

BMJ Best Practice

Câncer de mama metastático

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Jan 17, 2025

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Caso clínico	5
Diagnóstico	6
Abordagem	6
História e exame físico	9
Fatores de risco	10
Investigações	13
Diagnósticos diferenciais	16
Critérios	17
Tratamento	18
Abordagem	18
Visão geral do algoritmo de tratamento	30
Algoritmo de tratamento	34
Novidades	127
Discussões com os pacientes	127
Acompanhamento	128
Monitoramento	128
Complicações	129
Prognóstico	131
Diretrizes	132
Diretrizes diagnósticas	132
Diretrizes de tratamento	134
Recursos online	138
Referências	139
Aviso legal	159

Resumo

O câncer de mama metastático (CMM) demonstra grande heterogeneidade na apresentação e no prognóstico.

A abordagem diagnóstica para o CMM envolve a identificação de fatores de risco, história clínica completa e exame físico, investigações laboratoriais, estudos de imagem e avaliação da situação de biomarcadores tumorais (quando viável).

Os objetivos potenciais da terapia são maximizar as sobrevidas global e livre de progressão, reduzir os sintomas relacionados ao tumor, melhorar/manter a capacidade funcional, preservar ou melhorar a qualidade de vida e minimizar a toxicidade.

Biomarcadores podem ser usados para guiar a terapia.

A terapia sistêmica (isto é, terapia hormonal, quimioterapia, imunoterapia, terapia direcionada) é a abordagem padrão para o manejo do CMM.

O tratamento deve ser individualizado, com base no prognóstico do paciente, nas características do tumor, no estado dos biomarcadores, na capacidade funcional e nos objetivos principais do tratamento.

Definição

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

Epidemiologia

Nos EUA, 6% das mulheres têm câncer de mama metastático (CMM) quando são diagnosticadas pela primeira vez (ou seja, CMM "de novo").[4]

Em 2018, a prevalência estimada de CMM nos EUA foi de 140,230.[5] Destes, 54,117 (38.6%) apresentavam CMM "de novo", enquanto 86,113 (61.4%) tiveram diagnóstico inicial de câncer de mama inicial ou localmente avançado que posteriormente evoluiu para CMM.[5] Em 2030, haverá cerca de 246,194 casos prevalentes de CMM nos EUA.[6]

A mama é o local mais comum de câncer nas mulheres em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 24.5% de todos os novos cânceres em mulheres em 2020, com taxas de incidência mais elevadas na América do Norte, Europa Ocidental e do Norte e Austrália/Nova Zelândia.[4]

Em 2024, estima-se que haverá aproximadamente 310,720 novos casos de câncer de mama feminino nos EUA, e 42,250 mortes por câncer de mama.[7] O câncer de mama é mais comumente diagnosticado em mulheres de meia idade ou idosas; a idade mediana ao diagnóstico nas mulheres nos EUA é 63 anos.[8]

Etiologia

Nas mulheres, os hormônios ovarianos estimulam o desenvolvimento da mama, e a duração do tempo pela qual a mama é exposta ao estrogênio e à progesterona influencia o risco.[9] Fatores genéticos e ambientais também estão envolvidos na etiologia do câncer de mama (ver Câncer de mama invasivo primário).[10] [11] [12]

As metástases do câncer de mama são fenotipicamente diferentes do câncer primário e, na maioria das mulheres que apresentam recorrência, já estão presentes no momento do diagnóstico.[13] Pesquisas para elucidar os aspectos principais que influenciam a recorrência do câncer de mama estão em andamento.

O osso é o sítio secundário mais comum para metástases nas pacientes com câncer de mama.[14] [15] O cérebro, o fígado, os pulmões e os linfonodos também são sítios secundários comuns para as metástases.[14] [15] As metástases cerebrais estão geralmente associadas a doença mais agressiva e a uma menor sobrevida em comparação com metástases em outros sítios secundários.[15]

Aproximadamente 99% dos cânceres de mama ocorrem em mulheres e 1% ocorrem em homens.[16]

Fisiopatologia

O câncer de mama metastático (CMM) pode ocorrer "de novo" (ou seja, presente no momento do diagnóstico) ou, mais comumente, após uma recidiva (recorrência) após o tratamento para um câncer de mama inicial ou localmente avançado.

O CMM se desenvolve quando as células do câncer de mama do tumor primário se disseminam para sítios secundários.[17] Este é um processo de múltiplas etapas que envolve: células cancerosas que escapam do tumor primário, invasão local, intravasamento (células cancerosas que entram no sangue e nos vasos linfáticos), circulação de células cancerosas na corrente sanguínea e no sistema linfático, extravasamento (células cancerosas que saem da circulação), e semeadura metastática em sítios secundários.[13] Fatores celulares intrínsecos e extrínsecos às células no sítio da metástase podem influenciar se as células

disseminadas do câncer de mama se desenvolvem em tumores metastáticos, sofrem morte celular ou entram em um estado de dormência tumoral.[13]

Classificação

Classificação comumente aceita de acordo com o comprometimento de órgãos[2]

Embora não exista uma classificação aceita universalmente, o câncer de mama metastático (CMM) é frequentemente agrupado da seguinte forma:

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

Caso clínico

Caso clínico #1

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

Caso clínico #2

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

Outras apresentações

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

Abordagem

A abordagem diagnóstica para o câncer de mama metastático (CMM) inclui a identificação de fatores de risco, história clínica completa e exame físico, investigações laboratoriais, estudos de imagem e avaliação da situação de biomarcadores tumorais (quando viável).

Identificação dos fatores de risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama incluem: sexo feminino, idade >50 anos, história familiar de câncer de mama e/ou ovário e história familiar e/ou pessoal de genes de suscetibilidade ao câncer de mama.^{[16][18][19] [20] [21] [22] [27] [28]}

As pacientes com CMM devem ser testadas para genes de susceptibilidade ao câncer de mama de alta penetrância (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53).^{[22] [28]} Mutações nesses genes podem informar o prognóstico e orientar o tratamento.

As mutações das linhas germinativas de BRCA1 e BRCA2 são a causa mais comum de câncer de mama hereditário.^[21] O teste para mutação das linhas germinativas em BRCA1 e BRCA2 é necessário para identificar aqueles elegíveis para terapia com inibidor de poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP).^{[22] [26][28] [46]}

Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença metastática na presença de câncer de mama incluem tumor >5 cm de diâmetro, alto número de linfonodos axilares positivos (por exemplo, >10), invasão linfovascular e assinaturas genéticas de alto risco.^{[29] [30] [31] [32] [33] [34] [35][36]}

Exame físico clínico

Todos os pacientes devem ser submetidos a uma história e exame físico completos. O CMM se apresenta de modo heterogêneo. As pacientes podem ter doença locorregional e metastática concomitante ou a doença locorregional pode ter sido tratada para a cura, com metástases que se apresentaram posteriormente.

