos 20 anos. Mulheres com fatores de risco cardíaco preexistentes têm maiores aumentos absolutos no risco de radioterapia do que outras mulheres (DARBY *et al.*, 2013).

Em contrapartida, os tumores detectados em estágios iniciais apresentam melhor sobrevida em longo prazo. A diferença da maior sobrevida observada em países desenvolvidos e em comparação com países em desenvolvimento como o Brasil desaparece quando

comparamos tumores no mesmo estadiamento clínico, o que nos leva a considerar a influência do percentual de casos em estágio clínico inicial na sobrevida geral (ALLEMANI *et al.*, 2018; ALOÍSIO DA COSTA VIEIRA *et al.*, [*s. d.*]). Muitas dúvidas ainda existem sobre essa questão, porém o rastreamento sistemático da população-alvo continua como sendo um dos pilares da detecção precoce.

5.3.2.1 Auto-Exame e Exame Clínico

O auto-exame e o exame clínico das mamas realizados de forma periódica não tem demonstrado benefício clinico e pode aumentar o risco de falsos-positivos e biópsias desnecessárias (KÖSTERS; GØTZSCHE, 2003; MANDRIK *et al.*, 2019; MYERS *et al.*, 2015). Não há indicação desses exames serem feitos de forma periódica, mas a educação/conhecimento sobre os sinais e sintomas é encorajado como forma de empoderamento das mulheres para o reconhecimento do câncer de forma mais precoce (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

Em um estudo realizado na Dinamarca antes da introdução do rastreamento mamográfico, o tamanho médio do tumor ao diagnóstico era de 33 mm entre 1978 e 1979 e 24 mm entre 1988 1989, o que pode sugerir um possível efeito da conscientização sobre o câncer de mama auxiliando o diagnóstico mais precoce (ROSTGAARD *et al.*, 2010).

5.3.2.2 Mamografia

Os debates sobre os benefícios e malefícios da mamografia continuam, apesar do acúmulo de evidências sobre o papel da mamografia no rastreamento (MANDRIK *et al.*, 2019; MYERS *et al.*, 2015; RAICHAND *et al.*, 2017). Dentre os aspectos positivos do rastreamento, podemos destacar a redução de mortalidade específica por câncer de mama e o diagnóstico precoce. Grande parte dos estudos apontam para um benefício em redução de mortalidade específica em torno de 20%. especialmente na faixa etária de 50-69 anos, embora algumas revisões apontem para um ponto *borderline* de significância estatística (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013; NELSON *et al.*, 2016). O diagnóstico da doença em estágios menos avançados é maior especialmente em pacientes com mais de 50 anos, sendo o RR de 0,62 (IC 95%, 0,46 a 0,83) (NELSON *et al.*, 2016).

Os aspectos negativos do rastreamento compreendem os seguintes: sobrediagnóstico, sobretratamento, exames falso-positivos e falso-negativos, exposição à radiação ionizante (do

próprio exame mamográfico e dos casos quando é realizada a radioterapia), impacto físico e psicológico nas pacientes e o impacto econômico. O sobrediagnóstico compreende a detecção de tumores que não causariam danos a saúde da paciente devido a natureza mais indolente do tumor diagnosticado no rastreamento. O sobretratamento corresponde ao maior risco dessas pacientes diagnosticadas pelo exame de rastreamento serem submetidas a tratamentos oncológicos que não impactariam em ganho de vida devido a natureza indolente da doença detectada de forma assintomática. Uma revisão sistemática sugere um percentual de sobrediagnóstico e sobretratamento em torno de em torno de 30% (GØTZSCHE; JØRGENSEN, 2013).

Sobre a periodicidade, há evidência de que a realização de forma bienal é tão efetiva quanto a anual em pacientes entre 50-69 anos e tem a vantagem de redução do número de exames falsos-positivos, o que pode levar a menor estresse psicológico para essas pacientes e menores custos para o sistema (MANDRIK *et al.*, 2019; MYERS *et al.*, 2015). Na comparação entre ensaios clínicos randomizados (evidência de qualidade moderada) a redução de mortalidade para mulheres de 50 a 69 anos foi semelhante entre os grupos de rastreamento sendo o RR, 0,86 (IC de 95%, 0,75-0,98) para menos de 24 meses e RR, 0,67 (IC de 95%, 0,51-0,88) para 24 meses. Quanto ao risco de falsos-positivos para mulheres com o primeiro rastreamento aos 50 anos, o risco cumulativo estimado em 10 anos foi de 9,4% (IC de 95%, 7,4% - 11,5%) para a mamografia anual e 6,4% (IC 95%, 5,6% -7,2%) para a bienal (MYERS *et al.*, 2015).

Para comparar os diferentes intervalos de rastreamento seria útil utilizar a expectativa de vida ajustada pela qualidade que é a medida em anos de vida ajustados pela qualidade, a qual serve para aferir os efeitos de diferentes intervenções de saúde na mortalidade. Entretanto, devido a incertezas quanto à estimativa da expectativa de vida, variações de taxas de sobrediagnósticos e diferentes medidas de peso avaliadas nos estudos é baixa a qualidade da evidência para a magnitude da associação de diferentes estratégias de rastreamento na expectativa de vida ajustada pela qualidade (MYERS *et al.*, 2015).

Sobre o risco de toxicidade associada ao exame, o número de mortes devido ao câncer induzido por radiação do rastreamento com mamografia digital foi estimado por meio de modelagem entre 2 a 11 por 100.000, dependendo da idade de início e do esquema de rastreamento (anual ou bienal) (NELSON *et al.*, 2016).

5.3.2.3 Ultrassonografia Mamária

A literatura até o momento não apresenta resultados sobre o impacto em mortalidade em câncer de mama com o exame de ultrassom mamário (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2016; MANDRIK *et al.*, 2019; REBOLJ *et al.*, 2018). Também não há evidências que avaliem a eficácia comparativa ou a acurácia diagnóstica da ultrassonografia mamária associada a mamografia em mulheres com 50 anos ou mais sem fatores de risco maior para neoplasia de mama.

Em mulheres com alto risco, há evidências de baixa qualidade de que o rastreamento com mamografia e ultrassom aumente a detecção de câncer (aumento de sensibilidade absoluto de 13%; P <0,05 em relação a mamografia isolada), porém as custas de um aumento de achados falso-positivos (2%) e biópsias subsequentes (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2016; HUANG *et al.*, 2021). O custo para a realização de ultrassom como triagem para mulheres de alto risco não candidatas a ressonância magnética (RM) seria em torno de $ 15.500 a $ 30.250 a cada ano durante os próximos 5 anos (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2016).

Evidências mais recentes apontam para um aumento de 40% para a detecção de neoplasia com ultrassom mamário em mamas densas. Apesar do aumento de sensibilidade para detecção de neoplasia, devemos observar que a indicação desse exame de rotina para mamas densas aumentaria de forma considerável a demanda, visto que aproximadamente 40% da população-alvo apresenta mamas pelo menos heterogeneamente densas (REBOLJ *et al.*, 2018). A recomendação atual é contra a realização de ultrassonografia de rotina como rastreamento.

5.3.2.4 Ressonância Magnética

O rastreamento de uma população não selecionada com RM não está esclarecido na literatura. Há evidências de maior sensibilidade que o exame mamográfico em uma população com maior risco de câncer de mama, porém com maior percentual de exames falso-positivos (SAADATMAND *et al.*, 2019).

Em estudo de custo-efetividade em uma população de mulheres jovens de alto risco dos Estados Unidos, a RM, quando comparada ao rastreamento mamográfico, identificou mais lesões malignas, porém não parece ter uma boa relação custo-benefício, mesmo na disposição de pagar limites acima de $ 120.000 / QALY (MOORE *et al.*, 2009). Em outro estudo clínico mais recente, realizado em hospitais holandeses, utilizando o modelo de micro-simulação,

mostrou custo-efetividade com o rastreamento por RM a cada 18 meses em mulheres com idade entre 35 e 60 anos e histórico familiar de câncer de mama (GEUZINGE *et al.*, 2020).

Embora exista evidência de custo-efetividade para pacientes de alto de risco, como portadores de mutações de BRCA (PETELIN *et al.*, 2018). ainda não dispomos de dados suficientes provenientes de revisões sistemáticas evidenciando impacto em mortalidade e disponibilidade do exame em largar escala para indicar o rastreamento sistemático com RM.

5.3.2.5 Tomossíntese

Não foram encontradas revisões sistemáticas que apresentem resultados sobre impacto em mortalidade. Grande parte dos estudos sugerem aumento da taxa de detecção de câncer com o uso de tomossíntese associada a mamografia digital (ALABOUSI *et al.*, 2020; CANELO-AYBAR *et al.*, 2021; HODGSON *et al.*, 2016; HOUSSAMI *et al.*, 2021b, 2021a; MJ *et al.*, 2021; ML *et al.*, 2018; RR *et al.*, 2020; XA *et al.*, 2018; ZENG *et al.*, 2021), porém há resultados conflitantes sobre taxa de recall, assim como falsos-positivos e falsos-negativos (CANELO-AYBAR *et al.*, 2021; ML *et al.*, 2018; RR *et al.*, 2020; XA *et al.*, 2018). Outro desfecho observado pelos estudos é que a tomossíntese não foi capaz de aumentar de forma consistente a detecção de câncer de mama de intervalo (câncer de mama diagnostico fora dos exames de rastreamento) (HOUSSAMI *et al.*, 2021b, 2021a; ZENG *et al.*, 2021).

5.4 Conduta nos casos de exames de imagem alterados

A forma mais utilizada para descrição dos resultados de mamografias é através do *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) (D'ORSI *et al.*, 2013). É uma ferramenta desenvolvida pelo *American College of Radiology* para padronizar o formato de um relatório de mamografia. Atualmente, também contempla a interpretação de ultrassonografia e ressonância magnética da mama. O uso do BI-RADS ajuda a orientar a tomada de decisões e serve como uma ferramenta na coleta de dados e auditoria de práticas individuais (KIRSHENBAUM *et al.*, 2020; VENKATARAMAN; SLANETZ, 2021).

As categorias de avaliação diagnóstica final indicam a probabilidade relativa de um diagnóstico normal, benigno ou maligno com base apenas nos achados de imagem. O corpo principal do relatório inclui a localização e a descrição de qualquer anormalidade usando descritores BI-RADS padrão. A localização de qualquer lesão é descrita com referência a um

quadrante ou posição do relógio e a profundidade dentro da mama (VENKATARAMAN; SLANETZ, 2021).

As categorias de avaliação final do BI-RADS padronizam o relato de achados mamográficos de 0 a 6 e as recomendações para posterior manejo: seguimento de rotina, seguimento em intervalo curto ou indicação de biópsia. O tipo de procedimento de investigação diagnóstica complementar dependerá do tipo de lesão encontrada nos achados clínicos ou radiológicos. Paciente com lesões mamárias palpáveis foram excluídas dos estudos que indicaram possibilidade de seguimento radiológico. Dessa forma, caso exista alteração suspeita ao exame clínico da mama, sugere-se prosseguir avaliação, mesmo que o BI-RADS seja 1,2 ou 3 (D'ORSI *et al.*, 2013).

A categoria 0 indica a necessidade de avaliação adicional e/ou mamografias anteriores para comparação. As categorias 1 e 2 indicam que não há evidências de malignidade. Ambos devem ser seguidos pela recomendação de manejo para exames de mamografia de rotina. A diferença é que a categoria 2 deve ser usada ao descrever um ou mais achados mamográficos benignos específicos no relatório, enquanto a categoria 1 deve ser usado quando nenhum desses achados for descrito.

A categoria 3 indica achado provavelmente benigno, com uma probabilidade ≤ 2% de malignidade, mas maior do que essencialmente 0% de probabilidade de malignidade de um achado caracteristicamente benigno. Não se espera que um achado provavelmente benigno mude durante o período sugerido de vigilância por imagem, por isso pode-se sugerir repetir o exame em curto intervalo de tempo por um período de 2 a 3 anos para estabelecer estabilidade do achado.

A categoria 4 é reservada para achados que não têm a aparência clássica de malignidade, mas são suficientemente suspeitos para justificar uma recomendação de biópsia. Devido a ampla faixa de probabilidade de malignidade (entre 2 a 95%), foi subdividida em 4ª (>2 e menor, igual a 10% risco), 4B (maior que 10 e igual a menor que 50%) e 4C (entre 50 e 95% de risco de malignidade). Espera-se que os médicos e pacientes tomem condutas informadas pelas probabilidades apresentadas.

A categoria 5 apresenta uma probabilidade muito alta (≥ 95%) de malignidade. Esta categoria inicialmente foi designada para descrever lesões para as quais o tratamento cirúrgico

inicial fosse considerado sem biópsia preliminar. Atualmente, pela ampla aceitação da biópsia percutânea guiada por imagem, o fundamento atual para o uso de uma avaliação de categoria 5 é identificar lesões para as quais qualquer diagnóstico anatomopatológico discordante, deva resultar em nova biópsia (geralmente cirúrgica).

A categoria 6 é reservada para exames realizados após biópsia para comprovação de malignidade (imagem realizada após biópsia percutânea, mas antes da excisão cirúrgica completa), em que não há anormalidades mamográficas diferentes do câncer conhecido que podem precisar de avaliação adicional (D'ORSI *et al.*, 2013).

CAPÍTULO 6: ATENÇÃO SECUNDÁRIA/TERCIÁRIA

A Atenção Secundária também denominada atenção especializada de média complexidade é composta por ações e serviços que visam atender aos principais problemas e agravos de saúde da população, cuja complexidade da assistência na prática clínica demande a disponibilidade de profissionais especializados e a utilização de recursos tecnológicos, para o apoio diagnóstico e tratamento. A seguir são citados exemplos de procedimentos de Média Complexidade:

- cirurgias ambulatoriais especializadas;

- patologia clínica;

- anatomia patológica e citopatologia;

- radiodiagnóstico.

A Atenção Terciária (Alta Complexidade) é composta por um conjunto de procedimentos que, no contexto do SUS, envolve alta tecnologia e alto custo, objetivando propiciar à população acesso a serviços qualificados, integrando-os aos demais níveis de atenção à saúde. Principais áreas que compõem a alta complexidade do SUS no contexto da oncologia, organizadas em redes são:

- assistência ao paciente oncológico;

- procedimentos de neurocirurgia;

- cirurgia das vias aéreas superiores e da região cervical;

- cirurgia da calota craniana, da face e do sistema estomatognático;

- genética clínica.

Na maior parte dos estados, esses procedimentos de média/alta complexidade foram historicamente contratados junto aos serviços de saúde, sejam privados com fins lucrativos, sejam filantrópicos ou universitários, e o acesso para a população dependeu da procura espontânea dos pacientes. Isso dificulta a alocação racional de recursos, levando a

desigualdades regionais. Esses serviços tornaram-se, frequentemente, a porta de entrada ao sistema, levando a uma desorganização do fluxo de atendimento e gerando aumento ineficiente de gastos públicos (BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE., 2007; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019b). Por esse motivo, há, sem dúvida, uma grande necessidade de reestruturação do fluxo regulatório dos usuários no sistema.

Outro grande desafio para a organização da média e alta complexidade é a delimitação de funções das esferas do governo (federal, estadual e municipal) no planejamento e financiamento e na execução de ações da média e alta complexidade. Essa divisão não foi estabelecida nas normas legais maiores que constituíram o SUS (BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE., 2007).

Ainda junto ao SUS, cabe destacar o relevante papel das organizações não governamentais (ONGs) que podem ajudar a agilizar o fluxo das usuárias no sistema, facilitando o acesso a procedimentos de diagnóstico (ANDRADE *et al.*, 2021).

Devido à grande complexidade de ações da atenção secundária e terciária no contexto do paciente oncológico, esse capítulo será divido em diagnóstico, tratamento e reabilitação.

6.1 Diagnóstico oncológico: Avaliação mamária

Para o diagnóstico histopatológico do câncer de mama e para a avaliação da extensão local, são necessários exames de imagem direcionados e biópsia. A seguir serão descritas as principais formas dessa avaliação.

6.1.1. Mamografia Diagnóstica

Após um exame de rastreamento com achados suspeitos de neoplasia ou após sinais e sintomas suspeitos, deve-se proceder a uma mamografia diagnóstica, exceto em caso de pacientes muitos jovens. A mamografia traz informações sobre a extensão da lesão e sobre o restante do parênquima na busca de lesões adicionais (multicentricidade) (TIEZZI, 2007). Embora o termo seja mamografia diagnóstica, os resultados desse exame geralmente não são suficientemente específicos para excluir a necessidade de biópsia (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

Pacientes com menos de 30 anos apresentam alta densidade mamária e baixa incidência de neoplasia (menos de 0,1%), o que reduz a capacidade discriminatória da mamografia, devendo-se realizar inicialmente a ecografia mamária (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

A mamografia de rastreamento consiste em duas imagens de raios X padrão de cada mama utilizando as incidências básicas craniocaudal e médio-lateral oblíqua. Já a mamografia diagnóstica inclui visualizações complementares para investigar melhor alterações suspeitas, como por exemplo, tangenciais, craniocaudal forçada, *cleavage*, médio-lateral ou perfil externo, lateromedial ou perfil interno e caudocranial, ampliações e pós compressão localizada da mama (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; PERRY *et al.*, 2008). A compressão localizada ajuda a diminuir a espessura mamária, e reduz a dispersão da radiação (aumentando o contraste), permite redução de radiação, restringe artefatos de movimento, diminui distorções (pois aproxima a mama do filme) e reduz a variação radiográfica (uniformizando a espessura mamária) (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007). Essas visualizações complementares em um estudo clínico permitiram a previsão correta do status benigno ou maligno no caso de lesões palpáveis em 77% dos casos *vs* 69% com as visualizações padrão (FAULK; SICKLES, 1992).

6.1.2. Ecografia Mamária

A ecografia mamária pode ser importante para a avaliação de massas e assimetrias mamárias e nos casos de nódulos especialmente em pacientes jovens. Deve ser realizada para a avaliação de massas/nódulos palpáveis, mesmo em casos de mamografia sem achados suspeitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; PERRY *et al.*, 2008). Se um nódulo lobulado ou regular for identificado na mamografia, deve-se complementar com ecografia mamária para identificar se o nódulo é sólido ou cístico, diferença fundamental para determinar a conduta posterior (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007)

Dentre outras utilidades da ecografia, podemos citar os seguinte:

- uso em pós-operatório para detectar líquido (seroma e hematoma), permitindo acompanhar a evolução do achado ou guiar procedimento de drenagem;

- avaliação de alterações mamárias no período gravídico e puerperal e;

- orientação de marcação pré-cirúrgica e biópsias percutâneas ("core biópsia" e mamotomia) (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007).

É importante ressaltar que devido a limitações do próprio método, não é útil para avaliação da maioria dos casos de microcalcificações mamária e de lesões espiculadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2007; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; PERRY *et al.*, 2008).

6.1.3. Biópsia Mamária

A biópsia mamária é essencial para o diagnóstico do câncer de mama. Além da confirmação histopatológica de neoplasia, as avaliações histológica e imuno-histoquímica são fatores decisivos no planejamento terapêutico e devem ser realizados antes do início de qualquer tratamento oncológico (CARDOSO *et al.*, 2019; MEATTINI *et al.*, 2017; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b). No caso de tumores multifocais e multicêntricos, todas as lesões devem ser biopsiadas (CARDOSO *et al.*, 2019).

A biópsia idealmente deve ser realizada de forma percutânea por agulha grossa (*core biopsy*) guiada pela palpação, ecografia (mais utilizado), estereotaxia (raiosX) ou RM. Também existe a biópsia a vácuo, método no qual várias amostras de biópsia podem ser removidas por meio de inserção única sob orientação de ecografia ou estereotaxia (KLIMBERG; RIVERE, 2016).

A ecografia tem muitas vantagens como técnica de orientação para biópsia de mama com agulha, incluindo acessibilidade de todas as áreas da mama e axila, visualização em tempo real da agulha, amostragem multidirecional, ausência de radiação ionizante, conforto do paciente, maior acesso e baixo custo (HELBICH; MATZEK; FUCHSJÄGER, 2004; HUANG *et al.*, 2014). A biópsia guiada por ressonância magnética de mama é uma técnica mais nova, com acesso muito limitado em função de poucos centros dedicados a esse procedimento. Trata-se de um procedimento mais demorado e que requer equipamento específico, equipe experiente e bem treinada (PAPALOUKA *et al.*, 2018).

6.1.3.1 Biópsia Mamária por Agulha Grossa (*core biopsy*)

Em estudo de revisão sistemática, a biópsia percutânea por agulha grossa mostrou similar acurácia diagnóstica a biópsia por excisão cirúrgica (padrão-ouro) e menores taxas de complicações graves (1 vs 2 a 10%). Um achado particularmente importante com força de evidência moderada foi que mulheres com câncer de mama diagnosticado por *core biopsy* geralmente puderam ser tratadas com um único procedimento cirúrgico, enquanto que as diagnosticadas por biópsia cirúrgica frequentemente foram submetidas a mais de um procedimento cirúrgico (razão de chances de efeitos aleatórios 13,7) (BRUENING, 2010).

Destaca-se que a biópsia percutânea por agulha grossa também apresenta alta precisão diagnóstica na avaliação de receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e *human epidermal growth factor receptor-type 2* (HER2) em comparação a biópsia cirúrgica conforme observado em estudo de meta-análise. Devido ao achado de maiores taxas de receptores hormonais positivos na *core biopsy* que na biópsia cirúrgica, o que pode ocorrer em função de problemas de fixação do material, heterogeneidade tumoral entre outros, sugere-se repetir os marcadores caso negativos (CHEN *et al.*, [*s. d.*]). O grau tumoral, por outro lado, apresenta uma concordância moderada entre esses tipos de biópsia em 71% das pacientes e maior tendência subestimação do que a superestimação (19 vs 9%) (KNUTTEL *et al.*, 2016).

Embora seja menos apurada para avaliação do grau histológico, a biópsia percutânea com agulha grossa ainda é a primeira escolha em função de segurança e boa acurácia para identificação de subtipo tumoral, devendo a biópsia cirúrgica ficar reservada para os casos nos quais a biópsia percutânea não for viável. Cabe destacar que, no caso de um exame anatomopatológico indicar um achado benigno em uma lesão considerada suspeita pela palpação e/ou exames de imagem, esse resultado é considerado discordante. Devendo-se então repetir a biópsia ou realizá-la de forma aberta para a confirmação histopatológica (KLIMBERG; RIVERE, 2016).

6.1.3.2 Biópsia Mamária por Agulha Fina

A biópsia por agulha fina não é mais utilizada de rotina para avaliação da lesão mamária (apenas no caso de avaliação axilar), devido a não poder diferenciar lesões invasivas de lesões *in situ* e pelo maior taxa de falsos negativos. Em estudo de meta-análise, a sensibilidade da *core*

biopsy foi melhor do que a da biópsia por agulha fina (87 vs 74%) e a especificidade foi semelhante (98 vs 96%) (WANG *et al.*, 2017).