Os sintomas e sinais sugestivos de metástase ou recorrência dependem do local de recorrência e incluem dor óssea, palpação de uma massa após o tratamento do câncer primário, derrame pleural, dispneia, tosse não produtiva (que pode ocorrer na carcinomatose linfangítica) e sintomas neurológicos, como dor neurálgica, fraqueza, cefaleias e convulsões.^{[47] [48]}

A falta de apetite é um achado geral comum que pode levar à perda de peso. Pode ocorrer anorexia, geralmente na fase terminal da doença.

Avaliação em pacientes com suspeita de CMM

A investigação dos pacientes com suspeita de CMM inclui o seguinte:

- Exames de sangue (hemograma completo, testes da função hepática [TFHs] e cálcio)
- Exames de imagem
- Biópsia da lesão metastática (se viável e facilmente acessível)
- Testagem de biomarcadores

Os exames de sangue podem ajudar a determinar se uma paciente pode tolerar a quimioterapia ou se é uma candidata adequada para outra terapia sistêmica. Ocasionalmente eles podem ajudar a indicar

sítios de metástase. Por exemplo, um hemograma e TFHs anormais podem indicar metástases ósseas ou hepáticas. Cálcio elevado (hipercalcemia) pode indicar metástase óssea.

Exames de imagem

Necessários para detectar lesões metastáticas e para o estadiamento. A imagem deve se concentrar nas áreas sintomáticas.[28] [46] Os estudos de imagem utilizados para a investigação metastática inicial devem ser utilizados para monitorar a doença e avaliar a resposta ao tratamento.[28]

Tomografia computadorizada (TC)

Uma TC do tórax e do abdome deve ser solicitada inicialmente para detectar lesões nos pulmões e no fígado, respectivamente.[28] [46] A TC de tórax também pode detectar derrame pleural.

O derrame pode ou não ser decorrente de câncer, pois essas pacientes geralmente desenvolvem comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia, embolia pulmonar e desnutrição, as que podem ocasionar derrame pleural. O tratamento depende da causa e, portanto, a avaliação citológica do derrame é frequentemente realizada para se determinar se células malignas estão presentes. No entanto, uma citologia pleural negativa não descarta um derrame pleural maligno.

Ressonância nuclear magnética (RNM)

A RNM é frequentemente preferível à TC para detectar lesões metastáticas no cérebro, medula espinhal e áreas específicas em ossos.[28] [46] [49] Uma RNM do cérebro e da medula espinhal deve ser realizada apenas se houver sinais ou sintomas sugestivos de metástase no sistema nervoso central ou vertebral.[28] [46]

Cintilografia

Uma cintilografia óssea deve ser solicitada inicialmente e quando as pacientes desenvolverem dor óssea ou apresentarem exames de sangue anormais (hemograma completo, TFHs, cálcio) sugerindo metástase óssea.[46] A cintilografia óssea é sensível para lesões osteoblásticas.[50] Os achados radiológicos não são úteis se houver necessidade de se descartar um tumor ósseo primário como um possível diagnóstico diferencial, pois as lesões no CMM e no tumor ósseo primário podem ser osteolíticas, osteoblásticas ou mistas.[51]

Tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT)

A PET/CT com fluordesoxiglucose (FDG) pode ser considerada em vez da cintilografia óssea.[28] [46] O exame de FDG-PET é sensível para lesões osteolíticas.[50]

A FDG-PET pode ser preferencial à TC ou à RNM, ou usada em conjunto com essas modalidades de imagem se seus resultados forem ambíguos.[28] [46]

Avaliação da função ventricular

Uma ecocardiografia ou uma angiografia sincronizada multinuclear devem ser realizadas se o tratamento com doxorubicina ou trastuzumabe estiver sendo considerado. Esses medicamentos são potencialmente cardiotoxicos.[52] [53] [54]

Biópsia

Quando tecnicamente viável e facilmente acessível, a biópsia da lesão metastática deve ser realizada para confirmar o diagnóstico (histologicamente) e para avaliar a situação do biomarcador tumoral (por exemplo, estado do receptor hormonal [estrogênio, progesterona] e estado do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano [HER2]), que pode informar o prognóstico e orientar o tratamento (por exemplo, terapia endócrina, terapia direcionada ao HER2).[\[28\]](#) [\[46\]](#)[\[55\]](#) [\[56\]](#)

A discordância de receptor hormonal entre o tumor primário e o sítio metastático pode ser considerável (10% a 30% no status para receptor estrogênico e 20% a 50% no status para receptor de progesterona).[\[57\]](#) Além disso, o estado do receptor estrogênico pode mudar de positivo para negativo ao longo do tempo.

Na presença de discordância, é preferível tratar de acordo com o estado do receptor da lesão metastática, se apoiado pelo cenário clínico e pelos objetivos de tratamento do paciente.[\[58\]](#)

Testes adicionais de biomarcadores

Testes para os seguintes biomarcadores também podem ser considerados para orientar o tratamento:[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[58\]](#) [\[59\]](#)

- Mutação PIK3CA (para terapia com inibidor de fosfatidilinositol-3 quinase)
- Expressão de PD-L1 (para terapia com inibidor de checkpoint imunológico)
- Mutação em ESR1 (para terapia com modulador/degradante seletivo de receptor estrogênico)

Os pacientes podem ser submetidos a testes para os seguintes biomarcadores se o tratamento com um inibidor do checkpoint imunológico ou um inibidor do receptor de tirosina quinase estiver sendo considerado:[\[28\]](#) [\[46\]](#)[\[58\]](#)

- dMMR/IMS (reparo de erro de pareamento deficiente/instabilidade de microssatélite; para terapia com inibidor de checkpoint imunológico)
- TMB (carga mutacional tumoral; para terapia com inibidor de checkpoint imunológico)
- Fusões em NTRK (para terapia com inibidores do receptor de tirosina quinase)
- Fusões em RET (para terapia com inibidores do receptor de tirosina quinase)

Os biomarcadores séricos elevados (antígeno de câncer 15-3 [CA 15-3], antígeno de câncer 27.29 [CA 27.29] e antígeno carcinoembrionário [CEA]) podem ser preocupantes para a progressão da doença, mas também podem ocorrer durante a resposta da doença.[\[46\]](#)

Os biomarcadores podem ser usados em conjunto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia.[\[58\]](#)

História e exame físico

Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

- Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama incluem: sexo feminino, idade >50 anos, história familiar de câncer de mama e/ou ovário e história familiar e/ou pessoal de genes de suscetibilidade ao câncer de mama.[16] [18] [8][20] [21] [22] [27][28] [46]
- Os fatores de risco para o desenvolvimento de doença metastática na presença de câncer de mama incluem tumor >5 cm de diâmetro, alto número de linfonodos axilares positivos (por exemplo, >10), invasão linfovascular e assinaturas genéticas de alto risco.[29][30] [31] [32] [33] [34] [35] [36]

dor óssea (comuns)

- Pode ser decorrente da disseminação da doença para os ossos.[47]

derrame pleural (comuns)

- O derrame pleural em uma paciente com câncer de mama metastático confirmado sugere uma possível doença na cavidade pleural.
- Uma amostra de líquido pleural deve ser enviada para avaliação citológica para se determinar se células malignas estão presentes. No entanto, uma citologia pleural negativa não descarta um derrame pleural maligno.

massa palpável após tratamento do tumor primário (incomuns)

- Pode demonstrar doença recorrente.[48]

Outros fatores diagnósticos

dispneia (comuns)

- Comumente secundária a derrames pleurais.[47]
- Menos comumente decorrente de metástases do pulmão.

tosse (não produtiva) (comuns)

- Pode ocorrer secundariamente a derrames pleurais ou devido a metástases pulmonares ou carcinomatose linfangítica.

anorexia (comuns)

- Sintoma geral de câncer de mama metastático.
- Comum no estágio terminal da doença, mas menos comum nos estágios iniciais.

perda de peso (comuns)

- Sinal geral de câncer de mama metastático.
- Frequentemente relacionada à falta de apetite.

sintomas neurológicos (por exemplo, dor nevrálgica, fraqueza, cefaleias, convulsões) (incomuns)

- Sugere possíveis metástases no cérebro ou sistema nervoso periférico.[47]

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- As mulheres desenvolvem 99% de todos os cânceres de mama.[16] [18]

idade >50 anos

- O risco de câncer de mama aumenta com a idade.[16]
- A idade mediana no momento do diagnóstico de câncer de mama em mulheres nos EUA é de 63 anos.[19]

história familiar de câncer de mama e/ou de ovário

- O risco de câncer de mama aumenta se houver história familiar de múltiplos parentes de primeiro grau com câncer de mama e/ou de ovário de início precoce.[20] [21]
- A testagem para genes de suscetibilidade ao câncer de mama de alta penetrância (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53) é indicada em certas pacientes com história familiar de câncer de mama e/ou ovário (ver Câncer de mama invasivo primário [Rastreamento]).[22] [23] [24] [25] [26]
-

genes de suscetibilidade ao câncer de mama (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53)

- Estima-se que 5% a 10% dos casos de câncer de mama sejam hereditários.[27] As mutações das linhas germinativas de BRCA1 e BRCA2 são a causa mais comum de câncer de mama hereditário.[21]
- A testagem para genes de suscetibilidade ao câncer de mama de alta penetrância (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53) é indicada em certas pacientes com história pessoal de câncer de mama ou que têm história familiar de câncer de mama e/ou ovário (ver Câncer de mama invasivo primário [rastreamento]).[22] [23] [24] [25] [26]
- As pacientes com câncer de mama metastático (CMM) devem ser testadas para genes de suscetibilidade ao câncer de mama de alta penetrância.[22] [28] Mutações nesses genes podem informar o prognóstico e orientar o tratamento, como o uso de terapia com inibidor de poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP).[22] [28]

tumor >5 cm de diâmetro

- Os tumores maiores estão mais frequentemente associados ao câncer de mama metastático (CMM).[29] [30]
- Os tumores ≤ 2 cm de diâmetro têm o menor risco de disseminação metastática; os tumores de 2.1 a 5.0 cm estão associados a risco intermediário; e os tumores >5 cm têm o maior risco de disseminação.[31]

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

- O estadiamento nodal patológico classifica os tumores como tendo: ausência de disseminação nodal; disseminação para 1-3 linfonodos axilares; disseminação para 4-9 linfonodos axilares; ou disseminação para ≥ 10 linfonodos axilares.[31]
- Um maior número de linfonodos axilares positivos aumenta o risco de metástases à distância.[32]

invasão linfovascular

- A presença desse achado na histologia aumenta o risco de recorrência de tumores (locais ou metastáticos) e morte.[33]

assinatura de 70 genes de alto risco

- O ensaio de assinatura de 70 genes (Mammaprint®) pode prever o risco de recorrência da doença (metástase) em mulheres menopausadas ou mulheres com idade >50 anos com câncer de mama em estágio inicial com linfonodos negativos.[34]

assinatura de 21 genes de alto risco

- O ensaio de assinatura de 21 genes (Oncotype DX®) pode prever o risco de recorrência da doença (metástase) em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, positivo para receptor hormonal, negativo para receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e linfonodos negativos.[35]
- O escore de recorrência pelo ensaio de 21 genes varia de 0 a 100. Um escore de recorrência (≥ 26) indica características tumorais mais agressivas e é preditivo de benefício pela quimioterapia. O baixo escore de recorrência (0 a 10) é prognóstico para risco reduzido de recorrência à distância (2% a 3%) em 10 anos, o qual provavelmente não será influenciado por quimioterapia adjuvante.[35] Entre mulheres com escore médio de recorrência (11 a 25), a terapia endócrina adjuvante e a terapia quimioendócrina foram igualmente efetivas.[35]

assinatura de gene PAM50 de alto risco

- O ensaio de assinatura do gene PAM50 (Prosigna®) pode prever o risco de recorrência da doença (metástase) em pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo.[36]
- O escore varia de 0 a 100. Os cânceres com linfonodos negativos são classificados como de baixo risco (0-40), risco intermediário (41-60) ou alto risco (61-100). Os cânceres com linfonodos positivos (1-3 linfonodos) são classificados como de baixo risco (0-40) ou alto risco (41-100).
- Em pacientes com linfonodos negativos, os riscos de recorrência à distância em 10 anos foram de 5.0% e 17.8% para pacientes com escores de riscos baixo ou alto de recorrência, respectivamente.[36] Em pacientes com linfonodos positivos (1-3), os riscos de recorrência à distância em 10 anos foram de 3.5% no grupo de baixo risco e 22.1% para pacientes de alto risco.

Fracos

Síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose)

- Pacientes com síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose) apresentam um aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama geneticamente relacionado.[37]

mutações CHEK2

- Foi relatado que mutações em CHEK2 aumentam significativamente o risco de câncer de mama em comparação com controles pareadas da população (razão de chances de 3.90).[38]
- O CHEK2 tem uma associação mais forte com câncer de mama positivo para receptor estrogênico (RE) do que com o câncer de mama RE-negativo.[39]

mutações ATM

- As mutações do ATM estão associadas a um modesto aumento do risco para câncer de mama. Uma metanálise de 7 estudos do tipo caso-controle relatou uma razão de chances ajustada de 1.67.[40]

- O ATM tem uma associação mais forte com o câncer de mama positivo para receptor estrogênico (RE) do que com o câncer de mama RE-negativo.[39]

doença residual mínima (DRM)

- A detecção de DRM na medula óssea de pacientes com câncer de mama, após terapia adjuvante, foi associada a uma menor sobrevida livre de doença em alguns estudos, mas não em todos.[41]

assinaturas de genes de metástase óssea e metástase no pulmão

- Foram identificadas assinaturas genéticas que predizem a recidiva distante preferencial do câncer de mama primário para os ossos ou os pulmões.[42] [43] [44] Estudos adicionais são necessários para estabelecer sua utilidade prognóstica, diagnóstica e terapêutica.[45]
-