6.1.3.3 Biópsia Mamária Vácuo-Assistida

Pode ser uma opção, quando disponível, principalmente no caso de microcalcificações. Esse tipo de biópsia em estudo de revisão sistemática mostrou menores taxas de subestimação de DCIS e maior taxa de recuperação das microcalcificações, embora maior porcentagem de complicações que a *core biopsy* (HUANG *et al.*, 2018). Existem vários dispositivos que permitem esse tipo de biópsia, em geral de alto custo, porém já há estudo indicando opção possivelmente mais custo-efetiva em nosso meio na avaliação de microcalcificações (CAMARGO JÚNIOR *et al.*, 2010). Outra vantagem desse tipo de biópsia em lesões mamárias maiores é o potencial de maior amostragem histológica, reduzindo erro de amostragem (PARK; HONG, 2014).

6.1.3.4 Biópsia por Estereotaxia

A estereotaxia é uma técnica utilizada para localizar lesões mamárias não palpáveis utilizando o cálculo de suas três coordenadas X, Y e Z a partir de duas imagens da lesão obtidas em um ângulo conhecido entre si. Ao contrário dos métodos de localização de mamografia, a estereotaxia oferece grande precisão, reduz a curva de aprendizado do operador e pode ser usada com qualquer instrumento de biópsia (PINA *et al.*, 2004).

Antes de planejar esse tipo de biópsia é preciso observar se o paciente apresenta alguma limitação física (restrição a movimentação cervical, das costas ou de membros inferiores – por exemplo, dependente de cadeira de rodas) ou história de suscetibilidade à reação vasovagal. Esses fatores podem impossibilitar o procedimento que requer o paciente permaneça imóvel com a mama em compressão por pelo menos 15-30 minutos (HUANG *et al.*, 2014).

6.1.3.5 Biópsia Cirúrgica

A biópsia cirúrgica excisional, também denominada aberta, envolve a remoção de toda a massa mamária ou área suspeita da mama por um cirurgião em uma sala de cirurgia. Destaca-se em relevância no contexto de lesões mamárias não palpáveis (ocultas) e em casos de achados discordantes em biópsias percutâneas (lesão suspeita pelo exame de imagem e achado histológico benigno em biópsia).

Antes da cirurgia, é necessário a utilização de um método para a localização pré-operatória dessas lesões. O mais utilizado é a marcação por agulhamento, no qual um médico radiologista introduz um fio ou clip metálico no tumor imediatamente antes da biópsia. Dentre outros métodos, podemos ainda citar a localização de lesão oculta radioguiada (*Radioguided Occult Lesion Localizatio:* ROLL), marcação com semente de iodo radioativo (*Radioguided Seed Localization:* RSL), marcação de carbono e marcação com corante azul de metileno. O ROLL utiliza um radioisótopo inespecífico, comumente tecnécio-99m (99mTc), injetado no tumor sob orientação estereotáxica ou ultrassonográfica e durante a cirurgia a lesão é então detectada por uma sonda gama portátil. Essa técnica é altamente viável em muitos ambientes e existem variações da técnica com o uso, por exemplo, de semente de iodo radioativo (RSL) (CHAN *et al.*, 2015; SILVESTRE *et al.*, 2013).

As principais desvantagens do agulhamento são a presença de um corpo estranho na avaliação patológica, transecção do fio, migração de fios, angústia e desconforto do paciente, lesão associada a farpas, pneumotórax e interferência na abordagem cirúrgica. Um estudo de revisão sistemática publicado na Cochrane, no qual foram comparadas as técnicas de agulhamento com ROLL e RL, concluiu não haver evidência clara para apoiar uma técnica em detrimento da outra, embora destaque que sejam necessários mais estudos para avaliar qual seria a melhor técnica (CHAN *et al.*, 2015).

6.2 Diagnóstico Oncológico: Avaliação Axilar

Os nódulos/massas axilares podem estar relacionados a linfonodos axilares, tecido mamário acessório ou outra anormalidade de tecido mole. A condução do caso depende se presença ou não de lesão mamária suspeita associada (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

6.2.1 Sem lesão mamária suspeita

A biópsia por agulha é recomendada para massa/nódulo axilar palpável que é suspeita em exames de imagem. No entanto, se a suspeita for de linfoma pode-se exigir avaliação patológica especial e excisão cirúrgica da massa axilar (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

É importante realizar um exame físico completo (incluindo o exame das mamas e a avaliação de adenomegalias em outras cadeias linfonodais) e uma anamnese completa para

verificar a presença de sinais ou sintomas de outras patologias que justifiquem o achado, pois lesões axilares são frequentemente relacionadas a doenças benignas. Possíveis condições clínicas associadas à adenopatia sistêmica: lúpus, artrite reumatoide, infecção por HIV, linfoma, tuberculose, implantes mamários, entre outras. Quando são identificadas células neoplásicas nos linfonodos axilares, o câncer de mama é o foco mais comum (MUTTARAK; CHAIWUN; PEH, 2004; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b). Caso nenhuma doença sistêmica seja encontrada, deve-se proceder aos exames de imagem de diagnóstico de câncer de mama apropriados para a idade (ecografia e mamografia para ≥30 anos e ultrassom para <30 anos). A ecografia é importante para complementação da mamografia nesses casos, visto aumentar a sensibilidade de detecção de neoplasia (PARK *et al.*, 2002).

Em estudo retrospectivo de série de casos, foram avaliadas mamografias de 43 pacientes que apresentavam nódulos/massas axilares unilaterais palpáveis e ausência de alteração ao exame físico das mamas. O tamanho nodal não foi significativamente diferente entre os linfonodos benignos e malignos. Foram observadas causas benignas em 21 pacientes como hiperplasia nodal reativa, doenças vasculares do colágeno, linfadenite aguda bacteriana, tuberculosa, lipoma, fibroadenoma e hematoma. Nos 22 pacientes restantes, observaram-se linfadenopatia maligna devido as seguintes causas:

- 5 casos de carcinoma de mama ipsilateral oculto;

- 9 casos de carcinoma da mama contralateral prévio;

- 8 casos de neoplasia primária não-mamária (MUTTARAK; CHAIWUN; PEH, 2004).

6.2.2 Neoplasia maligna de mama confirmada

A avaliação de linfonodos regionais, incluindo os axilares, é parte integral da avaliação de estadiamento do câncer de mama sendo um dos fatores prognósticos mais importantes e desempenhando um importante papel no planejamento terapêutico. Quando houver suspeita de acometimento tumoral, deve-se realizar biópsia especialmente nos casos que serão conduzidos com tratamento neoadjuvante (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a). Nos casos de linfonodos axilares não palpáveis, a biópsia por agulha fina tem apresentado redução na sua indicação após estudos que mostraram a possibilidade de omissão da dissecção axilar completa após a biópsia do linfonodo sentinela (GIBBONS; QUINN; GIBBONS, 2019).

A ultrassonografia axilar é um método de avaliação axilar moderadamente sensível e bastante específico no diagnóstico de envolvimento metastático. Quando utilizado um ponto de corte de espessura cortical do linfonodo de 2,5 mm, a classificação ultrassonográfica mostrou 85% de sensibilidade, 78% de especificidade em um estudo clínico que avaliou prospectivamente o papel da classificação dos linfonodos axilares por ultrassonografia em pacientes com câncer de mama por correlação histológica cirúrgica e biópsia de linfonodo sentinela (CHO *et al.*, 2009). Em estudos de revisões sistemáticas, a ecografia combinada a biópsia mostrou uma sensibilidade na detecção de acometimento metastático em torno de 30-62% e uma especificidade, chegando próximo 100% (ALVAREZ *et al.*, 2006; E DIEPSTRATEN *et al.*, 2014).

6.3 Navegação de Pacientes

O programa de navegação de pacientes foi desenvolvido em 1990 com a finalidade de atuar na janela crítica de oportunidade para salvar os pacientes com câncer, eliminando as barreiras ao atendimento oportuno entre a suspeita, o diagnóstico e a continuidade do tratamento. Inicialmente foi desenvolvido para atender a uma demanda de pacientes com perfil socioeconômico mais desfavorecido e posteriormente teve seu papel ampliado para todos tipos de pacientes oncológicos. Esse processo prevê que o navegador, ajude os pacientes e seus cuidadores a ultrapassar as barreiras socioeconômicas, financeiras, culturais, burocráticas e psicológicas que dificultem o acesso aos serviços de saúde (FREEMAN; RODRIGUEZ, 2011). Promove maior adesão ao plano diagnóstico e terapêutico, maior acesso aos cuidados assistenciais no tempo adequado, maiores taxas de comparecimentos as consultas e maior qualidade no cuidado (BERNARDO *et al.*, 2019; OLIVEIRA, 2016).

O custo-benefício da navegação pode variar em função do intervalo de tempo entre a triagem e o diagnóstico, percentual no número de mulheres que recebem diagnóstico e tratamento de câncer e do valor preditivo positivo da mamografia alterada. Considerações especiais devem ser feitas em relação às características da doença, participantes do programa e o teste de triagem inicial que determina a elegibilidade do programa para otimizar recursos em programas de navegação de baixo custo (MARKOSSIAN; CALHOUN, 2010). Além disso, deve-se considerar economias de custos futuros, pois o programa de navegação melhora a utilização de cuidados de saúde incluindo menos hospitalizações, menos visitas a departamentos de emergência e menos admissões em unidades de terapia intensiva (BERNARDO *et al.*, 2019).

Em estudo de revisão sistemática, a navegação de pacientes com suspeita de câncer de mama resultou em resolução diagnóstica mais oportuna em grupo de pacientes pertencentes a grupos minoritários e de baixa renda (BATTAGLIA *et al.*, 2016). Outra revisão sistemática, mostrou custo-efetividade desses programas em 8 de 10 estudos incluídos (BERNARDO *et al.*, 2019).

6.4 Manejo de Lesões Mamárias Não Malignas

A maioria dos achados de *core biopsy* são classificado como normal (B1), benigno (B2) ou maligno (B5). Existem ainda as categorias de lesão de potencial maligno incerto (B3) e de maior potencial de malignidade(B4) (RAKHA *et al.*, 2011). Entre as lesões B3 podemos citar a proliferação epitelial intraductal atípica (Hiperplasia Ductal Atípica - HDA), neoplasia lobular (incluindo Carcinoma Lobular *In Situ* – CLIS – e Hiperplasia Lobular Atípica – HLA), Atipia Epitelial Plana (AEP), cicatriz radial, lesões papilares e Tumor Filóide (CATANZARITI *et al.*, 2021).

Embora a categoria B3 constitua uma proporção pequena de todas as biópsias (3-9%), a maioria dos casos é levada a cirurgia para estabelecer um diagnóstico histológico definitivo, levando a um procedimento invasivo e de alto custo. A porcentagem de reclassificação dessas leões na espécime cirúrgica para CDIS ou carcinoma de baixo grau é torno de 35% (CATANZARITI *et al.*, 2021).

Embora a excisão aberta fosse anteriormente preferida para tratar todas as lesões de alto risco, o tratamento personalizado tem sido cada vez mais utilizado para reduzir o *overtreatment*, poupar as pacientes da ansiedade gerada por esses diagnósticos e reduzir os custos associados à excisão cirúrgica. De acordo com as diretrizes recentes, as lesões de alto risco podem ser tratadas com acompanhamento de imagem, excisão a vácuo ou excisão aberta (CATANZARITI *et al.*, 2021; RAGETH *et al.*, 2019).

6.4.1 Carcinoma Lobular In Situ ou Hiperplasia Lobular Atípica

O termo neoplasia lobular refere-se a um espectro morfológico de lesões, incluindo HLA e o CLIS clássico. Tende a ser multicêntrico em 85% dos casos e bilateral em até 67% dos casos. O CLIS é um fator de risco e um precursor não obrigatório de carcinoma mamário. Esse

dado vem da conclusão de estudos, os quais evidenciaram que pacientes com CLIS desenvolveram carcinomas invasivos ipsilaterais e contralaterais da mama em igual frequência e que muitos desses carcinomas eram de diferenciação ductal. O risco relativo de carcinoma invasivo após o diagnóstico de CLIS clássico é de aproximadamente 9 a 10 vezes o da população em geral e o risco cumulativo é de 8% após 5 anos, 15% após 10 anos, 27% após 15 anos, 35% após 20 anos e mais de 50% após 23 anos (CATANZARITI *et al.*, 2021; GINTER; D'ALFONSO, 2017; WEN; BROGI, 2018).

O manejo do neoplasia lobular clássica diagnosticado na *core biopsy* permanece controverso, porém devido a baixa taxa de reclassificação para lesão mais invasiva na excisão cirúrgica, vários *guidelines* mais recentes permitem a vigilância desse achado após a sua completa excisão em biópsia percutânea (GINTER; D'ALFONSO, 2017; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; WEN; BROGI, 2018). A segunda Conferência Internacional de Consenso sobre lesões B3, por exemplo, recomenda que uma lesão contendo apenas componente clássico que seja visível no exame de imagem seja submetida à excisão vácuo assistida, sendo depois a vigilância justificada se não houver discordância patológico-radiológica ou lesão residual. A vigilância pode ser realizada com anamnese e exame físico a cada 6 a 12 meses e mamografias entre 6 a 12 meses (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; RAGETH *et al.*, 2019; WEN; BROGI, 2018).

Após uma *core biopsy* indicando HLA ou CLIS, a taxa de conversão para diagnóstico de doença invasiva após uma cirurgia aberta é de apenas 3,4 e 4,5% respectivamente (SUSNIK *et al.*, 2016). A obtenção de margens cirúrgicas negativas em espécimes de excisão para CLIS clássico não é necessária (GINTER; D'ALFONSO, 2017). Essas recomendações levam em consideração a evolução natural dessas patologias, com baixo potencial evolutivo, mas com a característica de marcadores de risco para neoplasias futuras.

6.4.2 Atipia epitelial plana, papiloma sem atipia, lesões fibroepiteliais - fibroadenoma

A AEP parece estar associada a um risco ligeiramente aumentado de câncer de mama (1–2 vezes). As lesões encontradas após esse achado são principalmente HDA e Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) de baixo grau. A recomendação das diretrizes atuais é cada vez mais favorável à vigilância se a lesão for pequena e os achados radiológicos forem completamente removidos pela biópsia (RAGETH *et al.*, 2019).

Para papilomas sem atipia, as opções de manejo são variáveis. Uma lesão papilar que já passou por *core biopsy* ou biópsia à vácuo não precisa ser submetida a nova excisão cirúrgica se a amostra histológica for suficiente e exista concordância com os achados de imagem. Para papilomatose, a cirurgia é recomendada (CATANZARITI *et al.*, 2021).

No caso de lesões fibroepiteliais diagnosticadas em *core biopsy,* a indicação deve ser a excisão cirúrgica aberta com margens claras na maior parte dos casos. Se acidentalmente for diagnosticado, sem qualquer achado de imagem correspondente, a vigilância pode ser indicada se a impressão for de um caso favorecendo o fibroadenoma (RAGETH *et al.*, 2019).

6.4.3 Lesões produtoras de mucina, potencial tumor filoides, lesões papilares, cicatriz radial, lesão esclerosante complexa ou histologias com maior risco de neoplasia conforme parecer do patologista

No caso de lesão do tipo mucocele (mucocele-like lesions) não associada a lesão tipo massa e sem atipias diagnosticada após biópsia por agulha grossa e com concordância radio-patológica, a vigilância clínico-radiológica pode ser considerada devido ao baixo probabilidade de reclassificação da lesão. Se presença de atipias, a recomendação é de excisão cirúrgica devido a uma taxa de reclassificação após biópsia entre 15 a 20% (GINTER; TANG; SHIN, 2020).

O tratamento usual para o tumor filóide é a excisão cirúrgica. A possibilidade de subestimação após *core biopsy* é de aproximadamente 20% e após biópsia à vácuo 8%. Quando encontrado então após biópsia por agulha grossa, há necessidade de excisão cirúrgica aberta com margens claras. Se acidentalmente encontrado na biópsia à vácuo, sem achado de imagem correspondente, a vigilância de um tumor filóide benigno pode ser justificada. No caso de tumores limítrofes ou malignos, a indicação é de excisão com margens adequadas (CATANZARITI *et al.*, 2021; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; RAGETH *et al.*, 2019).

As cicatrizes radiais são lesões mamárias que podem mimetizar o carcinoma invasor devido à sua configuração estrelada. A lesão esclerosante complexa é uma lesão um pouco maior que a cicatriz radial (>10mm) e com estrutura mais complexa. Ambas podem estar associadas a outras lesões de alto risco e lesões proliferativas com atipia, o que aumenta o risco de reclassificação após excisão cirúrgica. A indicação é de ressecção completa da lesão, que

pode ser por biópsia a vácuo ou cirurgia aberta (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; RAGETH *et al.*, 2019). No caso de lesões pequenas e sem atipias após a biópsia por agulha grossa, pode-se considerar o acompanhamento (RAGETH *et al.*, 2019).

7.4.4 CLIS multifocal ou extensivo acometendo > 4 unidades ductais terminais

CLIS multifocal ou extenso (acometendo mais de 4 unidades de ductos terminais) está associado a maior risco de reclassificação após excisão cirúrgica, devendo ser excisado cirurgicamente (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b). Em estudo de série de casos de uma instituição, 21% dos casos de CLIS com acometimento de mais de 4 unidades ductais resultaram em reclassificação após a biópsia *vs* 2,2% dos demais casos (p 0,0007) (RENDI *et al.*, 2012).

6.4.5 CLIS pleomórfico

A história natural do CLIS pleomórfico permanece mal caracterizada devido à raridade desse achado sem carcinoma invasivo concomitante. Não há dados de ensaios clínicos prospectivos randomizados disponíveis. As taxas de reclassificação para histologia mais invasiva após excisão cirúrgica é em torno de 25% a 30% (WEN; BROGI, 2018).

A identificação de variante de CLIS em uma amostra de biópsia de agulha exige excisão cirúrgica, independentemente da concordância radiológica-patológica. Se foir observada a presença de variante CLIS perto da margem cirúrgica, a re-excisão pode ser considerada, porém não há consenso na literatura (GINTER; D'ALFONSO, 2017; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; WEN; BROGI, 2018).

6.4.5 Hiperplasia Ductal Atípica

A HDA é uma das lesões B3 mais comuns da mama e com maior risco de transformação maligna. É, portanto, considerado um precursor não obrigatório do câncer invasivo, bem como um fator de risco independente para o câncer de mama (CATANZARITI *et al.*, 2021).

O diagnóstico de HDA na *core biopsy* ou biópsia a vácuo pode ser desafiador, uma vez que a HDA pode ser um achado isolado ou um pequeno componente do CDIS (CATANZARITI *et al.*, 2021). Em estudo de metanálise, taxa reclassificação para malignidade após cirurgia variou entre 23 a 42% dependendo do tipo de biópsia realizada inicialmente e foi de 14%

quando considerados apenas os casos com aparente remoção completa da lesão após a biópsia (SCHIAFFINO *et al.*, 2020).

O manejo dessas lesões deve ser realizado por excisão cirúrgica, podendo o acompanhamento clínico ser justificado em casos particulares após discussão multidisciplinar (CATANZARITI *et al.*, 2021; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; RAGETH *et al.*, 2019).

6.4.6 Achado benigno, indeterminado, borderline e imagem discordante

Quando não há concordância dos achados com os exames de imagem, a recomendação é que se proceda a discussão multidisciplinar do caso. Persistindo a impressão de discordância entre o achado da biópsia e o exame de imagem, uma nova biópsia por excisão cirúrgica deve ser considerada ou, em alguns casos, uma nova *core biopsy* (CATANZARITI *et al.*, 2021; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b; NEAL *et al.*, 2014; RAGETH *et al.*, 2019).

6.4.7 Neoplasia maligna invasiva não mamária

Nesses casos, deve-se avaliar o resultado do exame anatomopatológico e complementar com o exame de imuno-histoquímica para definição de sítio primário tumoral. É importante realizar anamnese e exame físico completo para auxiliar no correto diagnóstico. O tratamento será determinado conforme o sítio primário tumoral não mamário.

6.4.8 Achado benigno, imagem compátivel

Nesses casos, pode seguir o acompanhamento usual conforme o risco da paciente ou realizar um acompanhamento mais frequente conforme a impressão de risco de malignidade persistir (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

6.5 Manejo de lesões mamárias malignas

Após o diagnóstico de neoplasia maligna primária de mama é necessária a avaliação histopatológica e imuno-histoquímica para auxiliar a definição terapêutica. No caso de neoplasia invasiva, é necessária a avaliação de HER2, que pode ser obtida por imuno-histoquímica e em casos de resultados indeterminados, deve-se realizar a hibridização *in situ*.

No caso de negatividade para receptores hormonais e HER2 nas amostras de biópsia, é aconselhável retestá-las na amostra cirúrgica. Em caso de discrepância, os resultados da amostra cirúrgica são considerados definitivos. Para tumores pequenos diagnosticados por biópsia, medir apenas o tumor residual na excisão cirúrgica pode resultar em subestimação, recomenda-se, então, correlacionar com os exames imagem, clínicos e o total dos achados microscópicos (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Deve-se realizar a anamnese com atenção especial ao estado menopausal e histórico familiar de câncer de mama e ovário e exame físico completo, o qual deve incluir palpação bimanual das mamas e linfonodos regionais e avaliação para metástases (ossos, fígado e pulmões). O exame clínico adequado da mama incluí o seguinte: posição ereta e supina durante a inspeção e palpação de todos os componentes da mama (lateral-medial: da linha axilar média ao esterno; cefálico-caudal: da clavícula à crista inframamária), axila e bacias de linfonodos claviculares. A localização do relógio / quadrante e a distância do mamilo facilitam a correlação geográfica com os achados de imagem (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b). O exame neurológico será necessário caso sintomas (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a).

Recomenda-se uma avaliação mínima do sangue (hemograma completo, testes de função hepática e renal, níveis de fosfatase alcalina, cálcio e bHCG em pacientes em idade fértil) antes da cirurgia oncológica e da terapia (neo) adjuvante sistêmica (CARDOSO *et al.*, 2019). Em pacientes na qual há plano do uso de antracíclicos, trastuzumabe ou pertuzumabe, é recomendada a avaliação de função cardíaca antes do tratamento, podendo ser realizada com ecocardiograma ou cintilografia (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018b). Não estão indicados exames de estadiamento no caso de doença em estágio inicial, exceto quando houver sinais ou sintomas suspeitos (CARDOSO *et al.*, 2019).

- se perda de peso importante, considerar estadiamento sistêmico;

- se dores ósseas ou aumento de fosfatase alcalina, considerar cintilografia óssea;

- se sintomas pulmonares, considerar tomografia de tórax com contraste;

- se sintomas gastro-intestinais ou pélvicos, ou alterações de fosfatase alcalina ou marcadores hepáticos, considerar tomografia de abdome total com contraste ou RM com contraste;

- se sintomas neurológicos, sugere-se RM de crânio com contraste;

- se suspeita de compressão medular, sugere-se RM de coluna com contraste (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Em casos de tumores localmente avançados (com linfonodos axilares clinicamente positivos; tumores maiores ou igual a 5cm; ou estádio clínico maior, igual a IIB) ou com biologia tumoral agressiva, considerar avaliação sistêmica com:

- tomografia computadorizada de tórax com contraste;

- tomografia computadorizada de abdome e pelve com contraste ou RM com contraste;

- cintilografia óssea;

- radiografia de ossos sintomáticos e, ou com captação na cintilografia.

Não há indicação para realização de CEA e CA 15-3 no estadiamento (BUZAID *et al.*, 2020).

Em pacientes que estão na pré-menopausa, deve-se realizar aconselhamento sobre fertilidade (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). É importante destacar que não é indicada gestação durante o tratamento oncológico, seja quimioterápico, radioterápico, endocrinoterápico ou com drogas-alvo. É recomendado o uso de métodos de barreira não hormonais para anticoncepção (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Se houver risco de câncer de mama hereditário, encaminhar a paciente para avaliação genética (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Perfis de expressão gênica validados podem ser usados para obter informações prognósticas e, ou preditivas adicionais e ajudar na tomada de decisão sobre a quimioterapia adjuvante (CARDOSO *et al.*, 2019).

6.6 Definição da Conduta Oncológica

Após o diagnóstico oncológico, é necessária a definição terapêutica. A escolha do tratamento deve levar em consideração o estadiamento inicial da doença (TNM), volume tumoral, presença ou ausência de receptores hormonais, presença de mutação de BRCA, história de tratamentos prévios e toxicidade apresentada, presença e sítios de metástases, intervalo entre o tratamento prévio e a progressão ou recidiva (no caso de novo câncer ou doença metastática), *performance status*, idade, comorbidades, status de menopausa, desejo de preservação da fertilidade, necessidade de rápida resposta, condições sócio-econômicas e condições de acesso a tratamentos e recursos em caso de toxicidade.

O tratamento é complexo e envolve a combinação de modalidades de terapias locais, como cirurgia e radioterapia, e tratamentos sistêmicos anticâncer, incluindo quimioterapia, endocrinoterapia e drogas-alvo, além de medidas de suporte. Os tratamentos podem ser realizados em várias combinações e diferentes sequenciamentos. O uso de biomarcadores preditivos como RE, RP, HER2 e Ki67, além de perfil ajudam a determinar o tratamento de escolha.

Em pacientes com doença localizada (sem evidência ou suspeita de metástases), o tratamento inicial pode ser a cirurgia ou o tratamento sistêmico, o qual pode basear-se em quimioterapia e, ou endocrinoterapia. Esses últimos são denominados neoadjuvantes quando realizados previamente a cirurgia e adjuvantes quando realizados após a mesma.

No caso de cirurgia inicial, após essa ser realizada, é importante reavaliar o resultado do anatomopatológico da peça cirúrgica para avaliar a necessidade de ampliação de margens, tratamento adjuvante sistêmico adjuvante e loco-regional (radioterapia).

É importante que a paciente seja orientada e participe das escolhas terapêuticas. Fornecer materiais de apoio e orientar as pacientes sobre grupos de apoio auxilia a paciente e familiares a compreender melhor sobre a doença e os tratamentos. Devido ao grande volume de informações e ao impacto psicológico e físico da doença, é necessário fornecer tempo, espaço e suporte psicológico para que a paciente possa decidir de forma adequada (AYALA

DE LA PEÑA *et al.*, 2019; BARRIOS *et al.*, 2020; CARDOSO *et al.*, 2020; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA, 2016; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009, 2018a; VIEIRA *et al.*, 2020).

6.7 Tratamento Cirúrgico

A cirurgia continua a desempenhar um papel proeminente no tratamento do câncer de mama invasivo precoce, visto que a maioria das pacientes apresentam doença potencialmente ressecável ao diagnóstico. Apesar dos grandes avanços no tratamento sistêmico neoadjuvante, permitindo respostas patológicas completas, ainda não há dados para permitir a omissão da cirurgia no tratamento do câncer de mama inicial (HEIL *et al.*, 2020; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2019a; MCCREADY *et al.*, 2005).

6.7.1 Tipos de Cirurgia (Cirurgia Conservadora, Mastectomia e Cirurgia Oncoplástica)

A cirurgia para o tratamento do câncer de mama pode ser divida em dois tipos: conservadora e mastectomia (JONCZYK *et al.*, 2019). A cirurgia conservadora seguida de radioterapia, tornou-se um dos métodos mais utilizados por oferecer maior satisfação aos pacientes sem comprometer os resultados de sobrevida (ARRIAGADA *et al.*, 1996; BLICHERT-TOFT *et al.*, 2008; FISHER *et al.*, 2002; JACOBSON *et al.*, 1995; JONCZYK *et al.*, 2019; POGGI *et al.*, 2003; RATOSA *et al.*, 2021; SAKINA ABIDI *et al.*, 2021; VERONESI *et al.*, 2002). Estudo de revisão sistemática mostra que a cirurgia conservadora da mama em comparação a mastectomia leva a melhores resultados na imagem corporal, perspectivas futuras e menos efeitos colaterais (NG *et al.*, 2019).

No entanto, os resultados estéticos de formato e simetria das mamas decorrentes da cirurgia conservadora tradicional nem sempre são ideais, observando-se comprometimento da cosmese em 20 a 30% dos casos. Também não é uma técnica adequada em certas condições, como tumores grandes (maiores que 5cm ou com alta proporção tumor-mama), multicêntricos e nos casos que envolvem a pele ou o músculo peitoral. Nesses casos, há maior risco de comprometimento das margens cirúrgicas ou, mesmo, inviabilidade do procedimento (CHEN *et al.*, 2018; CLOUGH *et al.*, 1998; SAKINA ABIDI *et al.*, 2021). Outras possíveis indicações de mastectomia são a impossibilidade de obter margens livres após múltiplas ressecções, contraindicação a radioterapia, impossibilidade de cirurgia de reconstrução mamária e opção

da paciente (CARDOSO *et al.*, 2019; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). Em estudo italiano retrospectivo com 1339 pacientes submetidas a cirurgia conservadora, observou-se taxas de reexcisão intraoperatória em 526 paciente (39,3%), margens positivas pós-cirurgia primária em 132 pacientes (9,9%) e próximas em 85 (6,3%), sendo realizada nova cirurgia em 142 pacientes (alguns casos não foram levados a nova cirurgia em razão de motivos diversos)(BIGLIA *et al.*, 2014). Essas altas incidências de re-excisão resultam em alta morbidade, complicações e custos de saúde (CHEN *et al.*, 2018; SAKINA ABIDI *et al.*, 2021).

Nos últimos anos vem ganhando força a cirurgia conservadora do tipo oncoplástica que associa as técnicas de cirurgia conservadora a técnicas plásticas, melhorando o desfecho estético, sem comprometimento do controle tumoral (CARDOSO *et al.*, 2019; SAKINA ABIDI *et al.*, 2021). Também permite uma excisão mais ampla do tumor, aumentando assim a probabilidade de realização de cirurgia conservadora para pacientes anteriormente considerados inadequados para esse tratamento, incluindo casos de tumor grande, relação tumor-mama desfavorável, localização central e de polo baixo do tumor, ou doença multifocal (CHAUHAN; SHARMA, 2016; CHEN *et al.*, 2018; SAKINA ABIDI *et al.*, 2021). A vantagem de possibilitar a ressecção de tumores mais volumosos é especialmente importante em países em desenvolvimento, onde um grande número de pacientes se apresentam com doença mais avançada ao inicio de tratamento (SAKINA ABIDI *et al.*, 2021). Em estudo de revisão sistemática, o qual incluiu 6011 pacientes com neoplasia de mama T1 ou T2 submetidas a cirurgia oncoplástica, a proporção de pacientes com margens cirúrgicas comprometidas ao exame histológico foi de 10,8, pacientes com margens inadequadas que necessitaram de nova intervenção cirúrgica foi de 6,0 e pacientes que foram submetidos a mastectomia devido a margens positivas foi de 6,2% (DE LA CRUZ *et al.*, 2016). Em outro estudo de metanálise, a cirurgia oncoplástica mostrou menor taxa de reexcisão (risco relativo 0,66; p 0,009) e de margens positivas, mas não significativamente (risco relativo 0,83; p 0,191) em comparação a cirurgia conservadora tradicional (CHEN *et al.*, 2018). Outra revisão sistemática associado ao uso do GRADE também mostrou redução significativa nas taxas de margens positivas (com baixa certeza de evidência) e de re-excisão (com uma certeza de evidência muito baixa) com a cirurgia oncoplástica. (ROCCO *et al.*, 2021).

Embora existam muitas revisões apontando para os benefícios da cirurgia oncoplástica, os estudos primários, nas quais são baseadas, incluem muitos estudos observacionais e séries

de casos, além de poucos estudos de coorte comparando diretamente os diferentes tipos de cirurgia. Resultados relacionados a qualidade de vida não foram investigados em grande parte dos estudos e os dados disponíveis muitas vezes se baseiam em avaliações com escalas não padronizadas. Outro problema observado é que o termo cirurgia oncoplástica engloba diversos procedimentos cirúrgicos, em alguns estudos incluindo até mesmo a mastectomia com reconstrução mamária, o que justifica a necessidade de padronização do termo para melhor análise comparativa (DE OLIVEIRA-JUNIOR *et al.*, 2021; ROCCO *et al.*, 2021).

6.6.2 Margens Cirúrgicas

Nos casos de câncer de mama inicial (EC I e II) submetidas a cirurgia conservadora, margens positivas (tinta sobre carcinoma invasivo ou carcinoma ductal *in situ*) estão associadas a um aumento de 2 vezes no risco de recidiva de câncer de mama ipsilateral em comparação a margens negativas. Este risco aumentado não é reduzido por uma biologia favorável, terapia endócrina ou um reforço da radioterapia (*boost*) (MORAN *et al.*, 2014). Conforme dados de meta-análise aumentar a distância para definir margens negativas não está significativamente associado à redução da chance de recidiva local em pacientes com tumores iniciais de mama submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia de toda mama. A adoção de margens mais amplas é improvável que tenha um benefício adicional de recorrência local para essas pacientes a longo prazo (HOUSSAMI *et al.*, 2014). Não há evidência de que margens maiores reduzam esse tipo de recidiva em pacientes mais jovens ou nos casos de tumores mais agressivos (MORAN *et al.*, 2014).

Nos casos de carcinoma ductal *in situ*, as margens consideradas adequadas são motivos de debate, em função de diferenças no manejo pós cirúrgico em comparação ao carcinoma ductal invasivo e devido ao comportamento biológico diferente desse tipo de lesão(MARINOVICH *et al.*, 2016). Dados de meta-análise mostram evidência fraca de menor probabilidade de recidiva local com margem menor que 2 mm em comparação com margens > 0 ou 1 mm (OR 0,72, IC 95% 0,47-1,08) (MARINOVICH *et al.*, 2016). Conforme consenso do painel multidisciplinar da Sociedade de Cirurgia Oncológica, Sociedade Americana de Radio-Oncologia (ASTRO), Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e também da Sociedade Européia de Oncologia Clínica (ESMO), a adoção de margem de 2 mm deve ser considerada o padrão mais adequado para margem de CDIS tratado com irradiação da mama inteira (CARDOSO *et al.*, 2019; MORROW *et al.*, 2016). O julgamento clínico deverá ser

usado para decisão sobre necessidade de cirurgia adicional em pacientes com margens negativas menores que 2 mm (MORROW *et al.*, 2016).

6.6.3 Manejo Axilar

A remoção cirúrgica dos linfonodos axilares é parte do tratamento cirúrgico inicial do câncer de mama invasivo. Quando se observa a presença de neoplasia nesses linfonodos, há um risco maior de recidiva e podem ser recomendados tratamentos adicionais para tentar reduzir esse risco, como quimioterapia, radioterapia e/ou esvaziamento axilar (EA), procedimento que prevê a dissecção axilar nível I e II com retirada de 10 ou mais linfonodos. Quando não há evidência de acometimentos desses linfonodos, pode-se desescalonar o tratamento, poupando as pacientes de efeitos colaterais relacionados a esses (BROMHAM *et al.*, 2017).

Quando não houver suspeita clínica de envolvimento axilar, a avaliação inicial dos linfonodos poderá ser realizada através da amostragem axilar "aleatória", procedimento no qual são removidos cirurgicamente um pequeno número de linfonodos axilares (geralmente em torno de quatro) ou através de técnicas de biópsia de linfonodo sentinela (BLS), procedimento no qual são utilizadas técnicas para identificação dos linfonodos com maior probabilidade de acometimento tumoral e realizada a extração cirúrgica desses (BROMHAM *et al.*, 2017).

Dentre os possíveis efeitos adversos da remoção cirúrgica dos gânglios axilares, podemos destacar infecção e problemas de cicatrização a curto prazo e rigidez dos ombros, dormência, dor e linfedema que podem causar limitação funcional do braço e desconforto a longo prazo. Esses efeitos são mais comuns com o EA do que com a amostragem de linfonodos e a BLS (BROMHAM *et al.*, 2017; GALIMBERTI *et al.*, 2013).

Anteriormente, caso se observasse acometimento neoplásico axilar, todos os casos eram encaminhados para EA, porém após estudos mais recentes, foram observados critérios mais específicos (descritos nos próximos parágrafos) que permitem selecionar os casos em que o EA possa ser omitido. Conforme dados de meta-análise, a amostragem linfonodal e a BLS (evidência de baixa e moderada qualidade respectivamente) apresentam desfechos semelhantes em termos de SG em comparação ao EA, porém menor incidência de linfedema (BROMHAM *et al.*, 2017). As estratégias mais modernas propõem, portanto, uma abordagem gradual em etapas dos linfonodos axilares, removendo inicialmente um pequeno número de linfonodos e, conforme a observação de acometimento tumoral em exame histopatológico e as características

do tumor, pode ser indicada a dissecção dos demais (AXELSSON; MOURIDSEN; ZEDELER, 1992; BROMHAM *et al.*, 2017; GALIMBERTI *et al.*, 2013, 2018; GIULIANO *et al.*, 2010, 2017).

Nos casos de tumores primários de mama com menos de 5cm, não submetidos a tratamento neoadjuvante, com envolvimento de linfonodos axilares menor que 2mm (micrometástases), 1 a 2 linfonodos, sem invasão extra-capsular, um estudo clínico randomizado de não inferioridade com 934 pacientes dá suporte a realização apenas de BLS, sem necessidade de posterior EA. O estudo inicial com 5 anos de seguimento e depois com atualização com 10 anos não mostrou diferenças em termos de sobrevida livre de doença (SLD) e global (SG) entre pacientes submetidas apenas a BLS ou a EA. A SLD em 10 anos foi de 76, 8% (IC 95% 7ora2,5–81,0) no grupo sem dissecção axilar, em comparação com 74,9% (70 ,5–79,3) no grupo de dissecção axilar (*Hazard Ratio* (HR) 0,85, IC 95% 0,65–1,11; p 0,0024 para não inferioridade). As complicações cirúrgicas de longo prazo incluíram linfedema em 4% das pacientes no grupo da BLS isolada vs 13% no grupo do EA, neuropatia sensorial 13% no grupo da BLS versus 19% no grupo do EA e neuropatia motora 3% no grupo da BLS vs 9% no grupo do EA (GALIMBERTI *et al.*, 2013, 2018).

Nos casos de tumores primários de mama com menos de 5cm, não submetidos a tratamento neoadjuvante, com envolvimento de linfonodos axilares em BLS maior que 2mm, 1 a 2 linfonodos, sem invasão extra-capsular grosseira ou linfonodos fusionados, tratadas com cirurgia conservadora mama e radioterapia de toda mama com campos tangenciais opostos incluindo parte da axila e terapia sistêmica adjuvante, o ensaio clínico randomizado conhecido como ACOSOG-Z0011 com 856 pacientes e 10 anos de seguimento evidenciou resultados semelhantes em SG, SLD nos grupos submetidos a EA e BLS exclusivo (GIULIANO *et al.*, 2010, 2017).

Outra abordagem possível dos linfonodos axilares é a radioterapia (RT) axilar. No estudo clínico conhecido como AMAROS, a RT axilar foi comparada ao EA em pacientes com tumores pT1 ou pT2 e BLS positivo para acometimento neoplásico submetidas a mastectomia ou cirurgia conservadora da mama. Houve significativamente menor morbidade nos pacientes que não foram submetidos a dissecção axilar completa e em ambos grupos o número de recidiva de doença foi mínimo. Apesar do estudo não ter poder para mostrar não inferioridade devido ao reduzido número de eventos de recorrência, esse estudo tem sido considerado por importantes protocolos clínicos como uma opção de tratamento (AYALA DE LA PEÑA *et al.*,

2019; CARDOSO *et al.*, 2019; DONKER *et al.*, 2014; INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA, 2016; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). Entretanto, cabe destacar que revisão sistemática com meta-análise, na qual incluiu quatro estudos envolvendo 2.585 participantes comparando RT isolada ao EA, sem os dados do estudo AMAROS, evidenciou resultado potencialmente negativo em termos de sobrevida global para a abordagem de radioterapia isolada. Nessa revisão, evidências de alta qualidade indicaram HR para SG de 1,10, IC 95% 1,00 a 1,21 a favor do EA e o risco de linfedema permaneceu incerto (BROMHAM *et al.*, 2017; DONKER *et al.*, 2014).

6.8 Tratamento Adjuvante

O tratamento do câncer de mama inicial consiste na retirada cirúrgica do tumor e, quando necessário, das cadeias linfonodais regionais. Entretanto, depósitos loco-regionais e à distancia de células tumorais não identificáveis pelos métodos diagnósticos atuais podem permanecer no organismo e levar a recidiva do câncer e consequente morte, inclusive, nos próximos 15 anos ou mais (ABE *et al.*, 2005).

A terapia adjuvante tem, portanto, a finalidade de combater possíveis depósitos tumorais indetectáveis e aumentar a probabilidade de cura. Ela compreende tratamentos realizados após a cirurgia, tais como quimioterapia, radioterapia e terapias-alvo. A decisão sobre a realização do tratamento adjuvante deve compreender o risco individual de recidiva da neoplasia, a previsão de sensibilidade do tumor ao agente utilizado e o benefício previsto com a terapêutica proposta (CARDOSO *et al.*, 2019).

6.8.1 Quimioterapia

O benefício absoluto da quimioterapia adjuvante depende principalmente do risco absoluto de recorrência e morte pela doença (GRAY *et al.*, 2019). Deve ser iniciada em até 12 semanas da cirurgia, pois há dados evidenciando redução de tempo livre de recidiva e de sobrevida global quando o tratamento é iniciado após esse período (LOHRISCH *et al.*, 2006). Deve ser administrada nas doses dos protocolos validados e sem atrasos, na medida do possível, pois isso impacta nos resultados do tratamento. A dosagem de quimioterapia citotóxica com base no peso total deve ser oferecida, independentemente do status de obesidade (GRIGGS *et al.*, 2021).

Algumas ferramentas de tomada de decisão como PREDICT Plus e NPI existem para acesso *online* e ajudam a prever o risco de recorrência, assim como o benefício potencial de tratamentos sistêmicos. Devido a subamostragem de populações de extremos de idade (menor que 30 anos e maiores de 70 anos) e em homens nos estudos que validaram essas ferramentas, deve-se ter cautela na avaliação (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a, 2018b).

Em casos de incertezas quanto a indicação de quimioterapia, também existem ensaios de expressão gênica pouco disponíveis na nossa realidade, como *MammaPrint*, *Oncotype DX*, *Prosigna*, *Endopredict* ou *BreastCancer Index* que podem ser utilizados em associação a um conjunto de fatores clínico-patológicos para orientar as decisões de tratamento sistêmico. Em geral, são indicados nos casos de tumores iniciais com receptores de estrogênio positivo, HER2 negativo e linfonodo negativo ou até 3 linfonodos acometidos (AYALA DE LA PEÑA *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018b; VIEIRA *et al.*, 2020).

A quimioterapia deve contemplar antracíclicos, ciclofosfamida e taxanos de forma sequencial (ALBAIN *et al.*, 2012; WILLSON *et al.*, 2019). No caso de contra-indicação aos antracíclicos, como no caso de pacientes com alto risco de complicações cardíacas, pode-se considerar tratamento com Docetaxel e Ciclofosfamida (AYALA DE LA PEÑA *et al.*, 2019). Conforme estudo retrospectivo de caso-controle, as pacientes com maior risco para complicações cardíacas são aqueles que apresentam amplificação ou superexpressão de HER2, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana e diabetes tipo II (QIN; THOMPSON; SILVERMAN, 2015). A dose cumulativa máxima ao longo da vida recomendada para doxorrubicina é 400-550 mg/m^2 (CURIGLIANO *et al.*, 2012).

Protocolos com dose-densa (redução do intervalo de tratamento de 21 para 14 dias com o uso de suporte de fator estimulador de colônias de granulócitos) são uma opção especialmente em pacientes com doença mais agressiva (CARDOSO *et al.*, 2019). Conforme dados de metanálise, observou-se em 10 anos redução de recidiva (28,0% *vs* 31,4%; RR 0·86, IC 95%,·82–0·89; p<0·0001) e mortalidade geral (22·1% *vs* 24·8%; RR 0·87, IC 95% 0,83–0,91; p<0·0001) com protocolos de dose-densa (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), PETO R, DAVIES C, GODWIN J, GRAY R, PAN

HC, CLARKE M, CUTTER D, DARBY S, MCGALE P, TAYLOR C, WANG YC, BERGH J, DI LEO A, ALBAIN K, SWAIN S, PICCART M, 2019).

A duração do tratamento deve ser entre 12 a 24 semanas. Em pacientes selecionados com baixo risco, o tratamento com 4 ciclos de antracíclico ou esquema baseado em taxano ou CMF pode ser indicado (CARDOSO *et al.*, 2019).

No caso de tumores com amplificação ou superexpressão do HER2, a preferência é por AC e paclitaxel combinado a trastuzumabe. Em pacientes com maior risco para cardiotoxicidade, pode-se considerar carboplatina, docetaxel e trastuzumabe (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). Em pacientes com tumores Estágio I, pode-se optar por paclitaxel semanal 12 semanas associado a trastuzumabe (AYALA DE LA PEÑA *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

6.8.2 Terapia-alvo

Aproximadamente um quinto das mulheres com câncer de mama inicial apresentam tumores com amplificação ou superexpressão do HER2. Esses tumores, se não tratados com terapia-alvo específica, têm pior prognóstico do que os outros HER2-negativos (MOJA *et al.*, 2012). Existem atualmente vários terapias-alvo estudas e aprovadas no cenário de câncer avançado, como, por exemplo, trastuzumabe, pertuzumabe e TDM1.

No caso da adjuvância, o trastuzumabe foi o primeiro tratamento aprovado para essa finalidade e é o único aprovado no SUS nesse contexto. Conforme um dos maiores estudos clínicos sobre esse tratamento com 5102 paciente e após 11 anos de seguimento, o tratamento com 1 ano de trastuzumabe reduziu significativamente o risco de recidiva (HR 0,76, IC 95% 0,68-0,86) e morte pela doença (0,74, 0,64-0,86) em comparação ao grupo de observação. Esse estudo também avaliou o tratamento por 2 anos *vs* 1 ano e não mostrou diferença em sobrevida livre de recidiva e global. Inclusive, foi evidenciado maior risco de toxicidade cardíaca (CAMERON *et al.*, 2017). Outro estudo de revisão sistemática, também corrobora com o benefício do trastuzumabe adjuvante, porém evidencia risco de insuficiência cardíaca congestiva (RR 5,11; IC 90% 3,00 a 8,72, $P < 0,00001$) e declínio da fração de ejeção ventricular esquerda (RR 1,83; IC 90% 1,36 a 2,47, $P = 0,0008$) (MOJA *et al.*, 2012). Sobre o tempo de tratamento, os estudos clínicos ainda apresentam resultados conflitantes para períodos

menores, sendo o padrão seguir com 12 meses de tratamento (AYALA DE LA PEÑA *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019; MATES *et al.*, 2015; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Considerar como maior risco para cardiotoxicidade pelo trastuzumabe:

- fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) basal de 55% ou menos;

- história de insuficiência cardíaca congestiva;

- história de infarto do miocárdio;

- angina pectoris precisando de medicação;

- cardiomiopatia;

- arritmias cardíacas que necessitam de tratamento médico;

- doença cardíaca valvular clinicamente significativa;

- derrame pericárdico com alteração hemodinâmica;

- hipertensão mal controlada (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018b).