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
Hemograma completo - Solicitado inicialmente e a intervalos regulares em todos os pacientes com câncer de mama metastático. - Exames de sangue (incluindo hemograma, TFHs e cálcio) podem ajudar a determinar se uma paciente pode tolerar a quimioterapia ou se é uma candidata adequada para outra terapia sistêmica. Ocasionalmente eles podem ajudar a indicar sítios de metástase. Por exemplo, um hemograma anormal pode indicar metástases ósseas ou hepáticas.	pode ser normal; os achados anormais podem indicar doença óssea ou hepática
TFHs - Solicitado inicialmente e a intervalos regulares em todos os pacientes com câncer de mama metastático. - Exames de sangue (incluindo hemograma, TFHs e cálcio) podem ajudar a determinar se uma paciente pode tolerar a quimioterapia ou se é uma candidata adequada para outra terapia sistêmica. Ocasionalmente eles podem ajudar a indicar sítios de metástase. Por exemplo, TFHs anormais podem indicar metástases ósseas ou hepáticas.	podem estar normais; achados anormais (por exemplo, fosfatase alcalina elevada ou desarranjo generalizado de enzimas hepáticas) podem indicar metástases ósseas ou metástases massivas no fígado
cálcio - Solicitado inicialmente e a intervalos regulares em todos os pacientes com câncer de mama metastático. - Exames de sangue (incluindo hemograma, TFHs e cálcio) podem ajudar a determinar se uma paciente pode tolerar a quimioterapia ou se é uma candidata adequada para outra terapia sistêmica. Ocasionalmente eles podem ajudar a indicar sítios de metástase. Por exemplo, um cálcio elevado (hipercalcemia) pode indicar metástase óssea.	pode estar normal; cálcio elevado (hipercalcemia) pode indicar doença óssea
tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome - Solicitada inicialmente (e a intervalos regulares a partir de então) em todas os pacientes com câncer de mama metastático para detectar lesões metastáticas e para estadiamento.[28] [46] - A imagem deve se concentrar nas áreas sintomáticas. - A TC de tórax também pode detectar derrame pleural. A avaliação citológica do derrame pode determinar se células malignas estão presentes. - Os estudos de imagem utilizados para a investigação metastática inicial também devem ser utilizados para monitorar a doença e avaliar a resposta ao tratamento.[28]	pode apresentar massa anormal (por exemplo, metástases pulmonares ou hepáticas); derrame pleural
cintilografia óssea - Solicitada inicialmente e quando as pacientes desenvolvem dor óssea ou apresentam exames de sangue anormais (hemograma, TFHs, cálcio) sugerindo metástase óssea.[46] - A imagem deve se concentrar nas áreas sintomáticas. - A cintilografia óssea é sensível para lesões osteoblásticas.[50] - Os estudos de imagem utilizados para a investigação metastática inicial também devem ser utilizados para monitorar a doença e avaliar a resposta ao tratamento.[28]	pode mostrar lesões ósseas anormais, indicando metástases

Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
RNM (com foco na área preocupante; por exemplo, cérebro, medula espinhal, osso) - A RNM é frequentemente preferencial à TC para detectar lesões metastáticas no cérebro, medula espinhal e áreas específicas em ossos.[28] [46] [49] - A RNM do cérebro e da medula espinhal deve ser realizada apenas se houver sinais ou sintomas sugestivos de metástase no sistema nervoso central ou espinhal.[28] [46] - Os estudos de imagem utilizados para a investigação metastática inicial também devem ser utilizados para monitorar a doença e avaliar a resposta ao tratamento.[28]	pode mostrar lesões anormais, indicando metástases
FDG-PET/CT - Pode ser considerada em vez da cintilografia óssea.[28] [46] O exame de PET-CT é sensível para lesões osteolíticas.[50] - A FDG-PET pode ser preferencial à TC ou à RNM, ou usada em conjunto com essas modalidades de imagem se seus resultados forem ambíguos.[28] [46] - Os estudos de imagem utilizados para a investigação metastática inicial também devem ser utilizados para monitorar a doença e avaliar a resposta ao tratamento.[28]	pode mostrar lesões anormais, indicando metástases
biópsia da lesão metastática - Confirma a natureza da lesão. - Quando tecnicamente viável e facilmente acessível, a biópsia da lesão metastática deve ser realizada para confirmar o diagnóstico (histologicamente) e para avaliar a situação do biomarcador tumoral (por exemplo, estado do receptor hormonal [estrogênio, progesterona] e estado do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano [HER2]), que pode informar o prognóstico e orientar o tratamento (por exemplo, terapia endócrina, terapia direcionada ao HER2).[28] [46][55] [56] - A discordância de receptor hormonal entre o tumor primário e o sítio metastático pode ser considerável (10% a 30% no status para receptor estrogênico e 20% a 50% no status para receptor de progesterona).[57] Além disso, o estado do receptor estrogênico pode mudar de positivo para negativo ao longo do tempo. - Na presença de discordância, é preferível tratar de acordo com o estado do receptor da lesão metastática, se apoiado pelo cenário clínico e pelos objetivos de tratamento do paciente.[58]	pode ser positivo ou negativo para o receptor estrogênico, receptor de progesterona e HER2
genes de suscetibilidade ao câncer de mama com alta penetrância - As pacientes com câncer de mama metastático devem ser testadas para genes de susceptibilidade ao câncer de mama de alta penetrância (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53).[22] [28] Mutações nesses genes podem informar o prognóstico e orientar o tratamento. - As mutações das linhas germinativas de BRCA1 e BRCA2 são a causa mais comum de câncer de mama hereditário.[21] - O teste para mutação das linhas germinativas em BRCA1 e BRCA2 é necessário para identificar aqueles elegíveis para terapia com	pode identificar mutações genéticas que podem informar o prognóstico e orientar o tratamento