Deve-se monitorar a função cardíaca durante o tratamento a cada 3 meses. Se a FEVE cair 10 pontos percentuais ou mais em relação à linha de base e abaixo de 50%, suspender o tratamento com trastuzumabe. Reiniciar somente após reavaliar a função cardíaca e discutir os possíveis benefícios e riscos. As avaliações da função cardíaca também devem ser repetidas a cada 6 meses após a descontinuação do tratamento até 24 meses após a última administração de trastuzumabe (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018b).

6.8.3 Endocrinoterapia

Deve ser oferecida para todos os tumores invasivos que apresentem RH positivos (AYALA DE LA PEÑA *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL

COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; VIEIRA *et al.*, 2020).

Classifica-se como RH positivo tumores que apresentem pelo menos 1% de receptores de estrogênio ou de progesterona (ALLISON *et al.*, 2020). Embora exista essa classificação, não há consenso o ponto de corte para indicação de tratamento no caso de tumores que apresentem baixa expressão (1 a menos de 10% de receptores hormonais) (BALIC *et al.*, 2019).

Dentre os tratamentos de endocrinoterapia, podemos destacar os seguintes:

- moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (tamoxifeno);

- inibidores da aromatase (anastrazol, letrozol e examestano);

- antagonista do receptor de estrogênio (fulvestranto, medicamento ainda não validado para o uso na adjuvância);

- supressão/ablação ovariana (supressão com agonistas ou antagonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante – LHRH), cirurgia de ooforectomia bilateral ou radioterapia dirigida aos ovários).

A seleção do tratamento de endocrinoterapia deve levar em consideração o status menopausal da paciente, assim como possíveis efeitos colaterais e risco de interações medicamentosas (por exemplo, tamoxifeno e inibidores seletivos da recaptação de serotonina). Há maior risco de eventos tromboembólicos, esteatose hepática, câncer de endométrio, secreção e sangramento vaginal e fogachos, problemas oculares com o tratamento com tamoxifeno. Por outro lado, há maior risco de artralgias e perda de massa óssea e fraturas com os IAs. Dentre outros efeitos da ET no geral, podemos destacar disfunção sexual, alopécia, e alteração de memória (BAUM M *et al.*, 2002; FREITES-MARTINEZ *et al.*, 2018; GANZ *et al.*, 2016; HONG *et al.*, 2017; KELLY *et al.*, 2010).

O tamoxifeno foi um dos primeiros tratamentos a ser aprovado para essa finalidade. Em um grande estudo de metanálise que incluiu 194 estudos de tratamento adjuvante sistêmico com quimioterapia e endocrinoterapia, em pacientes com doença com RE positiva, a alocação de cerca de 5 anos de tamoxifeno adjuvante reduziu a taxa anual de mortalidade por câncer de mama em 31%, em grande parte independentemente do uso de quimioterapia prévia, idade,

status do RP ou outras características tumorais (ABE *et al.*, 2005). Outra metanálise também corrobora com esses importantes resultados, mostrando redução de mortalidade por câncer de mama em aproximadamente um terço ao longos de 15 anos com essa terapêutica (EBCTCG, 2011). Outra questão gerada é se haveria benefício de prolongar o tratamento para 10 anos. ECR mostrou benefício em termos de sobrevida livre de recidiva (redução de risco absoluto de 3,7 entre 5 a 14 anos) e sobrevida global (redução de risco absoluto de 2,8% entre 5 a 14 anos) de prolongar o tempo de adjuvância de 5 para 10 anos, sendo essa uma possibilidade a ser discutida com as pacientes, levando em consideração o risco individual de recidiva, o risco de efeitos colaterais (tromboembolismo – risco relativo de 1,7 – e câncer de endométrio – risco relativo de 1,74) e tolerância ao tratamento (DAVIES *et al.*, 2013).

Dessa forma, no caso de mulheres na pré-menopausa, o tamoxifeno por 5 a 10 anos segue como padrão de tratamento. Em mulheres na pré-menopausa com alto risco de recidiva, conforme análises de ECR e metanálise, o bloqueio ovariano associado a IA ou tamoxifeno pode ser considerado, visto aumentar a sobrevida global, embora as custas de maior toxicidade (BUI *et al.*, 2020; FRANCIS *et al.*, 2015, 2018). É importante destacar a necessidade de controle bioquímico regular dos níveis de estrogênio nas pacientes submetidas ao uso de IA devido ao risco de reativação ovariana (CARDOSO *et al.*, 2019).

Após o tamoxifeno, os IAs foram validados para o uso em mulheres na pós-menopausa ou na pré-menopausa com bloqueio ovariano. Os IAs presentam resultados discretamente superiores que o tamoxifeno em termos de redução de recidiva, porém estudo de metanálise que comparou a estratégia de um período com tamoxifeno (2-3anos) associado a um período com IA (2-3 anos) totalizando 5 anos com o tratamento por 5 anos com IA demonstrou resultados semelhantes em termos de sobrevida global. A vantagem dessa estratégia é minimizar os riscos de efeitos colaterais de ambos os tratamentos (BRADLEY *et al.*, 2015).

Sobre prolongar o tempo de endocrinoterapia com IA, ainda não há consenso na literatura. Os estudos sugerem que o tempo de 7,5 a 10 anos de tratamento trazem um benefício modesta em termos de redução de recidiva e menor incidência de novos tumores primários de mama. Deve-se tomar uma decisão compartilhada com a paciente, pesando riscos e benefícios dessa abordagem (BURSTEIN *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a).

6.8.4 Radioterapia

A radioterapia é um dos pilares do tratamento do câncer de mama. Consiste na aplicação de radiação ionizante que danifica as ligações atômicas e moleculares das cadeias DNA levando a morte celular. É considerado procedimento padrão após cirurgia conservadora de mama (AYALA DE LA PEÑA *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Conforme metanálise de paciente individual, a radioterapia de toda mama (*whole breast irradiation*) após a cirurgia conservadora de mama devido a neoplasia invasiva reduziu o risco de recorrência (locorregional ou sistêmica) em 15,7% em 10 anos (IC 95% 13,7–17,7, 2p <0,00001) e o risco de morte por câncer de mama em 3,8% (1,6–6,0, 2p=0,00005) (DARBY *et al.*, 2011). No caso de neoplasia não invasiva, como o carcinoma ductal *in situ*, também foi demonstrado benefício em termos de redução de recidivas em adicionar radioterapia após a cirurgia conservadora da mama (GOODWIN *et al.*, 2013).

Além do tratamento de toda a mama, há estudos mostrando benefício, em termos de controle local, do reforço (*boost*) de radioterapia no leito tumoral (KINDTS *et al.*, 2017). O reforço da radioterapia é indicado nos casos de doença com maior risco de recorrência, conforme os seguintes: idade menor que 50 anos, grau 3, invasão linfovascular, componente intra-ductal extenso ou cirurgia com margem focalmente comprometida (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

A radioterapia parcial acelerada da mama pode ser uma opção em pacientes com baixo risco de recorrência (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a).

Após mastectomia, a radioterapia pós-mastectomia adjuvante está indicada nos casos de câncer de mama invasivo com linfonodo macroscopicamente acometido ou que apresentem margens de ressecção positivas pelo tumor. As evidências mostraram um efeito benéfico na sobrevida e na recorrência local (ANY, 2014). Em casos considerados de maior risco para recidiva (embora sem linfonodos acometidos) como tumores > 5cm, com invasão de pele ou fáscia peitoral ou margens positivas há estudos mostrando possível benefício da radioterapia

(CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; NIELSEN *et al.*, 2006; OVERGAARD *et al.*, 1999).

6.9 Tratamento Neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante (pré-operatório) atualmente tem sido cada vez mais utilizado. Umas das principais vantagens de antecipar o tratamento sistêmico é a possibilidade de induzir a redução tumoral e, por conseguinte, aumentar a chance de cirurgia conservadora da mama. Além disso, possibilita monitorar a resposta tumoral à terapia sistêmica de forma a permitir alterações do regime, uma vez que o tumor se apresente resistente à terapia primária (MIEOG; VAN DER HAGE; VAN DE VELDE, 2007). Outro ponto importante é que a avaliação da resposta tumoral após a quimioterapia neoadjuvante tem um papel prognóstico em certos subtipos tumorais, especialmente nos casos de tumores triplo-negativos (VON MINCKWITZ *et al.*, 2012; XIA *et al.*, 2020).

Dentre os riscos do tratamento neoadjuvante, devemos destacar a possibilidade de sobretratamento se o estadiamento clínico for superestimado, subtratamento com radioterapia se o estadiamento clínico for subestimado, risco de progressão caso o tumor apresente-se resistente à terapia e pequeno aumento de risco de recorrência loco-regional (MIEOG; VAN DER HAGE; VAN DE VELDE, 2007; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Em caso de progressão tumoral durante o tratamento neoadjuvante, pode ser oferecido outro regime de tratamento sistêmico ou encaminhar a paciente para cirurgia (se tumor operável) (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

6.9.1 Quimioterapia

Nos casos em que a quimioterapia adjuvante seja considerada como parte do tratamento oncológico, ela pode ser antecipada a cirurgia em algumas situações, sem prejuízo em termos de SG e SLD. Conforme dados de metanálise, a quimioterapia pré-operatória resulta em desfechos semelhantes, exceto por um discreto aumento das taxas de recorrência loco-regional (aproximadamente 2%), e permite mais terapias conservadoras da mama. Além disso, observou-se diminuição do número de efeitos adversos associados à quimioterapia quando administrada de forma pré-operatória (MIEOG; VAN DER HAGE; VAN DE VELDE, 2007).

Em geral, são utilizados os mesmos regimes quimioterápicos indicados para a adjuvância (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Indicações:

- tumores localmente avançados ou inoperáveis, incluindo os casos de tumores inflamatórios, N2, N3 e T4;

- tumores operáveis em que há clara indicação de quimioterapia adjuvante e a paciente deseje cirurgia conservadora, porém não possível inicialmente devido a relação tumor/mama não adequada;

- subtipos altamente sensíveis a quimioterapia, como triplo-negativo e HER2-positivo, maiores que 2 cm e / ou axila comprometida;

- tumores > 2 cm e / ou axila comprometida (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a).

Não há estudos avaliando a questão de iniciar o tratamento quimioterápico neoadjuvante para poder permitir postergar a cirurgia, porém isso tem sido considerado conforme opinião de especialistas (KORDE *et al.*, 2021).

Contra-indicações:

- tumores luminais em que a resultado da patologia e/ou de ensaios moleculares sejam necessários para a definição de quimioterapia adjuvante, não há indicação de quimioterapia neoadjuvante (KORDE *et al.*, 2021);

- tumores com componente *in situ* extensivo em que não se possa determinar adequadamente o componente invasivo (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020);

- tumores não palpáveis ou clinicamente não avaliáveis (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

6.9.2 Endocrinoterapia

O papel da terapia endócrina pré-operatória é muito menos estabelecido que o da quimioterapia. Grande parte dos estudos clínicos não apresentam tempo de seguimento suficiente para avaliar desfechos a longo prazo como a sobrevida (SPRING *et al.*, 2016). Devido a resposta tumoral mais lenta em comparação à quimioterapia neoadjuvante, o uso dessa estratégia foi mais estudado em pacientes não aptas ao tratamento citotóxico ou não aptas ao procedimento cirúrgico ou mesmo que tenham declinado ao mesmo (KORDE *et al.*, 2021; LEAL *et al.*, 2015). Uma revisão sistemática mostrou resultados semelhantes entre a quimioterapia e a endocrinoterapia neoadjuvantes, porém ainda são necessários mais dados para selecionar melhor as pacientes que mais se beneficiariam dessa abordagem (SPRING *et al.*, 2016).

A maior parte dos estudo foram realizados em mulheres na pós-menopausa e ainda não há dados suficientes para indicar esse tratamento com segurança em mulheres na pré-menopausa (KORDE *et al.*, 2021; SPRING *et al.*, 2016). Dentre os tipos de tratamento endocrinológicos, os inibidores da aromatase apresentaram os melhores resultados e devem ser a terapia de escolha (KORDE *et al.*, 2021; LEAL *et al.*, 2015; MADIGAN; DINH; GRAHAM, 2020; MATHEW *et al.*, 2009; SEO; KIM; KIM, 2009; SPRING *et al.*, 2016).

Os estudos variam sobre o tempo de tratamento proposto, a maioria entre 3 a 6 meses, e atualmente não há um consenso do melhor tempo de endocrinoterapia neoadjuvante (KORDE *et al.*, 2021; MADIGAN; DINH; GRAHAM, 2020). Entretanto, evidências recentes sugerem benefício em prolongar o tratamento além de 3 a 4 meses, até pelo menos 6 meses ou resposta clínica máxima (MADIGAN; DINH; GRAHAM, 2020).

6.9.3 Monitoramento de resposta

A resposta tumoral deve ser avaliada rotineiramente por exame clínico durante as consultas de acompanhamento da terapia sistêmica pré-operatória. Exames de imagem (mamografia, ecografia mamária) podem ajudar a avaliar a resposta durante o tratamento (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

6.10 Tratamento Paliativo

O câncer de mama tem um bom prognóstico quando comparado a outras neoplasias, porém aproximadamente 5% das pacientes apresentam doença metastática ao diagnóstico (ROSA *et al.*, 2020). Além disso, observamos que o risco de recidiva (retorno da doença após o tratamento inicial) permanece ao longo do tempo e esse risco se altera de acordo com o estadiamento, características tumorais e acesso aos tratamentos no tempo adequado. Em uma grande metanálise com 62.923 mulheres, observamos que o risco de absoluto de recidiva da doença nos tumores com receptores hormonais positivos foi em torno de 17% a 26% durante o período entre 5 e 20 anos (descontando-se os casos de recidiva em menos de 5 anos) (PAN *et al.*, 2017).

Assim como o risco de recidiva, o prognóstico do câncer de mama metastático também varia amplamente, conforme a apresentação da doença (número de sítios de metástases, órgãos afetados, presença de disfunção orgânica), características biomoleculares e acesso e capacidade de tolerância aos tratamentos oncológicos. Atualmente, representa uma doença sem possibilidade de cura, porém em alguns casos a sobrevida mediana pode atingir vários anos (KWAPISZ, 2019; MALMGREN *et al.*, 2018; PLICHTA *et al.*, 2020).

Existe uma vasta lista de tratamentos e manejos possíveis para controlar a doença e aliviar os sintomas. As terapias sistêmicas anti-tumorais, como quimioterapia, drogas-alvo e endocrinoterapia, utilizadas de forma sequencial, possibilitam o controle da neoplasia e proporcionam ganho de sobrevida global, atrasando o período de deterioração clínica natural pelo câncer (CARDOSO *et al.*, 2020; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; STEBBING; NGAN, 2010). Para a decisão terapêutica, além de uma avaliação clínica observando-se performance, comorbidades e tratamentos prévios, é importante avaliar a extensão da doença com anamnese, exame físico, exames laboratoriais básicos (hematológicos e bioquímicos) e exames de imagem de tórax, abdome e ossos (como tomografia, ressonância magnética, cintilografia óssea) (CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). Não há indicação de exame de imagem de sistema nervoso central, apenas se houver suspeita de acometimento pela neoplasia (CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019).

Durante essa jornada de tratamento, é importante que gradualmente seja implementada a transição do cuidado para os cuidados paliativos. A terapia paliativa é uma abordagem multidisciplinar que melhora a qualidade de vida das pacientes e de suas famílias que estão enfrentando problemas associados a doenças com risco de vida. Tem como objetivo prevenir e aliviar o sofrimento, seja ele físico, psicológico, social ou espiritual, através da identificação precoce e do tratamento correto. Promove dignidade, qualidade de vida e adaptação a doenças progressivas, baseando-se nas melhores evidências disponíveis. Não se trata de atrasar ou adiantar o processo natural de morte, mas sim ajudar os pacientes a viver o mais ativamente possível até a morte e fornecer um sistema de apoio à família para lidar com o processo de adoecimento e óbito pelo câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). O encaminhamento mais precoce para uma equipe especializada em cuidados paliativos pode facilitar o diagnóstico oportuno e o tratamento dos sintomas, apoio psicossocial longitudinal e aconselhamento, bem como uma transição gradual dos cuidados (BRUERA; HUI, 2010; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009).

6.10.1 Terapias Sistêmicas Anti-Tumorais

Antes de iniciar o tratamento anti-tumoral é importante uma avaliação inicial que deve incluir o estado clinico do paciente (Performance Status – PS), a idade, o status menopausa, a presença de comorbidades (diabetes, função cardíaca, renal e hepática, doenças auto-imunes), subtipo histológico (luminal A, luminal B, triplo-negativo, HER2 hiperexpresso), a extensão de doença – volume de doença metastática e o seu impacto em funções orgânicas (se presença crise visceral), as preferências pessoais e a capacidade de acesso aos tratamentos e recursos em caso toxicidade. Grande parte das pacientes serão candidatas a múltiplas linhas de tratamento, por isso é necessário que seja reavaliado periodicamente o impacto do tratamento no estado da paciente, os riscos e benefícios de novas linhas de tratamento, PS e preferências da paciente para um processo de decisão compartilhada (BRUERA; HUI, 2010; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

A crise visceral é uma situação em que a paciente se encontra com disfunção orgânica grave (observada por sinais, sintomas e exames laboratoriais) devido a rápida progressão da neoplasia. Não é se trata apenas da presença de metástases viscerais, mas implica um comprometimento orgânico importante levando a indicação de uma terapia mais rápida e eficaz. Nesses casos, a terapia mais indicada é aquela que tem maior potencial de resposta, como por exemplo a quimioterapia e até mesmo um regime poliquimioterápico (CARDOSO *et al.*, 2020;

CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009).

6.10.1.1 Tumores RH positivos, HER2 negativo

Em tumores RH positivos, a endocrinoterapia é o tratamento de escolha inicial, pois, embora vários estudos mostrem benefício em SG global semelhante a quimioterapia, apresentam melhor perfil de toxicidade em comparação a essa (ALVAREZ-LOPEZ *et al.*, 2020; WILCKEN; HORNBUCKLE; GHERSI, 2003). Associados a ET, os inibidores de CDK4/6, mostram benefício em SG e SLP e devem fazer parte do regime padrão, exceto na presença de crise visceral (CARDOSO *et al.*, 2020; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; CONITEC, 2021; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; REINERT; CRUZ; BARRIOS, 2020)

A endocrinoterapia, nesse caso, compreende inibidores da aromatase (como letrozol, anastrazol, examestano) e agentes que atuam no receptores de estrogênio (fulvestranto e tamoxifeno). Em mulheres pré-menopausa, deve-se sempre realizar bloqueio ovariano antes do início de inibidores de aromatase e fulvestranto, que pode ser obtido com ooforectomia bilateral ou o uso de agonistas de LHRH. Não há indicação de combinações de endocrinoterapia e quimioterapia devido a ausência de benefício em termos de sobrevida (ALVAREZ-LOPEZ *et al.*, 2020; CARDOSO *et al.*, 2020).

A associação de endocrinoterapia e inibidores de CDK4/6 (palbociclibe, ribociclibe, abemaciclibe) possibilita um aumento de sobrevida livre de progressão de doença em torno de 10 a 14 meses e de sobrevida global (em 42 meses de 46% no grupo placebo *vs* 70,2% no grupo de ribociclibe) (FINN *et al.*, 2016; IM *et al.*, 2019; JOHNSTON *et al.*, 2019). O benefício desses tratamentos, inclusive, é observado em estudo de metanálise com 5043 pacientes com câncer de mama metastático, a adição de inibidores de CDK4/6 foi associada a um benefício estatisticamente significativo de SG (HR, 1,33; IC 95%, 1,19-1,48; P < ,001), de SLP (HR, 1,84; IC 95%, 1,70-1,98; P < ,001) e de da taxa de resposta objetiva (OR, 2,02; IC 95%, 1,61 - 2,53; P < ,001) (LI *et al.*, 2020). Esses tratamentos estão associados a aumento de eventos adversos grau 3 ou 4, incluindo neutropenia (HR, 57,05; IC 95%, 38,26-85,05; P < 0,001), leucopenia (HR, 36,36; IC 95%, 19,35-68,34; P < 0,001) e diarreia (HR, 4,97; IC 95%, 2,84-8,69; P < 0,001). No entanto, essas toxicidades podem ser bem controladas por meio de

experiência e ajustes da medicação. O perfil de toxicidade varia parcialmente conforme o fármaco utilizado, por exemplo, palbociclibe e ribociclibe estão mais associados a toxicidades hematológicas e o abemaciclibe a diarreia e fadiga (CARDOSO *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020).

6.10.1.2 Tumores RH negativos, HER2 positivo

O câncer de mama HER2 positivo representa em torno de 20% dos casos e apresenta um comportamento biológico mais agressivo que os tumores RH positivos e HER2 negativo, resultando em maiores taxas de recidiva e rápida progressão sistêmica (ROSA *et al.*, 2020; WAKS; WINER, 2019). O prognóstico desse subtipo mudou radicalmente nas últimas décadas após a descoberta de um anticorpo monoclonal capaz de bloquear a via HER2 (trastuzumabe), o qual foi incorporado em todas as etapas do tratamento (neoadjuvância, adjuvância e para doença metastática) (CARDOSO *et al.*, 2020; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). Recentemente, foram desenvolvidas novas terapias-alvo e, para a primeira linha de tratamento da doença metastática, a combinação de trastuzumabe, pertuzumabe e taxano (docetaxel, paclitaxel) tornou-se o padrão (CARDOSO *et al.*, 2020; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; REINERT; CRUZ; BARRIOS, 2020). O tratamento com duplo-bloqueio da via HER2 mostrou ganho de sobrevida livre de progressão em torno de 6 meses e sobrevida global de 16 meses (BASELGA *et al.*, 2012).

6.10.1.3 Tumores RH positivos, HER2 positivo

O tratamento inicial segue sendo o duplo-bloqueio da via HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe combinado a quimioterapia (docetaxel, paclitaxel). Após a suspensão da quimioterapia, no período de manutenção do duplo-bloqueio, é razoável associar endocrinoterapia, embora esta estratégia não tenha sido estudada em ensaios clínicos randomizados (CARDOSO *et al.*, 2020).

6.10.1.4 Tumores RH negativos e HER2 negativos (triplo negativos)

A base do tratamento de tumores triplo-negativos ainda é a quimioterapia. Os regimes são os mesmos que os utilizados para tumores luminais, exceto nos casos de tumores com mutação de BRCA. A preferência é por regimes de monoterapia a base de antracíclicos ou taxanos em pacientes não previamente expostas (CARDOSO *et al.*, 2020; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE,

2009; REINERT; CRUZ; BARRIOS, 2020). A carboplatina isolada pode ser uma opção, pois, em estudo comparando com docetaxel, mostrou taxa de resposta e sobrevida semelhantes, mas menor toxicidade e em pacientes com mutação de BRCA1/2 a carboplatina ainda superou o docetaxel em taxa de resposta e sobrevida livre de progressão (TUTT *et al.*, 2018).

Os regimes de poliquimioterapia estão associados a aumento de taxa de resposta, porém as custas de maior toxicidade e sem evidência de benefício em termos de sobrevida, devendo ser reservados para pacientes com progressão rápida de doença, metástases viscerais com potencial de disfunção orgânica ou quando há necessidade de rápido controle da doença (crise visceral) (CARDOSO *et al.*, 2020; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2009; REINERT; CRUZ; BARRIOS, 2020).

6.10.2 Agentes modificadores ósseos

Em caso de doença óssea metastática, o uso de agentes modificadores ósseos como os bisfosfonatos, dentre os quais o ácido zoledrônico e o pamidronato, reduz eventos relacionados ao esqueleto (definidos como fraturas patológicas, compressão medular, necessidade de radioterapia ou cirurgia e, inclusive, hipercalcemia da malignidade) (MACHADO *et al.*, 2009).

É necessário função renal adequada (TFG > 35) e deve ser associado a reposição diária de vitamina D_3 (400-800UI) e cálcio (1200-1500mg). Antes do uso é recomendada a avaliação dentária para minimizar o risco de evento adverso associado de osteonecrose de mandíbula (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

Dentre os bisfosfonatos, estudos de metanálise mostram que a administração a cada 12 semanas do ácido zoledrônico tem eficácia semelhante a administração mensal, sendo mais custo-efetiva (HIMELSTEIN *et al.*, 2017; SANTINI *et al.*, 2019; SHAPIRO *et al.*, 2017). A outra grande vantagem é o tempo de administração de 15 minutos em comparação ao pamidronato que deve ser administrado em 90 minutos mensalmente, levando ao menor tempo do uso de sala de quimioterapia.

6.10.3 Radioterapia

Além do grande papel na adjuvância do câncer de mama, a radioterapia pode ser extremamente útil no contexto paliativo como, por exemplo, no controle hemostático de lesão

tumoral sangrante, alívio de dor devido a metástases ósseas, redução o risco de lesão neurológica devido a compressão medular ou metástase em sistema nervoso central e desobstrução de via área devido a compressão/invasão tumoral (JOHNSTONE; RICH, 2018; LUTZ *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2017).

Os estudos sugerem que aplicações em menos frações podem ter benefício semelhante em pacientes com baixa expectativa de vida (LUTZ *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2017).

6.10.4 Cirurgia Mamária

A cirurgia da mama tem importância no contexto de paliação de sintomas de difícil controle como sangramentos, infecções, ulceração e dor, principalmente após terapia sistêmica (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020). Nos demais casos de câncer de mama em EC IV, até o momento, a remoção do tumor primário não tem papel estabelecido. Há necessidade de mais estudos clínicos prospectivos avaliando o papel da cirurgia, o melhor perfil das pacientes e o melhor momento de realização (TOSELLO *et al.*, 2018).

Em casos selecionados, pacientes com pouco volume de doença metastática, com bom PS e que tenham ótima resposta a terapia sistêmica, pode-se considerar terapias multimodais para controle locorregional de doença (com intenção curativa) (KWAPISZ, 2019).

6.10.5 Tratamento do Derame Pleural Neoplásico

A dispnéia em um paciente oncológico pode ter múltiplas causas, como linfangite, compressão e/ou invasão de vias áreas por tumor, anemia, pneumonia, tromboembolismo pulmonar, derrame pleural, entre outras. Uma das causas mais comuns em pacientes com câncer de mama é o derrame pleural maligno, que pode ser manejado com a retirada desse líquido (DY *et al.*, 2008).

A toracocentese é uma opção rápida e simples de ser conduzida, podendo ser realizada, inclusive, sem necessitar de internação da paciente. Entretanto, não é um método definitivo devido ao rápido reacumulo de líquido nessas situações, sendo necessárias punções repetidas para controle dos sintomas. Uma das maiores complicações desse procedimento é o pneumotórax, podendo-se reduzir o risco com o uso de ultrassonografia para guiar a punção (GORDON CE *et al.*, 2010).

Dentre as outras opções de manejo definitivo do derrame pleural maligno, podemos destacar a pleurodese e a colocação de um cateter pleural de longa permanência que devem ser considerados em pacientes com expectativa de vida maior (ABRÃO *et al.*, 2017; BIBBY *et al.*, 2019; KULANDAISAMY *et al.*, 2021).

A pleurodese exige internação do paciente, condições clínicas adequadas e ausência de encarceramento pulmonar. É frequentem realizada com talco, que é um dos agentes mais acessíveis e eficazes. É associado a riscos como de causar dor importante devido ao seu efeito esclerosante, febre, pneumonite aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo e empiema (KULANDAISAMY *et al.*, 2021).

A colocação de um cateter pleural de longa permanência é outra opção bastante eficaz e implica em menos dias de internação, pode ser utilizada em caso de encarceramento pulmonar, porém exige treinamento do paciente e familiar para o manejo (ABRÃO *et al.*, 2017).

6.10.6 Tratamento da Doença Metastática para Sistema Nervoso Central

Um dos sítios de metástases do câncer de mama é o sistema nervoso central (SNC). Em um estudo de coorte retrospectiva com 4.118 pacientes fora observado 24,6% de acometimento do SNC, sendo 7,2% ao diagnóstico da doença metastática e 17,5% durante o seguimento (DARLIX *et al.*, 2019).

Antes de propor um tratamento para pacientes com metástases em SNC é importante avaliar as condições clínicas da paciente, expectativa de vida, tratamentos prévios e controle de doença sistêmica. Algumas ferramentas como a *breast-GPA* podem auxiliar na avaliação de expectativa de vida nesse contexto e no planejamento terapêutico. Pacientes com expectativa de vida curta (menor que 3 meses) ou com metástases cerebrais assintomáticas com *Karnofsky Performance Status* ≤ 50 ou < 70 sem opções de terapia sistêmica não apresentam maiores benefícios da radioterapia (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021c; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; SUBBIAH *et al.*, 2015; VOGELBAUM *et al.*, 2021).

Pacientes com metástases cerebrais sintomáticas devem receber terapia local independentemente da terapia sistêmica utilizada. Para pacientes com metástases cerebrais assintomáticas, a terapia local na maioria dos casos não deve ser adiada, exceto em casos excepcionais, conforme discussão multidisciplinar (VOGELBAUM *et al.*, 2021).

Dentre as opções terapêuticas mais utilizadas, podemos destacar a cirurgia e a radioterapia. A quimioterapia e a terapia-alvo disponíveis são outras opções com menor potencial de controle. No caso de tumores HER2+, que desenvolveram metástases cerebrais, mas apresenta estabilidade da doença extracraniana, a terapia sistêmica não deve ser alterada (CARDOSO *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços cirúrgicos, a cirurgia de metástases de SNC não costuma ser suficiente para o controle local da neoplasia. Tem um papel mais relevante nos casos de pacientes com grandes lesões em SNC e com efeito de massa do que nos casos de pacientes com múltiplas metástases cerebrais e/ou doença sistêmica não controlada (VOGELBAUM et al., 2021).

A radiocirurgia estereotáxica (RCE) consiste na administração de altas doses de radiação (15-25Gy) a uma pequena área do cérebro em uma ou poucas sessões. É uma técnica minimamente invasiva, sendo uma boa opção para se evitar a morbidade de uma cirurgia nos casos de lesões pequenas, não sintomáticas, sem necessidade de cirurgia urgente ou que sejam inacessíveis pela via cirúrgica. É um tratamento efetivo, porém a progressão cerebral devido ao surgimento de novas lesões é comum. Pode ser utilizada em pacientes com poucas lesões cerebrais metastáticas (uma a quatro), não ressecadas, de até 3 a 4cm e em pacientes após a ressecção na cavidade cirúrgica para reduzir o risco de recorrência local. Paraefeitos tardios associados a RCE são incomuns e compreendem principalmente radionecrose e edema. Há um aumento de incidência desses efeitos quando administrado em lesões maiores (BROWN *et al.*, 2016; CARDOSO *et al.*, 2020; CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ *et al.*, 2019; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; VOGELBAUM *et al.*, 2021).

A radioterapia de todo o cérebro é um dos tratamentos mais utilizados ainda hoje para controle da doença. A dose padrão é 30Gy em 10 frações. Está associada a um controle maior de doença em SNC por reduzir o risco de novas lesões, porém as custas de maior toxicidade a longo prazo devido a declínio cognitivo. Uma das questões mais relevantes para a decisão terapêutica entre RCE e radioterapia de todo cérebro é se a progressão do tumor em qualquer parte do cérebro será mais prejudicial para o bem-estar do paciente do que a potencial deterioração da função cognitiva e da qualidade de vida associada a radiação de todo cérebro. Uma estratégia possível para minimizar esse efeito colateral é evitar a radioterapia do hipocampo em paciente sem lesões hipocampais e com expectativa de sobrevida de 4 meses ou

mais (BAILLEUX; EBERST; BACHELOT, 2021; BROWN *et al.*, 2016; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021c; TSAO *et al.*, 2018; VOGELBAUM *et al.*, 2021).

O envolvimento metastático de leptomeninges, também denominado carcinomatose leptomeníngea, trata-se da infiltração de células tumorais nas meninges circundando o cérebro e a medula espinhal. A raridade dessa apresentação associada a um prognóstico reservado, dificulta a condução de estudos clínicos. O tratamento deve ser discutido em equipe multidisciplinar e deve levar em consideração a condição clínica da paciente, tratamentos prévios, presença de doença sistêmica, forma de apresentação da carcinomatose e os sintomas apresentados. Dentre as opções de manejo, podem ser realizados tratamento sistêmico, radioterapia, quimioterapia intratecal (há mais estudos com metotrexato) e cuidados paliativos exclusivos (FIGURA *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021c).

6.10.7 Tratamento da Compressão Medular

A compressão medular é uma urgência oncológica e o seu rápido reconhecimento e tratamento é necessário para melhorar os desfechos de pacientes com essa apresentação de doença metastática. Pode apresentar-se com dor nas costas, parestesia ascendente, paraplegia, tetraplegia, incontinência urinária e/ou fecal (ILYA *et al.*, 2021; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2008).

A ressonância magnética com e sem contraste é o exame de escolha, devendo ser realizada dentro de uma semana nos casos de dor na coluna sugestiva de acometimento medular e dentro de 24 horas no caso de dor acompanhada sintomas neurológicos ou sinais sugestivos de compressão medular (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2008).

O tratamento é indicado conforme discussão com equipe multidisciplinar tendo como fatores importantes para decisão terapêutica o status neurológico, a idade e a estimativa de sobrevida. Os possíveis tratamentos são cirurgia descompressiva, laminectomia, radioterapia, cirurgia seguida de radioterapia e corticoterapia (GEORGE *et al.*, 2015; ILYA *et al.*, 2021).

Conforme dados de metanálise, podemos destacar as seguintes conclusões (embora grande parte das evidências sejam de baixa qualidade):

- a cirurgia descompressiva seguida de radioterapia pode beneficiar adultos com menos de 65 anos, que deambulam ou não, com fatores de mau prognóstico para radioterapia, uma única área de compressão, paraplegia por menos de 48 horas e uma sobrevida prevista de mais de seis meses;

- há benefício de radioterapia em adultos que deambulam, com coluna estável e sobrevida estimada menor de seis meses, porém não há certeza se uma única dose de radioterapia seja tão eficaz quanto duas ou mais doses na prevenção da recorrência local do tumor;

- a laminectomia precedendo a radioterapia pode não oferecer benefícios em relação à radioterapia isolada;

- não há certeza se altas doses de corticosteróides oferecem algum benefício em relação a doses moderadas ou mesmo nenhum corticosteróide; mas esteróides em altas doses provavelmente aumentam significativamente o risco de efeitos adversos graves (GEORGE *et al.*, 2015).

Deve-se considerar a avaliação com equipe de cuidados paliativos para manejo da dor refratária. Há possibilidade da utilização de procedimentos invasivos, como analgesia epidural ou intratecal, e intervenções neurocirúrgicas para controle (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2008).

6.11 Reabilitação

O número de sobreviventes do câncer de mama aumentou drasticamente como resultado da detecção precoce e melhores tratamentos. No entanto, a melhora nas taxas de sobrevida torna mais evidente os vários efeitos colaterais a curto e longo prazo do câncer e do seu tratamento que incluem entre outros, edema e restrição de movimento de membro superior, defeitos posturais pós-mastectomia, depressão, ansiedade, problemas de fertilidade, menopausa e as consequências dessa, dor crônica, disfunção sexual, problemas de memória, neuropatia, artralgia, astenia, perda de massa óssea e muscular e disfunção cardíaca.

Por conseguinte, há uma crescente necessidade de serviços de reabilitação abrangentes para abordar essas sequelas físicas, psicológicas e sociais e melhorar o funcionamento global e

a qualidade de vida das sobreviventes(CARDOSO *et al.*, 2019; LOH; NADIA, 2015; STUIVER *et al.*, 2012). Embora seja um tópico muito importante, ainda existe uma carência de dados científicos de qualidade na literatura atual. O desafio é explicado pela ampla gama de tópicos a serem avaliados, pela complexidade de comparar diferentes abordagens terapêuticas, assim como a frequência e intensidade dessas, e pela falta de uniformidade nas métricas de avaliação de qualidade de vida e de reabilitação (KHAN *et al.*, 2012).

6.11.1 Linfedema

Linfedema é um acúmulo anormal de líquido linfático nos tecidos do corpo adjacentes ao local tratamento devido a sequelas de procedimentos cirúrgicos e/ou radioterapia. Estima-se que uma em cada 5 pacientes tratadas para o câncer de mama desenvolverão linfedema ao longo do tempo. Dentre os fatores de risco estão EC mais avançado do câncer de mama, maior número de linfonodos removidos, obesidade, quimioterapia e radioterapia adjuvantes. Exercícios como o treinamento de força têm sido associados a menor risco (EZZO *et al.*, 2015; MCNEELY *et al.*, 2010).

Essa condição pode ocasionar redução da qualidade de vida em função de dor, limitação funcional do membro, morbidade psicossocial, impacto negativo na autoimagem, maior risco de infecções e fibrose (EZZO *et al.*, 2015).

Entre as formas de manejo, além da prevenção (evitando-se procedimentos mais invasivos quando possível), o uso de bandagens de compressão, drenagem manual e fisioterapia podem ajudar no controle do edema e na mobilidade do membro (EZZO *et al.*, 2015; GANZ *et al.*, 2013; MCNEELY *et al.*, 2010).

Os estudos não sugerem que o risco de linfedema possa ser reduzido evitando coletas de sangue, injeções ou medições de pressão arterial no braço afetado (MOORE, 2020). Não parece haver relação também com viagens áreas, lesão por atividade física, manicure, viagem para locais quentes ou banhos quentes (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a).

CAPÍTULO 7: CONTINUUM DO CUIDADO

Conforme observamos ao longo dos capítulos, o câncer de mama exige um cuidado coordenado, multidisciplinar e continuado. O risco de recidiva e de novos cânceres de mama permanece ao longo do tempo, assim como os possíveis efeitos colaterais do tratamento.

É fundamental que toda a equipe envolvida na assistência dessas mulheres tenha conhecimento das etapas da linha de cuidados para poder auxiliar as pacientes e os familiares a vencer as barreiras que dificultam a prevenção, o rastreamento, o diagnóstico e a condução do câncer de mama na nossa realidade. Não menos importante, é necessário que gestores tenham acesso a essa ferramenta para poder compreender toda a interrelação do cuidado e poder programar ações de melhoria no fluxo da atenção, não se concentrando em apenas uma etapa do manejo dessas pacientes.

O uso do conhecimento científico na tomada de decisão tem sido considerado em todo o mundo um dos fatores mais importante para melhorar os resultados e sustentabilidade dos sistemas de saúde. Assim, os dados foram apresentados de acordo com as melhores evidências científicas disponíveis, o que permite uma gestão de políticas de saúde informadas por evidência aplicada a toda jornada do cuidado.

APÊNDICE 1: CÁLCULO DE RISCO

O padrão atual de rastreamento do câncer de mama oferece às mulheres da população-alvo uma estratégia homogênea baseada apenas na idade, embora as recomendações possam diferir para subgrupos específicos de mulheres de alto risco. Considerando que a probabilidade de uma mulher se beneficiar do exame de rastreamento depende do risco de desenvolver câncer de mama clinicamente significativo durante a vida e objetivando melhorar o equilíbrio risco-benefício do rastreamento mamográfico, alguns autores propuseram modificar a estratégia de rastreamento atual para uma mais personalizada, em que as mulheres seriam convidadas a fazer o rastreamento de acordo com a categoria de risco de desenvolver câncer de mama (LOURO *et al.*, 2019; ROMÁN *et al.*, 2019). Existem algumas evidências da eficácia da personalização do rastreamento em termos de QUALYs e relação custo-efetividade incremental a partir dos estudos de modelagem e estudo observacional. No entanto, faltam evidências sobre a viabilidade, aceitação pela população-alvo, avaliação de efeitos adversos de aplicação desses modelos e impacto na prevenção primária e secundária do câncer (ROMÁN *et al.*, 2019; WILSON B, QURESHI N, LITTLE J, PASCOALINA S, CARROL J, ALLANSON J, KESHAVARZ H, 2009).

Existem vários modelos categorização de risco de câncer de mama. As categorias de risco são delineadas nesses modelos de acordo com o risco ao longo da vida de ser diagnosticado com câncer de mama (não o risco de morrer devido ao câncer de mama). Eles variam em função de se concentrar mais na história familiar ou incluir variáveis pessoais, como história de biópsias mamárias, paridade e densidade mamográfica.

Entre os modelos mais conhecidos, podemos destacar a Ferramenta de Avaliação de Risco de Câncer de Mama ou Modelo de Gail (*Breast Cancer Risk Assessment Tool*, BCRAT). Em uma meta-análise que avaliou 17 modelos de estratificação de risco, apenas quatro modelos receberam validação independente em dados externos, mais notavelmente o modelo 'Gail 2' com 12 validações. Nenhum dos modelos demonstrou capacidade consistentemente notável de discriminar com precisão entre aqueles que desenvolveram e aqueles que não desenvolveram câncer de mama. Por exemplo, as meta-análises de efeitos aleatórios do desempenho do modelo 'Gail 2' mostraram que a estatística C média foi de 0,63 (IC de 95% 0,59-0,67), e a proporção esperada sobre a observada de eventos variou consideravelmente entre os estudos (95% intervalo de predição para a relação quando o modelo foi aplicado na prática foi de 0,75-1,19

(MEADS; AHMED; RILEY, 2012). Outra revisão sistemática mais recente sobre o Modelo de Gail também mostrou essa limitação de predição da neoplasia (WANG *et al.*, 2018).

Modelos baseados na história familiar - particularmente *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm model (*BOADICEA) e *International Breast Cancer Intervention Study model* (IBIS) - parecem prever com mais precisão o risco de câncer de mama do que aqueles que não incluem história familiar detalhada, mesmo para mulheres que não têm um forte histórico familiar de câncer de mama (TERRY *et al.*, 2019).

Alguns *guidelines*, como o NCCN e ESMO, sugerem estratificação de risco e indicação de ressonância mamária ou ressonância alternada com mamografia conforme a paciente apresente alto risco para câncer de mama (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b). No caso do NCCN, os seguintes critérios são sugeridos:

- mulheres com história prévia de câncer de mama;

- mulheres com 35 anos de idade com risco em 5 anos de câncer de mama invasivo 1,7% (por modelo de Gail);

- mulheres com risco de vida> 20% com base na história de carcinoma lobular in situ ou hiperplasia ductal atípica ou hiperplasia lobular atípica

- mulheres com risco ao longo da vida> 20%, conforme definido por modelos que são amplamente dependentes da história familiar

- mulheres com idades entre 10 e 30 anos com RT torácica prévia (por exemplo, irradiação do manto);

- mulheres com história familiar sugestiva ou conhecida de predisposição genética (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021b).

Esse modelos de predição de risco individualizados são ferramentas promissoras para a implementação de políticas de rastreamento baseadas em risco. Entretanto, ainda é um desafio recomendar qualquer um deles, uma vez que precisam de melhorias adicionais em sua qualidade e capacidade discriminatória (LOURO *et al.*, 2019).

APÊNDICE 2: RISCO DE CÂNCER HEREDITÁRIO

Dentre os fatores de risco podemos destacar os seguintes:

- forte histórico familiar de câncer de mama, ovário, pâncreas e, ou próstata de alto grau ou intraductal;

- diagnóstico de câncer de mama com menos de 46 anos;

- diagnóstico de câncer de mama triplo negativo com menos de 60 anos;

- história pessoal de câncer de ovário ou diagnóstico de segundo câncer de mama;

- câncer de mama em homens (CARDOSO et al., 2019).

APÊNDICE 3: ACOMPANHAMENTO PÓS DIAGNÓSTICO

No caso de pacientes sem metástases ao diagnóstico, os estudos não evidenciam benefício de exames de imagem ou laboratoriais periódicos para detectar recidiva da doença (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; RUNOWICZ *et al.*, 2016b).

Durante o seguimento deve-se orientar as pacientes sobre os sinais e sintomas de recidiva e orientar o acesso aos serviços de apoio da linha de cuidados (serviço social, psicologia, UBS, fisioterapia, navegação, nutrição, odontologia, entre outros serviços). Deve-se verificar adesão ao tratamento adjuvante e estimular, caso não adequada. Observar e manejar possíveis efeitos colaterais do tratamento oncológico, incluindo paraefeitos da privação hormonal (CARDOSO *et al.*, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, 2018; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; RUNOWICZ *et al.*, 2016b).

Os efeitos adversos do tratamento oncológico podem incluir perda de massa óssea, fogachos, hipercolesterolemia, ganho de peso, alopecia androgênica, infertilidade, problemas psico-sociais envolvendo a auto-imagem, depressão, ansiedade, sexualidade, fadiga, declínio cognitivo, evento tromboembólico, câncer de endométrio (no caso do uso de tamoxifeno), artralgias, linfedema, outras neoplasias associadas a radiação e a quimioterapia e disfunção cardíaca (CARDOSO *et al.*, 2019; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; RUNOWICZ *et al.*, 2016b).

Outro ponto importante do seguimento é a promoção de hábitos de vida saudáveis para evitar novas neoplasias e minimizar complicações dos tratamentos a longo prazo. Orientar nutrição saudável e balanceada, manter peso adequado, realizar atividade física regularmente e evitar o consumo de álcool e o tabagismo (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2018a; RUNOWICZ *et al.*, 2016b).

Devido ao risco aumentado de nova neoplasia primária de mama, a paciente deve seguir realizando mamografia (bilateral ou unilateral da mama íntegra em caso de mastectomia) anualmente (CARDOSO *et al.*, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, 2018; RUNOWICZ *et al.*, 2016b). As

evidências atuais são insuficientes para indicar ou contraindicar a ressonância magnética como forma de exame de rastreamento para novas neoplasia para pacientes previamente diagnosticadas com câncer de mama (HAAS *et al.*, 2020).