Exame	Resultado
inibidor de poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP).[22] [28] [46] testes adicionais de biomarcadores • Testes para os seguintes biomarcadores também podem ser considerados para orientar o tratamento: mutação em PIK3CA (para terapia com inibidor de fosfatidilinositol 3-quinase), expressão de PD-L1 (para terapia com inibidor de checkpoint imunológico) e mutação em ESR1 (para terapia com modulador/degradante seletivo de receptor estrogênico).[28] [46] [58] [59] • As pacientes podem ser submetidas a testes para os seguintes biomarcadores se o tratamento com um inibidor do checkpoint imunológico ou inibidor do receptor de tirosina quinase estiver sendo considerado: dMMR/IMS (deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite, para terapia com inibidor do checkpoint imunológico); TMB (carga mutacional tumoral, para terapia com inibidor de checkpoint imunológico); e fusões em NTRK (para terapia com inibidor de receptor de tirosina quinase); e fusões em RET (para terapia com inibidor do receptor de tirosina quinase).[28] [46] [58] • Os biomarcadores séricos elevados (antígeno de câncer 15-3 [CA 15-3], antígeno de câncer 27.29 [CA 27.29] e antígeno carcinoembrionário [CEA]) podem ser preocupantes para a progressão da doença, mas também podem ocorrer durante a resposta da doença.[46] • Os biomarcadores podem ser usados em conjunto com outras avaliações, mas não isoladamente, para orientar a terapia.[58]	pode identificar biomarcadores que podem informar o prognóstico e orientar o tratamento
ecocardiograma • A avaliação da função ventricular deve ser realizada se o tratamento com doxorubicina ou trastuzumabe estiver sendo considerado. Esses medicamentos são potencialmente cardiotoxicos e podem causar diminuição da fração de ejeção.[52] [53] [54] • Um ecocardiograma fornecerá uma função cardíaca basal antes do início do tratamento. Se a função cardíaca não estiver adequada, o uso da doxorubicina ou do trastuzumabe não é apropriado. • A ecocardiografia pode ser repetida assim que o tratamento for concluído.	normal; ou redução da função cardíaca
angiografia sincronizada multinuclear (MUGA) • A avaliação da função ventricular deve ser realizada se o tratamento com doxorubicina ou trastuzumabe estiver sendo considerado. Esses medicamentos são potencialmente cardiotoxicos e podem causar diminuição da fração de ejeção.[52] [53] [54] • Uma MUGA fornecerá uma função cardíaca basal antes do início do tratamento. Se a função cardíaca não estiver adequada, o uso da doxorubicina ou do trastuzumabe não é apropriado. • A MUGA pode ser repetida após a conclusão do tratamento.	normal; ou redução da função cardíaca
citologia pleural • O derrame pleural encontrado na TC requer avaliação citológica para determinar a presença de células malignas.	presença de células malignas; citologia pleural negativa, no entanto, não descarta o derrame pleural maligno

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Câncer pulmonar	• Pode ocorrer hemoptise. • Dispneia é um sintoma mais comum, frequentemente relacionado a uma história de tabagismo.	• Radiografia torácica ou TC do tórax frequentemente demonstram uma lesão pulmonar única, com frequência na região brônquica central, em pessoas com câncer de pulmão. • Biópsia da lesão compatível com tumor pulmonar. • A presença de múltiplas lesões pulmonares é sugestiva de câncer de mama metastático.
Osteossarcoma	• Mais provavelmente presente em pacientes mais jovens. • Geralmente afeta os ossos que suportam peso (por exemplo, fêmur), enquanto o câncer de mama metastático pode afetar todos os ossos, incluindo ossos que não suportam peso (por exemplo, crânio, costelas, esterno, escápula).^[60]	• Uma única lesão óssea, em vez de múltiplas, na cintilografia óssea com ou sem PET. • A biópsia poderá ser necessária se uma única lesão estiver presente para determinar a origem do tumor.
Sarcoma de mama	• Muito menos comum que o câncer de mama metastático. • Maior probabilidade de se ter uma história de radiação na mama e das lesões se desenvolverem dentro da área irradiada; e de ter havido um intervalo livre de tumor de pelo menos 5 anos após o término da radioterapia.^[61] • Ao contrário do sarcoma de mama induzido por radiação, o risco de recidiva do carcinoma de mama é mais elevado nos primeiros 2 a 3 anos após a cirurgia.^[62]	• É necessária biópsia com avaliação patológica.
Câncer de cérebro	• Ausência de sinais ou sintomas de metástases em outros sítios (por exemplo, ossos, fígado).	• As metástases cerebrais do câncer de mama metastático (CMM) muitas vezes demonstram realce anelar na TC e na RNM, enquanto

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
		as neoplasias primárias do cérebro em geral não demonstram esse efeito.^[63] - Existe maior probabilidade do câncer cerebral se apresentar como lesão cerebral única na imagem, em vez de lesões múltiplas como no CMM. - O edema cerebral é comum com glioblastoma, uma forma de câncer primário no cérebro.

Critérios

American Joint Committee on Cancer (AJCC): manual de estadiamento do câncer. 8ª edição^[1]

Define o câncer de mama metastático (estádio IV) como uma doença que se disseminou além da mama e dos linfonodos regionais para órgãos distantes (por exemplo, pulmões, cérebro, fígado, ossos, linfonodos distantes).

Abordagem

O câncer de mama metastático (CMM) é incurável, mas tratável. Os objetivos potenciais da terapia são maximizar a sobrevida global e livre de progressão, reduzir os sintomas relacionados ao tumor, melhorar/manter a capacidade funcional, preservar ou melhorar a qualidade de vida e minimizar a toxicidade.[3]

A escolha do tratamento ideal para pacientes com CMM é complexa e altamente individualizada, e deve envolver uma equipe multidisciplinar experiente.[28] As necessidades e objetivos de cada paciente devem informar as decisões e o planejamento do tratamento.

A terapia sistêmica (isto é, terapia hormonal, quimioterapia, imunoterapia, terapia direcionada) é a abordagem padrão para o manejo do CMM.

Devem-se oferecer cuidados de suporte a todas as pacientes, incluindo intervenções psicossociais e relacionadas aos sintomas.[28] A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

As recomendações de diretrizes para o tratamento do CMM podem variar de acordo com o país. As recomendações do National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido podem ser diferentes das apresentadas aqui. O tratamento do câncer de mama metastático (CMM) em homens não é especificamente coberto neste tópico.

Seleção da terapia

Vários fatores afetam a seleção da terapia.[28] [46] [57] [58] [59] [64][65] [66] [67] [68] [69]

- Capacidade funcional: fornece informações sobre a capacidade do paciente de tolerar o tratamento (por exemplo, quimioterapia). As escalas de Karnofsky e Zubrod são comumente usadas. [ECOG Performance Status Scale] (<https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>) Na crescente população de oncologia geriátrica, o uso da avaliação geriátrica abrangente é fortemente recomendado para se decidir sobre as modalidades de tratamento e as metas de cuidados de maneira antecipada.
- Status para receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e status para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2): a discordância de receptores entre o tumor primário e o sítio metastático pode ser considerável (10% a 30% no status para receptor estrogênico e 20% a 50% para o receptor de progesterona). Na presença de discordância, é preferível tratar de acordo com o status para receptores da lesão metastática, se apoiado pelo cenário clínico e pelos objetivos de tratamento da paciente.
- Status para genes de suscetibilidade a câncer de mama: BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11 e TP53.
- Status para biomarcadores adicionais: mutação em PIK3CA; expressão de PD-L1; mutação em ESR1; dMMR/IMS (deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite); TMB (carga mutacional tumoral); fusões do gene NTRK; fusões em RET; antígeno de câncer 15-3 (CA 15-3); antígeno de câncer 27.29 (CA 27.29); antígeno carcinoembrionário (CEA).
- Sítio e número de metástases.
- Idade.
- Status quanto a menopausa.
- Doenças comórbidas.
- Resposta a terapias anteriores e toxicidades.

- Necessidade de controle rápido dos sintomas/da doença.
- Fatores psicológicos.
- Preferências da paciente.