Durante o seguimento, deve-se verificar novas ocorrências de câncer na família com o intuito de orientar avaliação com especialista geneticista, caso venha a preencher critérios para avaliação de câncer hereditário (CARDOSO *et al.*, 2019; RUNOWICZ *et al.*, 2016b).

A cada consulta deve-se realizar anamnese e exame físico. Caso sinais e sintomas suspeitos de recidiva, orientar os exames específicos de acordo com a suspeita clínica.

Conforme sugestão de guias clínicas, podemos resumir nos seguintes itens:

- exame físico a cada 3 – 6 meses nos primeiros 3 anos, depois a cada 6-12 meses por 2 anos e após anualmente (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, 2018; RUNOWICZ *et al.*, 2016a);

- mamografia, no mínimo, após 6 meses do término da radioterapia, repetição anual ou conforme achados (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, 2018; RUNOWICZ *et al.*, 2016b);

- US mamário pode ser indicado no caso de carcinoma lobular invasivo prévio (CARDOSO *et al.*, 2019);

- suplementação de cálcio e vitamina D para pacientes tratadas com supressão ovariana ou inibidor da aromatase (CARDOSO *et al.*, 2019);

- densitometria óssea (basal e periódica a cada 2 anos) em caso uso de inibidores da aromatase ou supressão ovariana (CARDOSO *et al.*, 2019; RUNOWICZ *et al.*, 2016b);

- exame laboratorial de perfil lipídico é indicado para pacientes que estão em uso de ET (CARDOSO *et al.*, 2019; RUNOWICZ *et al.*, 2016b).

Em paciente que apresentam doença metastática, devem ser realizadas tomografias periodicamente (6-12 semanas) para monitoramento da doença durante o tratamento oncológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, 2018). Sempre que suspeita clínica de progressão, considerar reavaliação sistêmica.

A cada consulta reavaliar: PS do paciente, peso, exame físico e anamnese. Realizar exames laboratoriais antes e cada ciclo de quimioterapia e 1-3 a meses em pacientes em ET (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2020).

APÊNDICE 4: LINHA DE CUIDADOS DO CÂNCER DE MAMA

A seguir é apresentado o fluxograma geral da linha de cuidados do câncer de mama. Para melhor visualização, ele foi subdividido e apresentado nas páginas (P) seguintes de forma ampliada conforme indicado abaixo.

FIGURA 2 – Fluxograma da Linha de Cuidados do Câncer de Mama

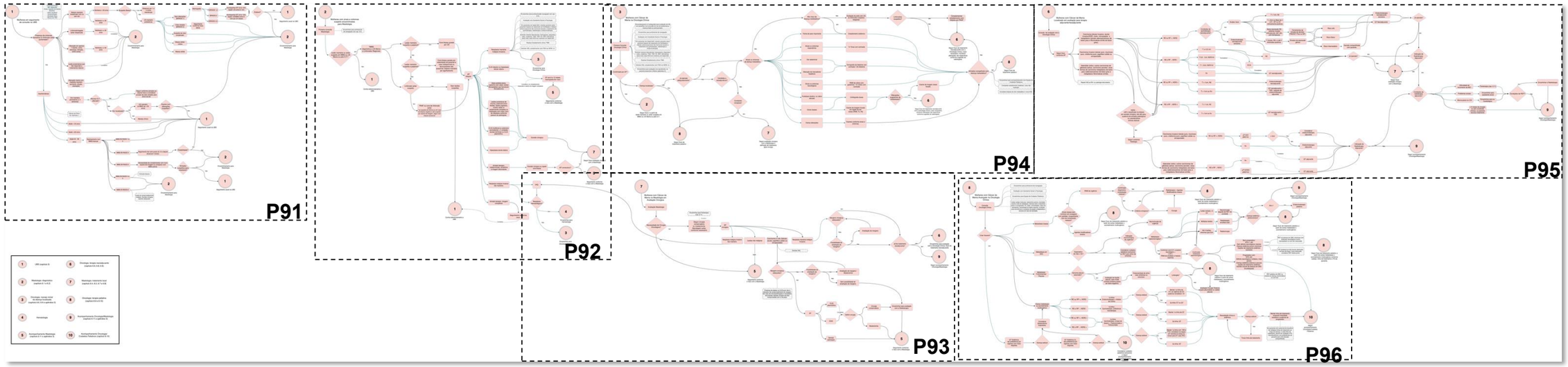


FIGURA 3 –Primeira Parte da Linha de Cuidados do Câncer de Mama

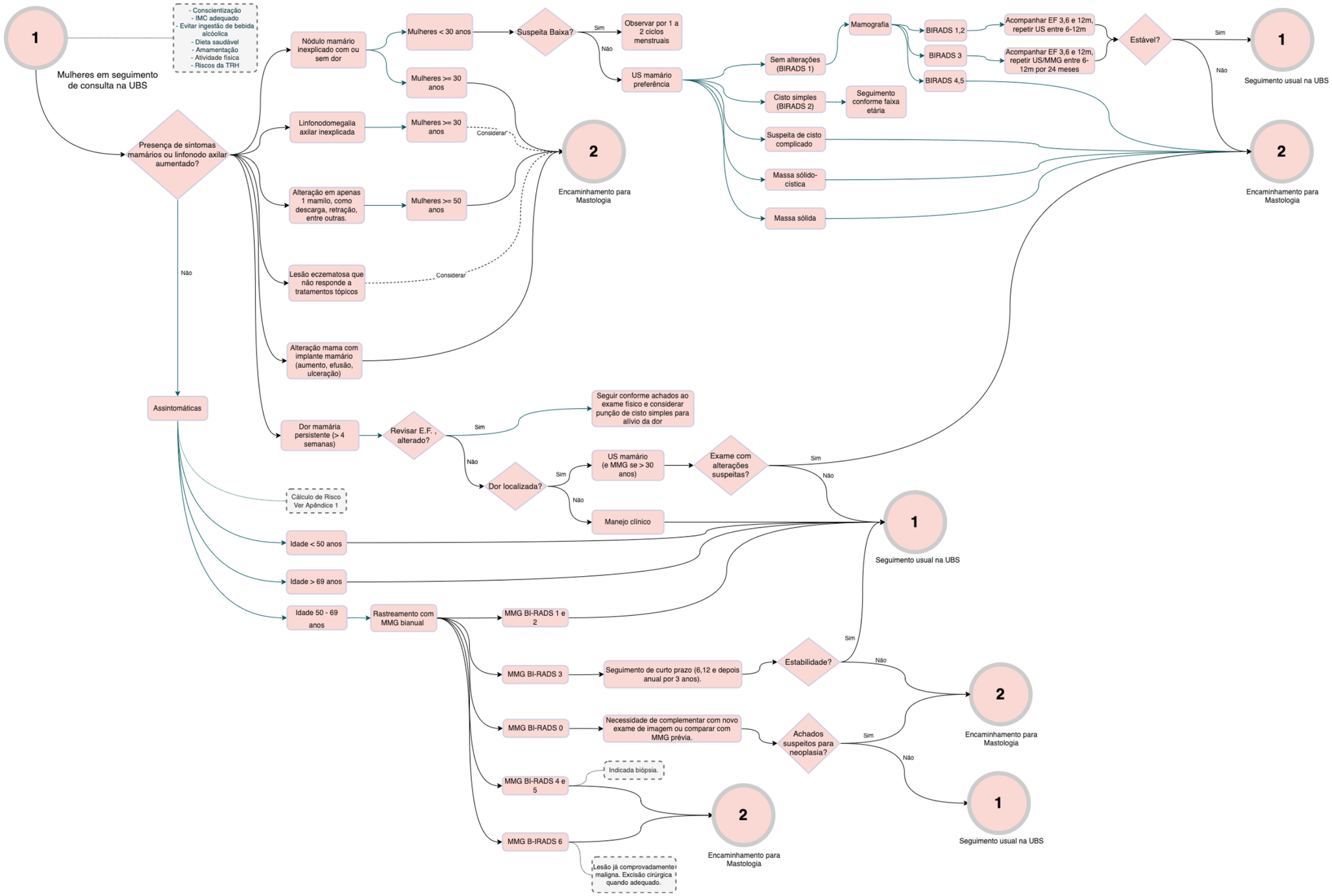


FIGURA 4 – Segunda Parte da Linha de Cuidados do Câncer de Mama

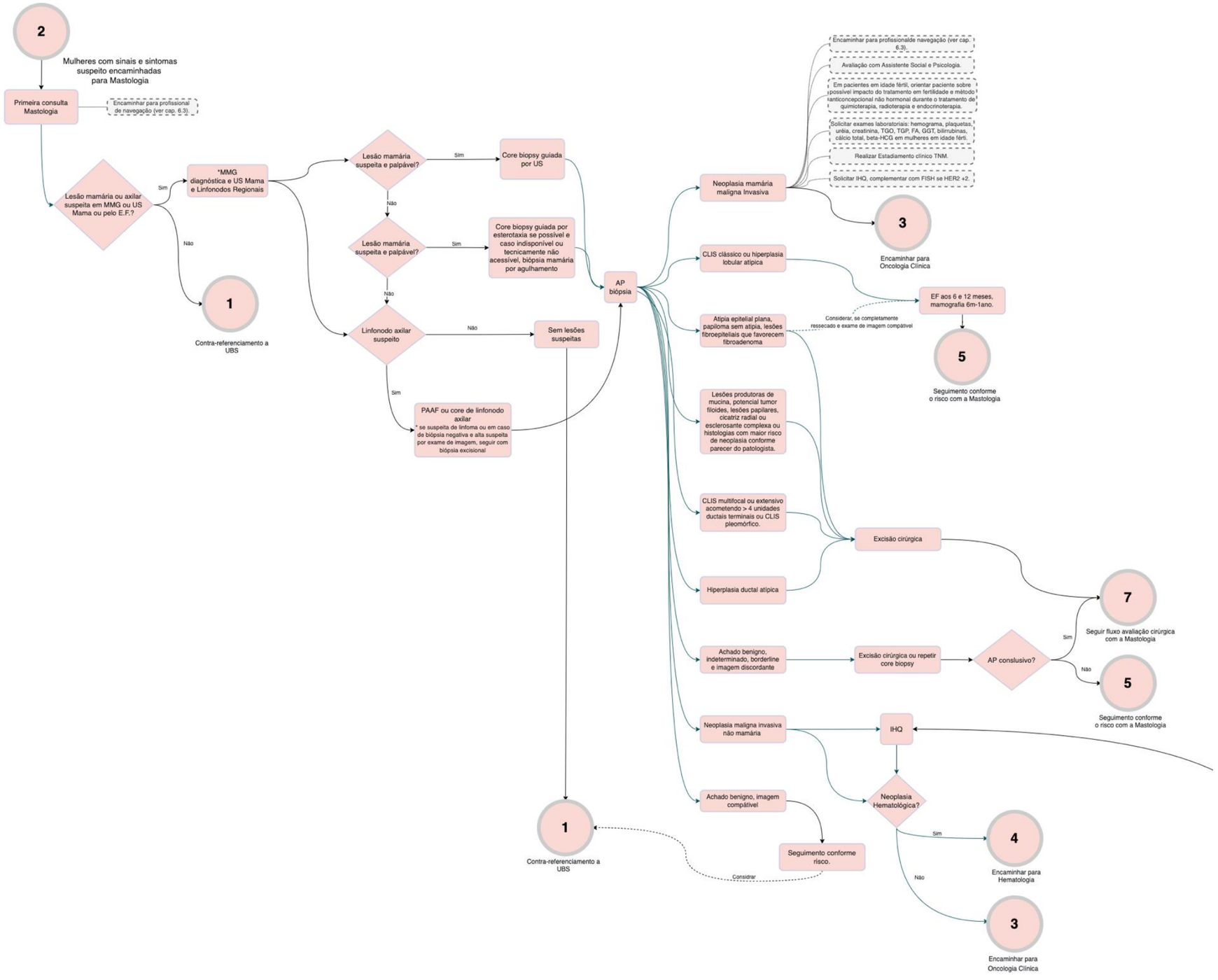


FIGURA 5 – Terceira Parte da Linha de Cuidados do Câncer de Mama

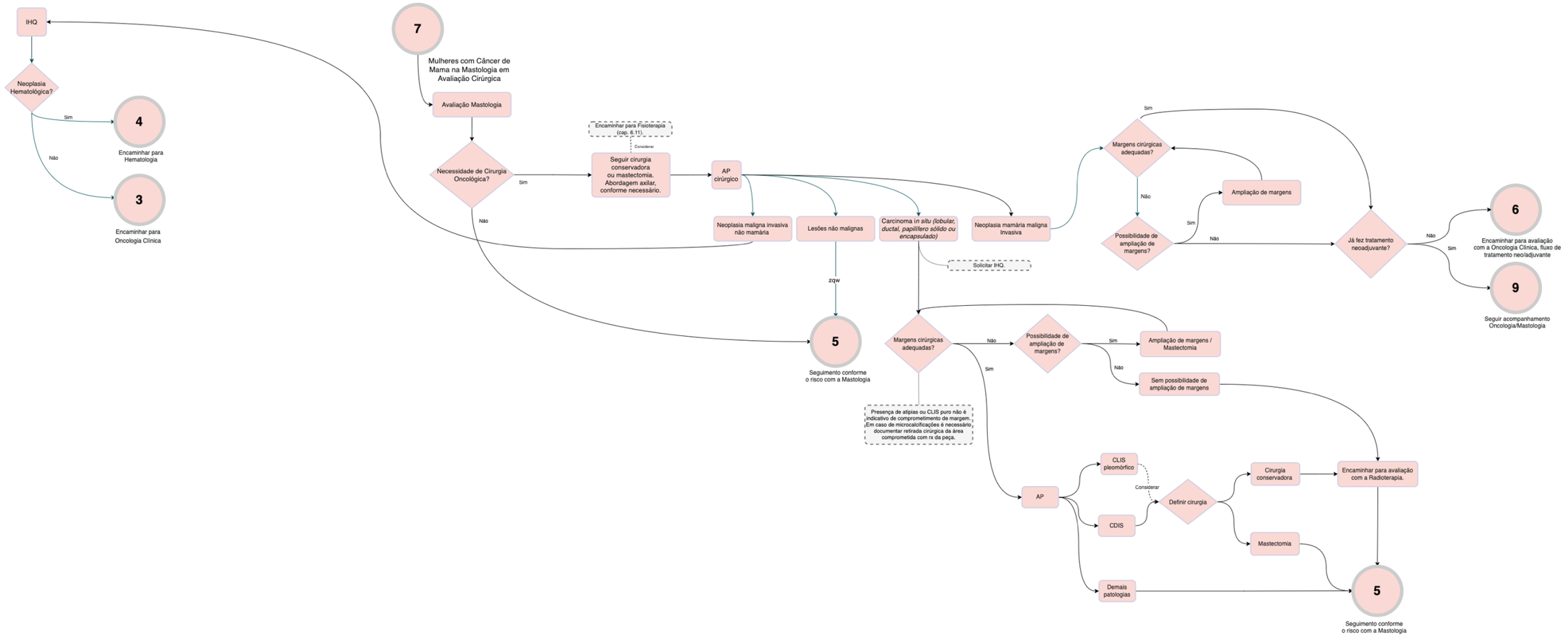


FIGURA 6 – Quarta Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama

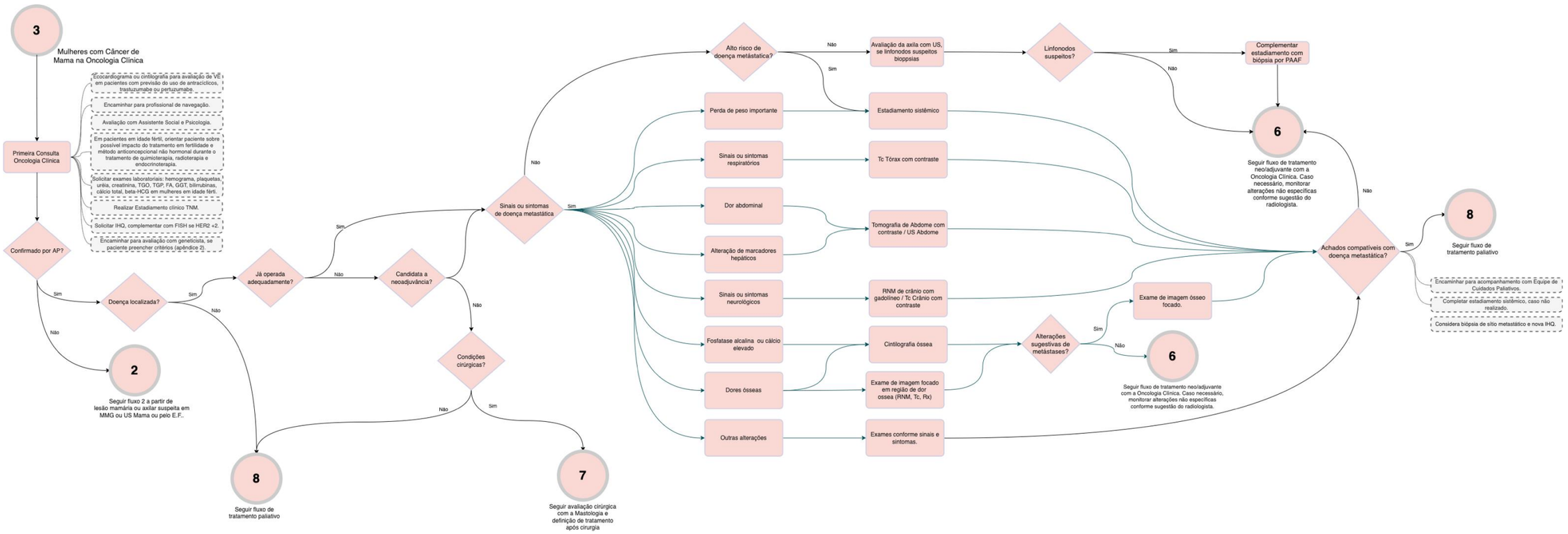


FIGURA 7 – Quinta Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama

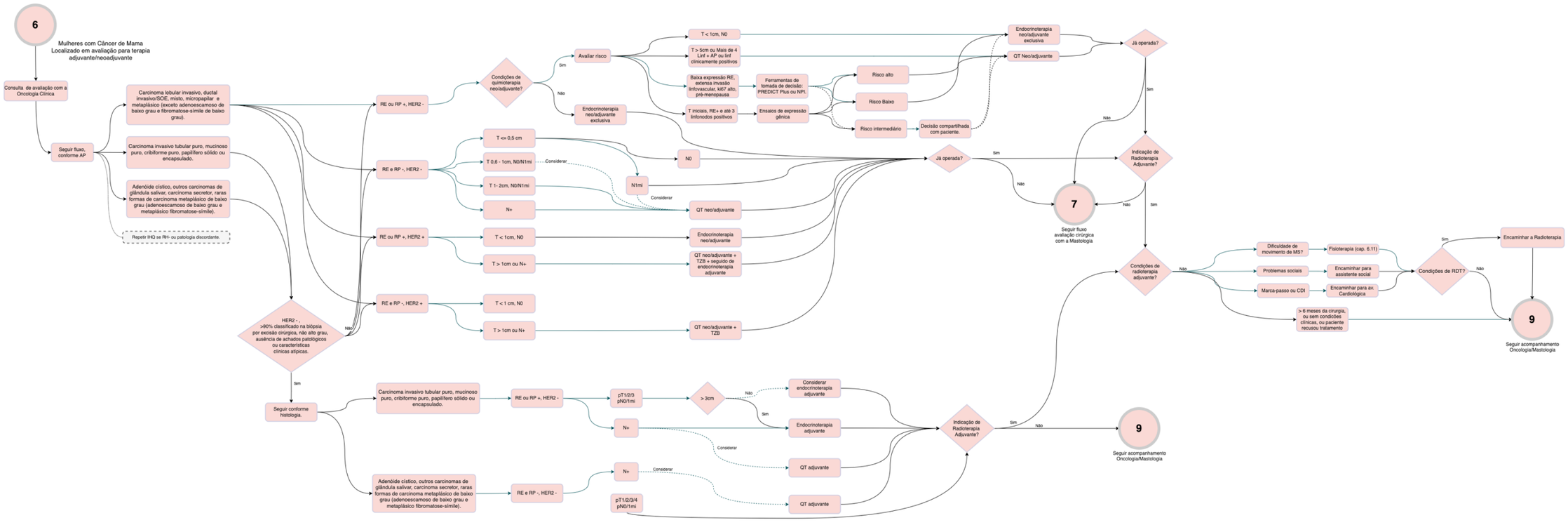
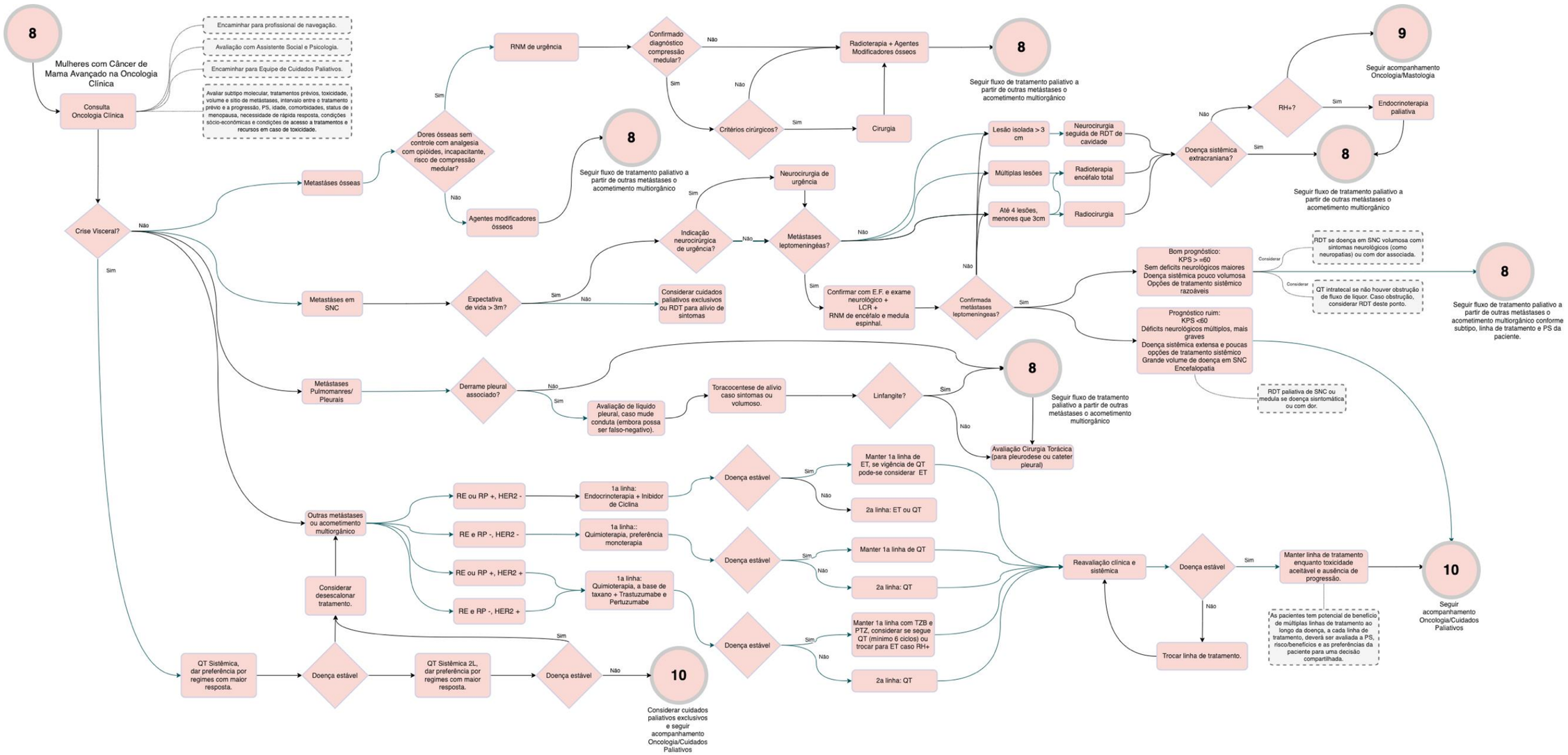


FIGURA 8 – Sexta Parte da Linha de Cuidado do Câncer de Mama



REFERÊNCIAS

ABE, O. *et al.* Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet, [*s. l.*], v. 365, n. 9472, p. 1687–1717, 2005.