Momento e agressividade da terapia

As decisões sobre a calendarização e a agressividade do tratamento são influenciadas pelo sítio das metástases e pela agressividade da doença.[70]

Geralmente, onde as metástases estão confinadas aos ossos e tecidos moles, a evolução é mais indolente e a sobrevida é mais longa.[2] Pacientes com metástases viscerais geralmente apresentam doença mais agressiva e menor sobrevida. O termo "crise visceral" é definido como disfunção grave de órgãos conforme avaliada por sinais e sintomas, exames laboratoriais e rápida progressão da doença.[64] A crise visceral não é a simples existência de metástase visceral, mas implica grave comprometimento visceral que leva a uma indicação clínica para uma terapia mais rapidamente eficaz, como a quimioterapia, principalmente porque uma outra opção de tratamento na progressão provavelmente não será possível.[64] Por exemplo, a crise visceral hepática inclui o aumento rápido da bilirrubina >1.5 vezes o limite superior do normal, na ausência de síndrome de Gilbert, ou obstrução do trato biliar; a crise visceral pulmonar inclui o aumento rápido da dispneia em repouso, não aliviada por drenagem do derrame pleural (se presente).[64] [71]

Os seguintes fatores também podem indicar doença agressiva:[15] [71]

- Um curto intervalo (<2 anos) livre de doença
- Tumor negativo para receptor estrogênico (RE) e negativo para receptor de progesterona (RP)
- Doença negativa para o RE, negativa para o RP e negativa para HER2 (doença triplo negativa)
- Mutações na linha germinativa do BRCA1 ou BRCA2 (particularmente na doença triplo negativa)
- Ausência de resposta ao tratamento anterior
- Presença de envolvimento do sistema nervoso central
- Múltiplos locais de doença
- Doença positiva para HER2

CMM positivo para receptores hormonais, negativo para HER2

A terapia endócrina é a terapia inicial de escolha para a maioria dos pacientes com CMM negativo para HER2 e positivo para receptores hormonais (RE e/ou RP), com metástases para a pele, linfonodos ou ossos.[28] [46] [72] [73] Desde que as metástases não evoluam para crises viscerais ou haja uma rápida progressão clínica que exija controle imediato dos sintomas e/ou da doença, as terapias sequenciais de base endócrina oferecem facilidade de tratamento com efeitos adversos mínimos.[72]

A sequência ideal da terapia endócrina em pacientes com CMM negativo para HER2 e positivo para receptores hormonais não está clara. O tipo de terapia endócrina oferecida às pacientes dependerá de fatores que incluem status quanto a menopausa, exposição prévia a terapias endócrinas e preferências da paciente.[72]

A terapia endócrina no cenário metastático deve ser mantida até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.[72]

Mulheres menopausadas com CMM negativo para HER2 e positivo para receptores hormonais

Opção de primeira linha:[28] [46] [72]

- Um inibidor da aromatase não esteroide (anastrozol ou letrozol) como agente único ou em combinação com um inibidor da quinase dependente de ciclina 4/6 (CDK4/6) (por exemplo, ribociclibe, abemaciclibe ou palbociclibe)

A combinação de um inibidor da aromatase não esteroide com um inibidor de CDK4/6 melhora a sobrevida livre de progressão em comparação com um inibidor da aromatase não esteroide isolado em mulheres menopausadas com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2.[74] [75] [76] [77] Foi demonstrada uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global quando um inibidor da aromatase não esteroide é combinado com ribociclibe.[78]

Os inibidores de CDK4/6 estão associados a uma incidência significativa de neutropenia (60%), mas a neutropenia febril é menos comum (incidência <2%).[74] [75] [79] [80] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores CDK4/6 ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe podem causar doença pulmonar intersticial rara mas grave, com risco à vida ou fatal, e pneumonite.[81] Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).

Se ocorrer progressão da doença após terapia endócrina associada a um inibidor de CDK4/6, não está claro se manter a terapia com inibidor de CDK4/6 com linhas subsequentes de terapia endócrina é benéfico; estudos estão em andamento.[82] [83] [84] [85] [86]

Opções alternativas de primeira linha:[28][46] [72] [80]

- Fulvestranto (um degradador seletivo do receptor estrogênico) como agente único ou em combinação com ribociclibe
- Tamoxifeno (um modulador seletivo de receptores estrogênicos)

No cenário metastático, o uso de primeira linha de fulvestranto é superior ao anastrozol, e o uso de primeira linha de fulvestranto associado a ribociclibe é superior ao fulvestranto associado a placebo.[87] [88] [89] [90] [91] O uso de primeira linha do tamoxifeno no cenário metastático é menos efetivo que dos inibidores de aromatase na melhora da sobrevida livre de progressão em mulheres no pós-menopausa.[72] [92] [93] [94]

CMM com resistência endócrina

As mulheres com progressão da doença durante a terapia endócrina no cenário adjuvante ou metastático, ou logo após a conclusão da terapia endócrina adjuvante (isto é, <2 anos), são consideradas como tendo CMM com resistência endócrina.

As opções de tratamento no cenário de resistência endócrina incluem:[46] [59] [72] [73] [95][96][97][98]

- Everolimo associado a exemestano
- Fulvestranto associado a um inibidor de CDK4/6 (por exemplo, palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe)
- Fulvestranto associado a alpelisibe (em pacientes com mutações de PIK3CA)
- Fulvestranto associado a palbociclibe e inavolisibe (nos pacientes com mutações de PIK3CA)
- Fulvestranto associado a capivasertibe (em pacientes com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN)
- Elacestrant (em pacientes com mutações ESR1)
- Monoterapia com exemestano
- Agente progestacional (por exemplo, megestrol)
- Quimioterapia

- Olaparibe ou talazoparibe (em pacientes com mutações na linha germinativa de BRCA1 ou BRCA2)
- Trastuzumabe deruxtecana (em pacientes com status de "HER2 baixo")
- Sacituzumabe govitecano
- Monoterapia com abemaciclibe (caso um inibidor da CDK4/6 não tenha sido usado anteriormente)
- Outros agentes direcionados (dependendo do status de biomarcadores)

Exemestano (um inibidor da aromatase esteroide) associado a everolimo (um inibidor seletivo de mTOR, uma proteína quinase necessária para a proliferação de células tumorais da mama induzida por estrogênio) melhoram a sobrevida livre de progressão em comparação com o exemestano isolado em mulheres menopausadas com CMM com resistência endócrina.[\[99\]](#) [\[100\]](#) [\[101\]](#)

A terapia combinada com fulvestranto associado a um inibidor de CDK4/6 após a progressão da doença com terapia endócrina melhora a sobrevida livre de progressão, em comparação com o fulvestranto isolado, em mulheres menopausadas com CMM com resistência endócrina.[\[72\]](#) [\[88\]](#) [\[102\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#) Melhora significativa na sobrevida global foi demonstrada com fulvestranto associado a ribociclibe ou abemaciclibe (mas não a palbociclibe) neste cenário, em comparação com o fulvestranto isoladamente.[\[89\]](#) [\[90\]](#) [\[106\]](#) [\[107\]](#)