ABRÃO, Fernando Conrado *et al.* Use of indwelling pleural catheters for the definitive treatment of malignant pleural effusion. Jornal Brasileiro de Pneumologia, [*s. l.*], v. 43, n. 1, p. 14–17, 2017. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000100014&lng=en&tlng=en.

ALABOUSI, M *et al.* Performance of Digital Breast Tomosynthesis, Synthetic Mammography and Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the National Cancer Institute, [*s. l.*], 2020.

ALBAIN, K. *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. The Lancet, [*s. l.*], v. 379, n. 9814, p. 432–444, 2012.

ALLEMANI, Claudia *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). The Lancet, [*s. l.*], v. 385, n. 9972, p. 977–1010, 2015.

ALLEMANI, Claudia *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. The Lancet, [*s. l.*], 2018.

ALLISON, Kimberly H. *et al.* Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, [*s. l.*], v. 144, n. 5, p. 545–563, 2020.

ALOÍSIO DA COSTA VIEIRA, René *et al.* Breast cancer screening in developing countries. [*s. l.*],

ALVAREZ, S *et al.* Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. AJR. American journal of roentgenology, [*s. l.*], v. 186, n. 5, p. 1342–1348, 2006.

ALVAREZ-LOPEZ, I. *et al.* Review of concepts in therapeutic decision-making in HER2-negative luminal metastatic breast cancer. Clinical and Translational Oncology, [*s. l.*], v. 22, n. 8, p. 1364–1377, 2020.

ANASTASI, Natasha; LUSHER, Joanne. The impact of breast cancer awareness interventions on breast screening uptake among women in the United Kingdom: A systematic review. Journal of Health Psychology, [*s. l.*], v. 24, n. 1, p. 113–124, 2019.

ANDRADE, Sofia dos Santos *et al.* Shorter delay to treatment by integrated diagnostic services and NGO-provided support among breast cancer patients in two Brazilian referral centresJournal of Public Health Research. [*S. l.: s. n.*], 2021. Disponível em: http://mulheresdepeito.com. .

ANY, Chemo- Tamox-. Eff ect 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. The Lancet, [*s. l.*], v. 383, n. 9935, p. 2127–2135, 2014.

ARRIAGADA, R *et al.* Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 14, n. 5, p. 1558–1564, 1996.

AUSTOKER, J. *et al.* Interventions to promote cancer awareness and early presentation: Systematic review. British Journal of Cancer, [*s. l.*], v. 101, n. S2, p. S31–S39, 2009.
AXELSSON, Christen K.; MOURIDSEN, Henning T.; ZEDELER, Karin. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. European Journal of Cancer, [*s. l.*], v. 28, n. 8–9, p. 1415–1418, 1992.
AYALA DE LA PEÑA, F. *et al.* SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, [*s. l.*], v. 21, n. 1, p. 18–30, 2019.
BAILLEUX, Caroline; EBERST, Lauriane; BACHELOT, Thomas. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. [*S. l.*]: Springer Nature, 2021.
BALIC, Marija *et al.* St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. Breast Care, [*s. l.*], v. 14, n. 2, p. 103–110, 2019.
BARRIOS, Carlos Henrique *et al.* MAMA: ESTADIAMENTO. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, [*s. l.*], 2020.
BARROS, Angela Ferreira. Atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de mama e estratégias para a sua redução Resumo Abstract. [*s. l.*], 2012.
BARROS, Ângela Ferreira; UEMURA, Gilberto; MACEDO, Jefferson Lessa Soares de. Delay in diagnosis and treatment of breast cancer and strategies for reduction. Femina, [*s. l.*], v. 40, n. 1, 2012.
BASELGA, José *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], 2012.
BATTAGLIA, Tracy A. *et al.* The impact of patient navigation on the delivery of diagnostic breast cancer care in the National Patient Navigation Research Program: a prospective meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment, Netherlands, v. 158, n. 3, p. 523–534, 2016. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s10549-016-3887-8.
BAUM M *et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. The Lancet, [*s. l.*], v. 359, n. 9324, p. 2131–2139, 2002.
BERNARDO, Brittany M. *et al.* The efficacy and cost-effectiveness of patient navigation programs across the cancer continuum: A systematic review. Cancer, [*s. l.*], p. cncr.32147, 2019.
BIBBY, Anna C. *et al.* ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. European Journal of Cardio-thoracic Surgery, [*s. l.*], v. 55, n. 1, p. 116–132, 2019.
BLICHERT-TOFT, Mogens *et al.* Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. Acta Oncologica, [*s. l.*], v. 47, n. 4, p. 672–681, 2008.
BRADLEY, R. *et al.* Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. The Lancet, [*s. l.*], v. 386, n. 10001, p. 1341–1352, 2015.
BRASIL. Lei 8080 de 19 de setembro de 1990. [*S. l.: s. n.*], 1990.
BRASIL. Lei n° 12.732, de 22 de novembro de 2012. Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. Diário da República, 1ª série - nº 116: 2012.
BRASIL. Lei n° 13.896 de 30 de outubro de 2019. [*S. l.: s. n.*], 2019.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. Assistência de Média e Alta Complexidade no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: [*s. n.*], 2007.
BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Rastreamento. Brasília: [*s. n.*], 2010.
BROMHAM, Nathan *et al.* Axillary treatment for operable primary breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2019, n. 5, 2017.
BROWN, Paul D. *et al.* Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases. JAMA, [*s. l.*], v. 316, n. 4, p. 401, 2016.
BRUENING, Wendy. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Core-Needle and Open Surgical Biopsy to Diagnose Breast Lesions. Annals of Internal Medicine, [*s. l.*], v. 152, n. 4, p. 238, 2010.
BRUERA, Eduardo; HUI, David. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: Establishing goals and models of care. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 28, n. 25, p. 4013–4017, 2010.
BUI, Kim Tam *et al.* Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2020, n. 3, 2020.
BURSTEIN, Harold J. *et al.* Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 37, n. 5, p. 423–438, 2019.
BUZAID, Antonio Carlos *et al.* MOC - Manual de Oncologia Clínica do Brasil - Tumores Sólidos 2020. [*S. l.*]: Dendrix, 2020.
CAMARGO JÚNIOR, Hélio Sebastião Amâncio de *et al.* Avaliação de um dispositivo portátil para biópsia vácuo-assistida de microcalcificações mamárias. Radiologia Brasileira, [*s. l.*], v. 43, n. 2, p. 109–112, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842010000200011&lng=pt&tlng=pt.
CAMERON, David *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. The Lancet, [*s. l.*], v. 389, n. 10075, p. 1195–1205, 2017.
CANELO-AYBAR, C *et al.* Digital breast tomosynthesis compared to diagnostic mammographic projections (including magnification) among women recalled at screening mammography: a systematic review for the European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Cancer medicine, [*s. l.*], v. 10, n. 7, p. 2191–2204, 2021.
CARDOSO, F *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, England, v. 29, n. 8, p. 1634–1657, 2018.
CARDOSO, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Annals of Oncology, [*s. l.*], v. 31, n. 12, p. 1623–1649, 2020.
CARDOSO, F. *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, [*s. l.*], v. 30, n. 8, p. 1194–1220, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173.
CATANZARITI, Francesca *et al.* High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. Insights into Imaging, [*s. l.*], v. 12, n. 1, p. 63, 2021.
CHACÓN LÓPEZ-MUÑIZ, J. I. *et al.* SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico,

[*s. l.*], v. 21, n. 1, p. 31–45, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12094-018-02010-w.
CHAN, Benjamin K.Y. *et al.* Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2015, n. 12, 2015.
CHAUHAN, Ashutosh; SHARMA, Mala Mathur. Evaluation of surgical outcomes following oncoplastic breast surgery in early breast cancer and comparison with conventional breast conservation surgery. Medical Journal Armed Forces India, [*s. l.*], v. 72, n. 1, p. 12–18, 2016.
CHEN, Xiaosong *et al.* Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. [*s. l.*],
CHEN, Jun-Ying *et al.* Comparison of Oncoplastic Breast-Conserving Surgery and Breast-Conserving Surgery Alone: A Meta-Analysis. Journal of Breast Cancer, [*s. l.*], v. 21, n. 3, p. 321, 2018.
CHO, Nariya *et al.* Preoperative Sonographic Classification of Axillary Lymph Nodes in Patients With Breast Cancer: Node-to-Node Correlation With Surgical Histology and Sentinel Node Biopsy Results Wo m e n's I m ag i ng • O r ig i n a l R e s e a rc h. [*s. l.*], 2009.
CLOUGH, Krishna B. *et al.* Cosmetic Sequelae After Conservative Treatment for Breast Cancer: Classification and Results of Surgical Correction. Annals of Plastic Surgery, [*s. l.*], v. 41, n. 5, p. 471–481, 1998.
CONITEC. Abemaciclibe, palbociclibe e succinato de ribociclibe para o tratamento de pacientes adultas com câncer de mama avançado ou metastático com HR+ e HER2-. Brasília, Distrito Federal: [*s. n.*], 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210909_Relatorio_Abemaciclibe_Palbociclibe_Ribociclibe_CA_Mama_CP_77_2021.pdf. Acesso at: 15 Mar. 2022.
CURIGLIANO, G. *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. Annals of Oncology, [*s. l.*], v. 23, n. SUPPL. 7, p. vii155–vii166, 2012.
DARBY, S. *et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. The Lancet, [*s. l.*], v. 378, n. 9804, p. 1707–1716, 2011.
DARBY, Sarah C *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. The New England journal of medicine, United States, v. 368, n. 11, p. 987–998, 2013.
DARLIX, Amélie *et al.* Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. British Journal of Cancer, [*s. l.*], v. 121, n. 12, p. 991–1000, 2019.
DATASUS TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO A SERVIÇO DO SUS. [*S. l.*], [*s. d.*]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br. Acesso at: 7 Jun. 2019.
DAVIES, Christina *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. The Lancet, [*s. l.*], v. 381, n. 9869, p. 805–816, 2013.
DE LA CRUZ, Lucy *et al.* Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. Annals of Surgical Oncology, [*s. l.*], v. 23, n. 10, p. 3247–3258, 2016.
DE OLIVEIRA-JUNIOR, Idam *et al.* Oncoplastic Surgery in Breast-Conserving Treatment: Patient Profile and Impact on Quality of Life. [*S. l.: s. n.*], 2021.

DONKER, Mila *et al.* Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. The Lancet Oncology, [*s. l.*], v. 15, n. 12, p. 1303–1310, 2014.
D'ORSI, CJ *et al.* ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. American College of Radiology, [*s. l.*], 2013.
DUNCAN, BB *et al.* Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 4. ed. Poro Alegre: Artmed, 2013. v. 4a edição
DY, Sydney M. *et al.* Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. [*S. l.: s. n.*], 2008.
E DIEPSTRATEN, Suzanne C *et al.* Value of Preoperative Ultrasound-Guided Axillary Lymph Node Biopsy for Preventing Completion Axillary Lymph Node Dissection in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol, [*s. l.*], v. 21, p. 51–59, 2014.
EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG), PETO R, DAVIES C, GODWIN J, GRAY R, PAN HC, CLARKE M, CUTTER D, DARBY S, MCGALE P, TAYLOR C, WANG YC, BERGH J, DI LEO A, ALBAIN K, SWAIN S, PICCART M, Pritchard K. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling : a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. [*s. l.*], v. 393, p. 9–11, 2019.
EBCTCG. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the effi cacy of adjuvant tamoxifen : patient-level meta-analysis of randomised trials. The Lancet, [*s. l.*], v. 378, n. 9793, p. 771–784, 2011.
EZZO, Jeanette *et al.* Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Ltd, 2015.
FAULK, R M; SICKLES, E A. Efficacy of spot compression-magnification and tangential views in mammographic evaluation of palpable breast masses. Radiology, [*s. l.*], v. 185, n. 1, p. 87–90, 1992.
FIGURA, Nicholas B. *et al.* Breast leptomeningeal disease: a review of current practices and updates on management. Breast Cancer Research and Treatment, [*s. l.*], v. 177, n. 2, p. 277–294, 2019. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s10549-019-05317-6.
FINN, Richard S. *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], 2016.
FISHER, Bernard *et al.* Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], v. 347, n. 16, p. 1233–1241, 2002.
FRANCIS, Prudence A. *et al.* Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], v. 372, n. 5, p. 436–446, 2015.
FRANCIS, Prudence A. *et al.* Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], v. 379, n. 2, p. 122–137, 2018.
FRANCO, Camila Maia; SALGADO, Monica Ferzola; SANTOS, Simone Agadir. Manual do gerente: desafios da média gerência na saúde. 1. ed. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2011.
FREEMAN, Harold P.; RODRIGUEZ, Rian L. History and principles of patient navigation. Cancer, [*s. l.*], v. 117, n. S15, p. 3537–3540, 2011.
FREITAS-JUNIOR, Ruffo *et al.* Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. Clinics, [*s. l.*], v. 67, n. 7, p. 731–737, 2012.
FREITES-MARTINEZ, Azael *et al.* Endocrine Therapy–Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. JAMA Dermatology, [*s. l.*], v. 154, n. 6, p. 670, 2018.

GALIMBERTI, Viviana *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet Oncology, [*s. l.*], v. 19, n. 10, p. 1385–1393, 2018.
GALIMBERTI, Viviana *et al.* Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, [*s. l.*], v. 14, n. 4, p. 297–305, 2013.
GANZ, Patricia A. *et al.* Impact of Adjuvant Endocrine Therapy on Quality of Life and Symptoms: Observational Data Over 12 Months From the Mind-Body Study. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 34, n. 8, p. 816–824, 2016.
GANZ, Patricia A. *et al.* Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. [*S. l.*]: Churchill Livingstone, 2013.
GEBRIM, Luiz Henrique. A detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Cadernos de Saúde Pública, [*s. l.*], v. 32, n. 5, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000500707&lng=pt&tlng=pt. Acesso at: 1 Sep. 2019.
GEORGE, Reena *et al.* Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Ltd, 2015.
GEUZINGE, H. Amarens *et al.* Cost-effectiveness of Breast Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging for Women at Familial Risk. JAMA Oncology, [*s. l.*], v. 6, n. 9, p. 1381, 2020.
GIBBONS, Ciara Ellen; QUINN, Cecily Mary; GIBBONS, David. Fine-Needle Aspiration Biopsy Management of the Axilla in Primary Breast Carcinoma. Acta Cytologica, [*s. l.*], v. 63, n. 4, p. 314–318, 2019. Disponível em: https://www.karger.com/Article/FullText/496159.
GIL, CRR; LUIZ, IC; GIL, MCR. Gestão pública em saúde: a importância do planejamento na gestão do SUS. 1. ed. [*S. l.*]: EDUFMA, 2016.
GINTER, Paula S.; D'ALFONSO, Timothy M. Current Concepts in Diagnosis, Molecular Features, and Management of Lobular Carcinoma In Situ of the Breast With a Discussion of Morphologic Variants. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, [*s. l.*], v. 141, n. 12, p. 1668–1678, 2017. Disponível em: http://meridian.allenpress.com/aplm/article/141/12/1668/65743/Current-Concepts-in-Diagnosis-Molecular-Features.
GINTER, Paula S.; TANG, Xiaoyu; SHIN, Sandra J. A review of mucinous lesions of the breast. Breast Journal, [*s. l.*], v. 26, n. 6, p. 1168–1178, 2020.
GIULIANO, Armando E. *et al.* Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. [*S. l.: s. n.*], 2017.
GIULIANO, Armando E. *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American college of surgeons oncology group z0011 randomized trial. Annals of Surgery, [*s. l.*], v. 252, n. 3, p. 426–432, 2010.
GOODWIN, Annabel *et al.* Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2013, n. 11, 2013.
GORDON CE *et al.* Pneumothorax Following Thoracentesis. Archives of Internal Medicine, [*s. l.*], v. 170, n. 4, p. 332, 2010. Disponível em: http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2009.548.
GØTZSCHE, Peter C; JØRGENSEN, Karsten Juhl. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], 2013.

GRAY, Richard *et al.* Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. The Lancet, [*s. l.*], v. 393, n. 10179, p. 1440–1452, 2019.
GRIGGS, Jennifer J. *et al.* Appropriate Systemic Therapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 39, n. 18, p. 2037–2048, 2021.
HAAS, Cameron B *et al.* Surveillance for second breast cancer events in women with a personal history of breast cancer using breast MRI: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment, [*s. l.*], v. 181, n. 2, p. 255–268, 2020.
HANNA, Timothy P. *et al.* Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. BMJ, [*s. l.*], v. 371, p. m4087, 2020.
HANNA, S. J.; MUNEER, A.; KHALIL, K. H. The 2-week wait for suspected cancer: time for a rethink?. International Journal of Clinical Practice, [*s. l.*], v. 59, n. 11, p. 1334–1339, 2005.
HEALTH QUALITY ONTARIO. Ultrasound as an Adjunct to Mammography for Breast Cancer Screening: A Health Technology Assessment. Ontario health technology assessment series, [*s. l.*], v. 16, n. 15, p. 1–71, 2016.
HEIL, J. *et al.* Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. [*S. l.: s. n.*], 2020.
HELBICH, T H; MATZEK, W; FUCHSJÄGER, M H. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. Eur Radiol, [*s. l.*], v. 14, p. 383–393, 2004.
HIMELSTEIN, Andrew L. *et al.* Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases. JAMA, [*s. l.*], v. 317, n. 1, p. 48, 2017.
HODGSON, R *et al.* Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening. Breast (Edinburgh, Scotland), [*s. l.*], v. 27, p. 52–61, 2016.
HONG, Namki *et al.* Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score–matched cohort study. European Journal of Cancer, [*s. l.*], v. 82, p. 103–114, 2017.
HOUSSAMI, N *et al.* Interval breast cancer rates for digital breast tomosynthesis versus digital mammography population screening: An individual participant data meta-analysis. EClinicalMedicine, [*s. l.*], v. 34, p. 100804, 2021a.
HOUSSAMI, N *et al.* Meta-analysis of prospective studies evaluating breast cancer detection and interval cancer rates for digital breast tomosynthesis versus mammography population screening. European journal of cancer (Oxford, England : 1990), [*s. l.*], v. 148, p. 14–23, 2021b.
HOUSSAMI, Nehmat *et al.* The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Early-Stage Invasive Breast Cancer Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. Annals of Surgical Oncology, [*s. l.*], v. 21, n. 3, p. 717–730, 2014.
HUANG, Xu Chen *et al.* A comparison of diagnostic performance of vacuum-assisted biopsy and core needle biopsy for breast microcalcification: a systematic review and meta-analysis. Irish Journal of Medical Science (1971 -), [*s. l.*], v. 187, n. 4, p. 999–1008, 2018. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/s11845-018-1781-6.
HUANG, Monica L. *et al.* Stereotactic Breast Biopsy: Pitfalls and Pearls. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, [*s. l.*], v. 17, n. 1, p. 32–39, 2014.

HUANG, Shuangqin *et al.* The impact of mandatory mammographic breast density notification on supplemental screening practice in the United States: a systematic review. Breast cancer research and treatment, Netherlands, v. 187, n. 1, p. 11–30, 2021.
HUGGENBERGER, Ivan Krasnik; ANDERSEN, John Sahl. Predictive value of the official cancer alarm symptoms in general practice--a systematic review. Danish medical journal, Denmark, v. 62, n. 5, 2015.
ILYA, Laufer *et al.* Clinical features and diagnosis of neoplastic epidural spinal cord compression. [*S. l.: s. n.*], 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-neoplastic-epidural-spinal-cord-compression?search=spinal%20cord%20compression%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H11. Acesso at: 22 Mar. 2022.
IM, S. A. *et al.* Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], 2019.
INNOS, Kaire *et al.* Identifying women at risk for delayed presentation of breast cancer: a cross-sectional study in Estonia. BMC Public Health, [*s. l.*], v. 13, n. 1, p. 947, 2013.
INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del càncer de mama. [*S. l.: s. n.*], 2016.
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. A situação do câncer de mama no Brasil : Síntese de dados dos sistemas. 1. ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019a. *E-book*. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf.
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. ABC do Câncer Abordagens Básicas para o Controle do Câncer. 5. ed. Rio de Janeiro: INCA, Ministéria da Saúde, 2019b.
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro: [*s. n.*], 2015.
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: [*s. n.*], 2019c. *E-book*. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf.
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Estimativa Incidência de Câncer no Brasil - Biênio 2018-2019. [*S. l.: s. n.*], 2018. v. 1
INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atlas On-line de Mortalidade. [*S. l.*], [*s. d.*]. Disponível em: https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo06/consultar.xhtml#panelResultado. Acesso at: 5 Dec. 2021.
JACOBSON, Joan A. *et al.* Ten-Year Results of a Comparison of Conservation with Mastectomy in the Treatment of Stage I and II Breast Cancer. [*S. l.: s. n.*], 1995.
JARA, Lilian *et al.* Mutations in BRCA1, BRCA2 and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. Biological Research, [*s. l.*], v. 50, p. 35, 2017.
JOHNSTON, Stephen *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. npj Breast Cancer, [*s. l.*], v. 5, n. 1, p. 1–8, 2019. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z.
JOHNSTONE, Candice; RICH, Shayna E. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. Annals of Palliative Medicine, [*s. l.*], v. 7, n. 2, p. 265–273, 2018. Disponível em: http://apm.amegroups.com/article/view/17761/19368.