Fulvestranto associado a alpelisibe (um inibidor de fosfatidilinositol-3 quinase [PI3K] alfa específico) melhora a sobrevida livre de progressão, em comparação com fulvestranto isolado em mulheres menopausadas com CMM negativo para HER2, positivo para receptores hormonais e com mutação em PIK3CA e que receberam terapia endócrina prévia.[\[108\]](#) Não foi demonstrada melhora significativa na sobrevida global.[\[109\]](#)

O fulvestranto associado a palbociclibe e inavolisibe (um inibidor de PI3K alfa específico) melhora consideravelmente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o fulvestranto associado a palbociclibe em mulheres menopausadas com CMM negativo para HER2, positivo para receptores hormonais e com mutação em PIK3CA e que apresentaram progressão durante ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia endócrina.[\[110\]](#)

O fulvestranto associado ao capivasertibe (um inibidor de serina/treonina quinase AKT) melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com o fulvestranto isoladamente em pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, que progrediram durante ou após terapia com inibidor da aromatase com ou sem inibidor de CDK4/6.[\[111\]](#)

Elacestrant (um degradador seletivo do receptor estrogênico oral) melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 que evoluíram após uma ou duas linhas de terapia endócrina anterior, em comparação com o tratamento padrão usado em pacientes em um cenário de resistência endócrina (incluindo fulvestranto, anastrozol ou letrozol).[\[59\]](#) [\[112\]](#) Foi relatada melhora significativa na sobrevida livre de progressão no subgrupo de pacientes com tumores com mutação em ESR1, mas não naquelas sem tumores com mutação em ESR1.

O exemestano como agente único foi utilizado após a falha do tamoxifeno em mulheres menopausadas com CMM.[\[113\]](#)

Se ainda for considerada a terapia endócrina, um agente progestacional, como o megestrol, poderá ser usado. Os progestogênios não são utilizados mais cedo por causa dos efeitos adversos. O megestrol

pode ser eficaz na estimulação do apetite em mulheres com câncer de mama metastático (CMM) que têm anorexia.[114]

As respostas tendem a ser mais curtas com cada terapia subsequente, até a quimioterapia se tornar inevitável. Após três linhas de terapia endócrina, a probabilidade de resposta a futuras manipulações endocrinológicas é baixa. A quimioterapia poderá ser usada neste estágio ou em qualquer estágio do tratamento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral. Recomenda-se a quimioterapia com agentes únicos sequenciais. A quimioterapia combinada pode ser considerada se uma paciente tiver doença com risco à vida, crise visceral, progressão clínica rápida ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença.[28] [46] [95]

Pacientes com mutação das linhas germinativas em BRCA1 ou BRCA2 que não apresentam mais resposta à terapia endócrina podem ser considerados para o tratamento com um inibidor da poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP) (olaparibe ou talazoparibe) em vez de quimioterapia.[46] [115] [116]

As pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e "HER2 baixo" podem ser consideradas para tratamento com trastuzumabe deruxtecana (um conjugado anticorpo-medicamento monoclonal que combina trastuzumabe com um inibidor da topoisomerase I) se tiverem resistência endócrina e tiverem recebido pelo menos uma linha anterior de quimioterapia no cenário metastático.[96] [117] O status de "HER2-baixo" é definida como coloração imuno-histoquímica para HER2 1+ ou 2+ e hibridização in situ negativa.[55] [96]

Pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 que apresentam resistência endócrina e que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia no cenário metastático podem ser considerados para tratamento com sacituzumabe govitecana (um conjugado anticorpo-medicamento que combina um anticorpo monoclonal direcionado a Trop-2 com um inibidor da topoisomerase).[97] [118]

O abemaciclib, como agente único, pode ser considerado se houver progressão da doença após terapia endócrina e quimioterapia (caso um inibidor da CDK4/6 não tenha sido usado anteriormente).[119]

Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126][127]

- Entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para os pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK
- Pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para pacientes com tumores dMMR/IMS alto (dMMR/IMS-A) ou tumores TMB alta (≥ 10 mutações/megabase)
- Dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para pacientes com tumores dMMR
- Selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

Mulheres pré-menopausa com CMM negativo para HER2 e positivo para receptores hormonais

Opção de primeira linha:[46]

- Tamoxifeno e/ou ablação ovariana

O tamoxifeno deve ser mantido até a progressão da doença. A ablação ovariana é cirúrgica (ooforectomia) ou clínica (por exemplo, com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina, como a goserrelina).^{[128] [129]} Não está claro se uma abordagem é superior à outra (ou seja, tamoxifeno vs ablação ovariana), portanto, a facilidade de administração, a preferência do paciente e a tolerabilidade são considerações importantes.^{[130] [131]}

Uma vez que o estado de menopausa é atingido após uma ablação ovariana, as opções de tratamento subsequentes são as mesmas para mulheres menopausadas com CMM positivo para receptores hormonais e negativo para HER2.

CMM positiva para HER2: terapias específicas

A terapia direcionada ao HER2 (por exemplo, trastuzumabe, pertuzumabe) é recomendada para as pacientes com CMM positivo para HER2, a menos que haja fatores complicadores individuais (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva ou fração de ejeção ventricular baixa).^{[28] [46][132]}

Se houver progressão, as linhas posteriores de terapias devem incorporar o uso continuado da terapia direcionada para o HER2 (por exemplo, trastuzumabe deruxtecana, trastuzumabe-entansina, lapatinibe ou trastuzumabe com diferentes opções de quimioterapia).

A terapia direcionada para HER2 deve ser continuada até a progressão ou toxicidade inaceitável como base da terapia neste grupo.

O CMM positivo para HER2 (incluindo doença positiva para receptores hormonais e doença negativa para receptores hormonais)

Opção de primeira linha:^{[28] [46]}

- Pertuzumabe associado a trastuzumabe e um taxano (por exemplo, docetaxel, paclitaxel)

O pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel melhoram significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e docetaxel, quando usado como tratamento de primeira linha para o CMM positivo para HER2.^{[133] [134] [135]} Pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel pode ser prescrito independentemente do estado do receptor hormonal.^[132] O uso do pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.^[136]

Está disponível uma formulação de dose fixa de pertuzumabe associado a trastuzumabe para injeção subcutânea, que pode oferecer uma dosagem mais prática para os pacientes.^[137]

As opções de primeira linha para mulheres intolerantes à quimioterapia, ou que tenham uma capacidade funcional baixa, variam, a depender do status de receptores hormonais. Eles incluem:

- Monoterapia com trastuzumabe para CMM positivo para HER2 e negativo para receptores hormonais
- Trastuzumabe associado a terapia endócrina para CMM positivo para HER2 e positivo para receptores hormonais^[132]
 - Nas mulheres menopausadas, isso seria trastuzumabe associado a um inibidor da aromatase

- Em mulheres no pré-menopausa, isso seria tamoxifeno e/ou ablação ovariana associada a trastuzumabe, e então terapia endócrina sequencial subsequente associada ao trastuzumabe

Nas mulheres com CMM positivo para HER2 e positivo para receptores hormonais, o trastuzumabe em combinação com um inibidor da aromatase melhora a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global, em comparação com o inibidor da aromatase isoladamente.^[138]

Opções de segunda linha:^{[28] [46]}

- Trastuzumabe deruxtecan
- Tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina (caso os pacientes apresentem metástases cerebrais ativas)

O trastuzumabe deruxtecan é o tratamento de segunda linha de escolha após progressão com terapia de primeira linha à base de trastuzumabe.^{[28] [46] [132]} O trastuzumabe deruxtecan melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com trastuzumabe-entansina (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com o agente inibidor de microtúbulos, DM1) em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam anteriormente trastuzumabe associado a um taxano.^{[139] [140]} Um monitoramento rigoroso para a toxicidade pulmonar é necessário com o uso de trastuzumabe deruxtecan.^[141]

Tucatinibe (um inibidor de tirosina quinase direcionado ao HER2) associado a trastuzumabe e capecitabina é a opção de segunda linha se as pacientes apresentarem metástases cerebrais ativas após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.^{[28] [46] [142]} O tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina melhora a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e capecitabina em pacientes com CMM positivo para HER2 tratado previamente, inclusive aqueles com metástases cerebrais.^{[143] [144]}

A sequência ideal para o tratamento de terceira linha e acima não está clara; portanto, as decisões relativas ao tratamento devem ser individualizadas (por exemplo, com base em tratamentos prévios, comorbidades do paciente, carga da doença, perfil de toxicidade do tratamento).^{[28] [46] [132]}

Os seguintes tratamentos podem ser considerados após progressão adicional (ou seja, terceira linha e além), se não tiverem sido usados anteriormente:^{[28] [46] [132]}

- Trastuzumabe deruxtecan
- Tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina (caso os pacientes apresentem metástases cerebrais ativas)
- Trastuzumabe-entansina
- Lapatinibe associado a capecitabina
- Margetuximabe associado a quimioterapia
- Neratinibe associado a capecitabina
- Trastuzumabe associado a quimioterapia
- Trastuzumabe associado a lapatinibe
- Monoterapia com trastuzumabe
- Terapia endócrina isolada (em pacientes altamente selecionadas com CMM positivo para receptor hormonal e positivo para HER2)
- Outros agentes direcionados (dependendo do status para biomarcadores); por exemplo, entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (para tumores positivos para fusão em NTRK),

pembrolizumabe (para tumores dMMR/IMS-A ou TMB-alta), dostarlimabe (para tumores dMMR) e selpercatinibe (para tumores positivos para fusão em RET)

O trastuzumabe deruxtecana ou o tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina (se as pacientes tiverem metástases cerebrais ativas) podem ser usados como tratamento de terceira linha se não tiverem sido usados anteriormente.

O trastuzumabe-entansina pode ser considerado após o tratamento de segunda linha com trastuzumabe deruxtecana, ou se o trastuzumabe deruxtecana for inadequado.[\[28\]](#) [\[139\]](#)[\[140\]](#)

Lapatinibe (um inibidor de tirosina quinase de HER2) associado a capecitabina está aprovado para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[\[145\]](#)

Margetuximabe (um anticorpo monoclonal anti-HER2) associado a quimioterapia está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos direcionados a HER2, dos quais pelo menos um foi em contexto metastático.[\[146\]](#) Margetuximabe não está aprovado na Europa.

Neratinibe (um inibidor de tirosina quinase pan-HER irreversível) associado a capecitabina está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[\[147\]](#) Neratinibe não está aprovado para essa indicação na Europa.

O trastuzumabe pode ser continuado além da progressão, geralmente em combinação com diferentes esquemas de quimioterapia (por exemplo, uso de trastuzumabe associado a vinorelbina após a progressão com trastuzumabe associado a um taxano).[\[148\]](#) [\[149\]](#) O trastuzumabe é eficaz com antraciclinas ou taxanos, melhorando a taxa de resposta e a sobrevida global em comparação com a quimioterapia isoladamente.[\[150\]](#) [\[151\]](#) No entanto, a combinação de uma antraciclina com trastuzumabe não é recomendada, pois leva a uma maior toxicidade cardíaca.

Trastuzumabe associado a lapatinibe é uma opção livre de quimioterapia que pode ser considerada para pacientes que não podem ser submetidos à quimioterapia.[\[152\]](#) [\[153\]](#)

A terapia endócrina isolada pode ser uma opção para pacientes altamente selecionadas com CMM positivo para HER2 e positivo para receptores hormonais, como aquelas que não podem ser submetidas a quimioterapia e a terapias direcionadas ao HER2, ou que apresentam pouca carga da doença ou um intervalo livre de doença longo.[\[132\]](#)

CMM negativo para receptores hormonais e negativo para HER2 (triplo negativo)

Pacientes com CMM triplo negativo devem realizar teste de biomarcadores para PD-L1 e mutações da linha germinativa de BRCA.[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[58\]](#)[\[95\]](#)[\[154\]](#) Testes para outros biomarcadores (por exemplo, dMMR/IMS; TMB; fusões em NTRK; fusões em RET) também devem ser considerados.

Opção de primeira linha para pacientes com CMM triplo negativo, negativo para PD-L1, sem mutações da linha germinativa de BRCA:[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[95\]](#)

- Quimioterapia

O esquema de quimioterapia oferecido depende do quadro clínico do paciente, dos locais da doença e da terapia anterior. Recomenda-se quimioterapia com agente único sequencial. A quimioterapia

combinada pode ser considerada em certas circunstâncias (por exemplo, doença com risco de vida, crise visceral, rápida progressão clínica ou necessidade de rápido controle dos sintomas e/ou da doença).[95]

O tratamento inicial é geralmente uma antraciclina ou um taxano, sendo a decisão baseada na exposição terapêutica prévia.[28] Uma classe diferente de quimioterapia (por exemplo, antimetabólitos, inibidores de microtúbulos não-taxânicos) deve ser considerada para os pacientes com exposição prévia a esses agentes.

Opções de primeira linha para pacientes com CMM triplo negativo, negativo para PD-L1, com mutações da linha germinativa de BRCA:[28] [46] [95]

- Olaparibe ou talazoparibe
- Quimioterapia (agente derivado de platina)

Os inibidores de PARP olaparibe e talazoparibe melhoram significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com a quimioterapia (capecitabina, vinorelbina, eribulina ou gencitabina) em pacientes com CMM negativo para HER2 e mutações das linhas germinativas de BRCA, particularmente entre pacientes com doença triplo negativa.[115] [116] Não foi demonstrada melhora significativa na sobrevida global.[155] [156]

O agente derivado da platina carboplatina melhora consideravelmente a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão, em comparação com o docetaxel, em pacientes com CMM triplo negativo e mutações nas linhas germinativas em BRCA.[157]

Opções de primeira linha para pacientes com CMM triplo negativo positivos para PD-L1:[28] [46] [95]

- Atezolizumabe associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina.
- Pembrolizumabe associado a quimioterapia

Atezolizumabe (um inibidor de checkpoint imunológico direcionado a PD-L1) associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina está aprovado na UE e em outros países (exceto nos EUA; a aprovação foi suspensa