JONCZYK, Michael M. *et al.* Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. Breast Cancer Research and Treatment, [*s. l.*], v. 173, n. 2, p. 267–274, 2019.
JONES, Claire El *et al.* A systematic review of barriers to early presentation and diagnosis with breast cancer among black women. BMJ Open, [*s. l.*], v. 4, n. 2, p. e004076, 2014.
KELLY, C. M *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ, [*s. l.*], v. 340, n. feb08 1, p. c693–c693, 2010.
KHAN, Fary *et al.* Multidisciplinary rehabilitation for follow-up of women treated for breast cancer. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Ltd, 2012.
KINDTS, Isabelle *et al.* Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2017, n. 11, 2017.
KIRSHENBAUM, Kevin *et al.* BI-RADS 3 (short-interval follow-up) assessment rate at diagnostic mammography: Correlation with recall rates and utilization as a performance benchmark. The Breast Journal, [*s. l.*], v. 26, n. 7, p. 1284–1288, 2020.
KLIMBERG, V. Suzanne; RIVERE, Amy. Ultrasound image-guided core biopsy of the breast. Chinese Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 5, n. 3, p. 33–33, 2016.
KNUTTEL, F M *et al.* Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. British Journal of Surgery, [*s. l.*], v. 103, n. 6, p. 644–655, 2016.
KORDE, Larissa A. *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. [*S. l.: s. n.*], 2021.
KÖSTERS, J P; GØTZSCHE, P C. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], n. 2, 2003.
KULANDAISAMY, Prarthna Chandar *et al.* Malignant Pleural Effusions—A Review of Current Guidelines and Practices. Journal of Clinical Medicine, [*s. l.*], v. 10, n. 23, p. 5535, 2021. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/23/5535.
KWAPISZ, Dorota. Oligometastatic breast cancer. Breast Cancer, [*s. l.*], v. 26, n. 2, p. 138–146, 2019.
LANGTON, Steve; SIAU, Derrick; BANKHEAD, Clare. Two-week rule in head and neck cancer 2000-14: A systematic review. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Scotland, v. 54, n. 2, p. 120–131, 2016.
LEAL, Frederico *et al.* Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. The Breast, [*s. l.*], v. 24, n. 4, p. 406–412, 2015.
LI, Jinming *et al.* Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. JAMA Network Open, [*s. l.*], v. 3, n. 10, p. e2020312, 2020.
LOH, Siew Yim; NADIA, Aisya. Methods to improve rehabilitation of patients following breast cancer surgery: a review of systematic reviews. Breast Cancer: Targets and Therapy, [*s. l.*], p. 81, 2015. Disponível em: http://www.dovepress.com/methods-to-improve-rehabilitation-of-patients-following-breast-cancer--peer-reviewed-article-BCTT.
LOHRISCH, Caroline *et al.* Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 24, n. 30, p. 4888–4894, 2006.
LOPES, Tiara Cristina Romeiro *et al.* Delay in diagnosis and treatment of breast cancer among women attending a reference service in Brazil. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, [*s. l.*], v. 18, n. 11, p. 3017–3023, 2017.

LOURO, Javier *et al.* A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. British Journal of Cancer, [*s. l.*], v. 121, n. 1, p. 76–85, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41416-019-0476-8.
LUTZ, Stephen *et al.* Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Practical Radiation Oncology, [*s. l.*], v. 7, n. 1, p. 4–12, 2017.
MACHADO, Márcio *et al.* Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: A meta-analysis of randomized clinical trials. [*S. l.: s. n.*], 2009.
MADIGAN, Lauren I.; DINH, Phuong; GRAHAM, J. Dinny. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: Determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. [*S. l.: s. n.*], 2020.
MALMGREN, Judith A. *et al.* Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. Breast Cancer Research and Treatment, [*s. l.*], v. 167, n. 2, p. 579–590, 2018.
MANDRIK, Olena *et al.* Systematic reviews as a "lens of evidence": Determinants of benefits and harms of breast cancer screening. [*s. l.*], 2019.
MARINOVICH, M. Luke *et al.* The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. Annals of Surgical Oncology, [*s. l.*], v. 23, n. 12, p. 3811–3821, 2016.
MARKOSSIAN, Talar W; CALHOUN, Elizabeth A. Are Breast Cancer Navigation Programs Cost-Effective? Evidence from the Chicago Cancer Navigation Project. [*s. l.*], 2010.
MATES, M *et al.* SYSTEMIC TARGETED THERAPY FOR EARLY BREAST CANCER Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Current OnCOlOgy, [*s. l.*], v. 22, 2015.
MATHEW, J. *et al.* Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - Review of literature. [*S. l.: s. n.*], 2009.
MCCREADY, David *et al.* Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie, [*s. l.*], v. 48, n. 3, p. 185–194, 2005.
MCNEELY, Margaret L *et al.* Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], 2010.
MEADS, Catherine; AHMED, Ikhlaaq; RILEY, Richard D. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. Breast Cancer Research and Treatment, [*s. l.*], v. 132, n. 2, p. 365–377, 2012.
MEATTINI, I. *et al.* Impact of molecular subtypes classification concordance between preoperative core needle biopsy and surgical specimen on early breast cancer management: Single-institution experience and review of published literature. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), [*s. l.*], v. 43, n. 4, p. 642–648, 2017.
MIEOG, J. Sven D.; VAN DER HAGE, J. A.; VAN DE VELDE, C. J.H. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], n. 2, 2007.
MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Mamografia: Da Prática Ao Controle. [*S. l.*], 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/qualidade_mamografia.pdf. .

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Monitoramento Das Ações De Controle Do Câncer De Mama: Linha de Cuidado e Rede de Atenção ao Câncer de Mama. [*S. l.*], 2015. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-3-2015.pdf. Acesso at: 24 Jul. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO A SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. RELATÓRIO DO INTERVALO ENTRE DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO TRATAMENTO DO CÂNCER NO SUS. [*s. l.*], 2020. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//relatorio_painel_oncologia_sus_maio2020.pdf.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. [*S. l.: s. n.*], 2018. Disponível em: http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes,.

MJ, Ko *et al.* Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Detecting Breast Cancer in the Diagnostic Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. Korean journal of radiology, [*s. l.*], 2021.

ML, Marinovich *et al.* Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall. Journal of the National Cancer Institute, [*s. l.*], v. 110, n. 9, p. 942–949, 2018.

MOJA, Lorenzo *et al.* Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2021, n. 2, 2012.

MOORE, Halle C.F. Breast cancer survivorship. [*S. l.*]: W.B. Saunders, 2020.

MOORE, Susan G *et al.* Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population. BMC Health Services Research, [*s. l.*], 2009.

MORAN, Meena S. *et al.* Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, [*s. l.*], v. 88, n. 3, p. 553–564, 2014.

MORROW, Monica *et al.* Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Practical Radiation Oncology, [*s. l.*], v. 6, n. 5, p. 287–295, 2016.

MUTTARAK, M; CHAIWUN, B; PEH, WCG. Role of mammography in diagnosis of axillary abnormalities in women with normal breast examination. Australasian Radiology, [*s. l.*], v. 48, n. 3, p. 306–310, 2004.

MYERS, Evan R *et al.* Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA, [*s. l.*], v. 314, n. 15, p. 1615–1634, 2015.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). NCCN Evidence BlocksTM, [*s. l.*], v. 3, 2020. Disponível em: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Breast Cancer Risk Reduction Counseling Version 1.2021. [*S. l.*], 2021a. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk_blocks.pdf. Acesso at: 16 Jul. 2021.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Breast Cancer Screening and Diagnosis Version 1.2021. [*S. l.*], 2021b. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf. Acesso at: 21 Jul. 2021.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Guidelines Version 2.2021 Central Nervous System Cancers. [*S. l.: s. n.*], 2021c. Disponível em: https://www.nccn.org/home/member-. .
NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Evidence Review. NICE GUIDELINE, [*s. l.*], n. February, p. 1–632, 2009.
NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Early and locally advanced breast cancer . Diagnosis and treatment . [*S. l.: s. n.*], 2018a. v. 2 *E-book*. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng101.
NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management [C] Evidence reviews for adjuvant systemic therapy planning. [*S. l.: s. n.*], 2018b. *E-book*. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/evidence/evidence-review-c-adjuvant-systemic-therapy-planning-pdf-4904666608.
NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Metastatic spinal cord compression in adults: risk assessment, diagnosis and management - Clinical guideline. [*S. l.: s. n.*], 2008. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg75. .
NEAL, Lonzetta *et al.* Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. Mayo Clinic Proceedings, [*s. l.*], v. 89, n. 4, p. 536–547, 2014.
NELSON, Heidi D *et al.* Screening for Breast Cancer: A Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. USA: [*s. n.*], 2016.
NG, Elvin T. *et al.* Comparing Quality of Life in Breast Cancer Patients Who Underwent Mastectomy Versus Breast-Conserving Surgery: A Meta-Analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health, [*s. l.*], v. 16, n. 24, p. 4970, 2019. Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/16/24/4970.
NGEOW, Joanne; SESOCK, Kaitlin; ENG, Charis. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. [*S. l.: s. n.*], 2017.
NIELSEN, Hanne M. *et al.* Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 24, n. 15, p. 2268–2275, 2006.
NÚCLEO HOSPITALAR DE EPIDEMIOLOGIA. Informe Epidemiológico Câncer de Mama. Porto Alegre: [*s. n.*], 2019. Disponível em: https://www.ghc.com.br/files/arq.ptg.6.1.19492.pdf. .
OLIVEIRA, Martha et al. Projeto Oncorede A (re) organização da rede de atenção oncológica na saúde suplementar. 1. ed. Rio de Janeiro: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2016.
O'MAHONY, M *et al.* Interventions for raising breast cancer awareness in women. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], n. 2, 2017.
OVERGAARD, Marie *et al.* Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet, [*s. l.*], v. 353, n. 9165, p. 1641–1648, 1999.
PACE, Lydia E.; KEATING, Nancy L. A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions. JAMA, [*s. l.*], v. 311, n. 13, p. 1327, 2014.
PAN, Hongchao *et al.* 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. [*S. l.: s. n.*], 2017.
PAPALOUKA, V. *et al.* MRI-guided breast biopsy: a review of technique, indications, and radiological–pathological correlations. Clinical Radiology, [*s. l.*], v. 73, n. 10, p. 908.e17-908.e25, 2018.

PARK, Kyung Ran *et al.* Palliative radiation therapy in the last 30 days of life: A systematic review. Radiotherapy and Oncology, [*s. l.*], v. 125, n. 2, p. 193–199, 2017.
PARK, Sun Young *et al.* The Role of Sonography in Patients with Breast Cancer Presenting as an Axillary Mass A. Korean J Radiol, [*s. l.*], v. 3, n. 3, p. 189–193, 2002.
PARK, Hai-Lin; HONG, Jisun. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. Gland surgery, [*s. l.*], v. 3, n. 2, p. 120–127, 2014.
PAUTASSO, Fernanda Felipe *et al.* Atuação do Nurse Navigator: revisão integrativa. Revista Gaúcha de Enfermagem, [*s. l.*], v. 39, n. 0, p. 1–10, 2018.
PERRY, N. *et al.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. Annals of Oncology, [*s. l.*], v. 19, n. 4, p. 614–622, 2008.
PETELIN, Lara *et al.* Cost-effectiveness and comparative effectiveness of cancer risk management strategies in BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. Genetics in Medicine, [*s. l.*], v. 20, n. 10, p. 1145–1156, 2018. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098360021046797.
PINA, Luis *et al.* Técnicas de biopsia para el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, [*s. l.*], v. 27, n. 3, p. 345–358, 2004.
PLICHTA, Jennifer K *et al.* A Novel Staging System for De Novo Metastatic Breast Cancer Refines Prognostic Estimates. Annals of surgery, United States, 2020.
POGGI, Matthew M. *et al.* Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. Cancer, [*s. l.*], v. 98, n. 4, p. 697–702, 2003.
POTTER, Shelley *et al.* Referral patterns, cancer diagnoses, and waiting times after introduction of two week wait rule for breast cancer: Prospective cohort study. British Medical Journal, [*s. l.*], v. 335, n. 7614, p. 288–290, 2007.
PRADES, J. *et al.* Implementing a Cancer Fast-track Programme between primary and specialised care in Catalonia (Spain): A mixed methods study. British Journal of Cancer, England, v. 105, n. 6, p. 753–759, 2011.
QIN, Angel; THOMPSON, Cheryl L.; SILVERMAN, Paula. Predictors of late-onset heart failure in breast cancer patients treated with doxorubicin. Journal of Cancer Survivorship, [*s. l.*], v. 9, n. 2, p. 252–259, 2015.
RAGETH, Christoph J *et al.* Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). [*s. l.*], v. 174, p. 279–296, 2019.
RAICHAND, Smriti *et al.* Conclusions in systematic reviews of mammography for breast cancer screening and associations with review design and author characteristics. Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 6, n. 1, p. 105, 2017.
RAKHA, Emad A. *et al.* Characterization and outcome of breast needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. International Journal of Cancer, [*s. l.*], v. 129, n. 6, p. 1417–1424, 2011.
RAMZI, S; CANT, P J. Comparison of the urgent referral for suspected breast cancer process with patient age and a predictive multivariable model. BJS Open, [*s. l.*], v. 5, n. 2, 2021.
RATOSA, Ivica *et al.* Improved survival after breast-conserving therapy compared with mastectomy in stage i-iia breast cancer. [*S. l.: s. n.*], 2021.
REBOLJ, Matejka *et al.* Addition of ultrasound to mammography in the case of dense breast tissue: systematic review and meta-analysis. British journal of cancer, [*s. l.*], v. 118, n. 12, p. 1559–1570, 2018.

REINERT, Tomas; CRUZ, Marcelo; BARRIOS, Carlos Henrique. MAMA : DOENÇA METASTÁTICA. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, [*s. l.*], 2020.
RENDI, Mara H. *et al.* Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: Imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. Annals of Surgical Oncology, [*s. l.*], v. 19, n. 3, p. 914–921, 2012.
RICHARDS, M. A. *et al.* Influence of delay on survival in patients with breast cancer: A systematic review. Lancet, [*s. l.*], v. 353, n. 9159, p. 1119–1126, 1999.
ROCCO, Nicola *et al.* Should oncoplastic breast conserving surgery be used for the treatment of early stage breast cancer? Using the GRADE approach for development of clinical recommendations. The Breast, [*s. l.*], v. 57, p. 25–35, 2021.
ROENNEGAARD, Anders B. *et al.* The Danish Head and Neck Cancer fast-track program: a tertiary cancer centre experience. European Journal of Cancer, England, v. 90, p. 133–139, 2018.
ROMÁN, Marta *et al.* Personalized breast cancer screening strategies: A systematic review and quality assessment. PLOS ONE, [*s. l.*], v. 14, n. 12, p. e0226352, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226352.
ROSA, Daniela Dornelles *et al.* The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). Breast Cancer Research and Treatment, [*s. l.*], v. 183, n. 3, p. 749–757, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10549-020-05831-y.
ROSTGAARD, Klaus *et al.* Acta Oncologica Why did the breast cancer lymph node status distribution improve in Denmark in the pre-mammography screening period of 1978-1994?. [*s. l.*], 2010.
RR, Giampietro *et al.* Accuracy and Effectiveness of Mammography versus Mammography and Tomosynthesis for Population-Based Breast Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. Scientific reports, [*s. l.*], v. 10, n. 1, p. 7991, 2020.
RUNOWICZ, Carolyn D. *et al.* American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. CA: A Cancer Journal for Clinicians, [*s. l.*], v. 66, n. 1, p. 43–73, 2016a.
RUNOWICZ, Carolyn D. *et al.* American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. CA: A Cancer Journal for Clinicians, [*s. l.*], v. 66, n. 1, p. 43–73, 2016b. Disponível em: http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21319.
SAADATMAND, Sepideh *et al.* MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRIsc): a multicentre, randomised, controlled trial. The Lancet Oncology, [*s. l.*], v. 20, n. 8, p. 1136–1147, 2019.
SAKINA ABIDI, Syeda *et al.* Oncoplastic surgery: A suitable alternative to conventional breast conserving surgery in low - Middle income countries; a retrospective cohort study. Annals of Medicine and Surgery, [*s. l.*], v. 68, p. 102618, 2021.
SALA, Danila Cristina Paquier *et al.* Breast cancer screening in Primary Health Care in Brazil: a systematic review. Revista Brasileira de Enfermagem, [*s. l.*], v. 74, n. 3, 2021.
SANTINI, D *et al.* How do skeletal morbidity rate and special toxicities affect 12-week versus 4-week schedule zoledronic acid efficacy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials. Critical reviews in oncology/hematology, [*s. l.*], v. 142, p. 68–75, 2019. Disponível em: http://www.epistemonikos.org/documents/04e8d3e0afeac0a138280a4b37b4b21a67e48fc8.

SCHIAFFINO, Simone *et al.* Upgrade Rate of Percutaneously Diagnosed Pure Atypical Ductal Hyperplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of 6458 Lesions. Radiology, [*s. l.*], v. 294, n. 1, p. 76–86, 2020.
SEO, Jae Hong; KIM, Yeul Hong; KIM, Jun Suk. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, [*s. l.*], v. 63, n. 2, p. 261–266, 2009.
SHAPIRO, Charles L *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Monthly Zoledronic Acid, Zoledronic Acid Every 3 Months, and Monthly Denosumab in Women With Breast Cancer and Skeletal Metastases: CALGB 70604 (Alliance). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 35, n. 35, p. 3949–3955, 2017. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023215.
SHAPLEY, Mark *et al.* INTRODUCTION Positive predictive values of ≥5% in primary care for cancer: systematic review. British Journal of General Practice, [*s. l.*], 2010.
SILVESTRE, Janiceli Blanca Carlotto Hablich *et al.* Comparação de aspectos anatomopatológicos entre ROLL e carvão. Revista Brasileira de Mastologia, [*s. l.*], v. 23, n. 4, p. 108–112, 2013.
SPRING, Laura M. *et al.* Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer a systematic review and meta-Analysis. [*S. l.: s. n.*], 2016.
STEBBING, Justin; NGAN, Sarah. Breast cancer (metastatic). BMJ clinical evidence, [*s. l.*], v. 2010, p. 811, 2010.
STUIVER, Martijn M *et al.* Conventional interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], n. 2, 2012.
SUBBIAH, Ishwaria M. *et al.* Validation and development of a modified breast graded prognostic assessment as a tool for survival in patients with breast cancer and brain metastases. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 33, n. 20, p. 2239–2245, 2015.
SUSNIK, Barbara *et al.* Surgical Outcomes of Lobular Neoplasia Diagnosed in Core Biopsy: Prospective Study of 316 Cases. Clinical Breast Cancer, [*s. l.*], v. 16, n. 6, p. 507–513, 2016.
TERRY, Mary Beth *et al.* 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. The Lancet. Oncology, [*s. l.*], v. 20, n. 4, p. 504–517, 2019.
THORNE, Kymberley; HUTCHINGS, Hayley A; ELWYN, Glyn. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. BMC health services research, England, v. 6, p. 43, 2006.
TIEZZI, Daniel Guimarães. Cirurgia conservadora no câncer de mama. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, [*s. l.*], v. 29, n. 8, p. 428–434, 2007.
TOSELLO, Giuliano *et al.* Breast surgery for metastatic breast cancer. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Ltd, 2018.
TRIBUNAL DE CONTAS DA UNIÃO. Relatório de auditoria operacional na Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer. [*S. l.*]: Tribunal de Contas da União / Ministério da Saúde, 2019.
TRIBUNAL DE CONTAS DE UNIÃO. AUDITORIA OPERACIONAL Política Nacional de Atenção Oncológica. Brasília: [*s. n.*], 2011.
TSAO, May N *et al.* Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], 2018.
TUTT, Andrew *et al.* Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT Trial. Nature Medicine, [*s. l.*], v. 24, n. 5, p. 628–637, 2018. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7.

VENKATARAMAN, Shambhavi; SLANETZ, Priscilla J. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. [*S. l.: s. n.*], 2021.
VERONESI, Umberto *et al.* Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine, [*s. l.*], v. 347, n. 16, p. 1227–1232, 2002.
VIEIRA, Nivaldo Farias *et al.* MAMA: DOENÇA LOCALIZADA ADJUVÂNCIA. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, [*s. l.*], 2020.
VOGELBAUM, Michael A *et al.* Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. J Clin Oncol, [*s. l.*], v. 40, p. 492–516, 2021. Disponível em: https://doi.
VON MINCKWITZ, Gunter *et al.* Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. Journal of Clinical Oncology, [*s. l.*], v. 30, n. 15, p. 1796–1804, 2012.
WAKS, Adrienne G.; WINER, Eric P. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA - Journal of the American Medical Association, [*s. l.*], v. 321, n. 3, p. 288–300, 2019.
WALKER, Sarah; HYDE, Chris; HAMILTON, William. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case–control study using electronic records. British Journal of General Practice, [*s. l.*], v. 64, n. 629, p. e788–e793, 2014.
WANG, Mei *et al.* A sensitivity and specificity comparison of fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in evaluation of suspicious breast lesions: A systematic review and meta-analysis. The Breast, [*s. l.*], v. 31, p. 157–166, 2017. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977616302399.
WANG, Xin *et al.* Assessment of performance of the Gail model for predicting breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Breast Cancer Research, [*s. l.*], v. 20, n. 1, p. 18, 2018.
WCRF INTERNATIONAL, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. American Institute for Cancer Research, [*s. l.*], p. 50, 2018.
WEN, Hannah Y; BROGI, Edi. Lobular Carcinoma In Situ. Surgical Pathology Clinics, [*s. l.*], v. 11, n. 1, p. 123–145, 2018.
WILCKEN, Nicholas; HORNBUCKLE, Jo; GHERSI, Davina. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. [*S. l.*]: John Wiley and Sons Ltd, 2003.
WILLSON, Melina L. *et al.* Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, [*s. l.*], v. 2019, n. 9, 2019.
WILSON B, QURESHI N, LITTLE J, PASCOALINA S, CARROL J, ALLANSON J, KESHAVARZ H, Raina P. Clinical Utility of Cancer Family History Collection in Primary Care. Rockville: [*s. n.*], 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK38760/?report=classic. .
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Planning and implementing palliative care services: a guide for programme managers. World Health Organization, [*s. l.*], 2016. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250584/9789241565417-eng.pdf?sequence=1.
XA, Phi *et al.* Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. BMC cancer, [*s. l.*], v. 18, n. 1, p. 380, 2018.
XIA, Lin Yu *et al.* Survival outcomes of neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis of 36,480 cases. [*S. l.: s. n.*], 2020.

ZENG, B *et al.* Breast cancer screening using synthesized two-dimensional mammography: A systematic review and meta-analysis. Breast (Edinburgh, Scotland), [*s. l.*], v. 59, p. 270–278, 2021.
ZHOU, Y. *et al.* Variation in “fast-track” referrals for suspected cancer by patient characteristic and cancer diagnosis: Evidence from 670 000 patients with cancers of 35 different sites. British Journal of Cancer, England, v. 118, n. 1, p. 24–31, 2018.

GLOSSÁRIO

Boost – dose de reforço da radioterapia

Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) – Sistema desenvolvido pelo *American College of Radiology* para padronizar o formato de relatório da mamografia. BI-RADS foi ampliado para a interpretação de ultra-som e ressonância magnética da mama também. O uso desse sistema ajuda a orientar a tomada de decisões e serve como uma ferramenta útil na coleta de dados e na auditoria de práticas individuais.

Crise Visceral – Disfunção grave de múltiplos órgãos devido a rápida progressão de neoplasia.

Performance Status – É uma medida da capacidade funcional. É consistentemente relacionado com a sobrevida em pacientes com câncer. É muito utilizado como critério de para seleção de terapias anticâncer. Várias métricas foram desenvolvidas para quantificar o status de desempenho; entre eles, o status de desempenho *do Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e o status de desempenho de Karnofsky (KPS).

Cuidados paliativos: Cuidados paliativos consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio de prevenção e alívio do sofrimento, identificação precoce, avaliação correta e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais.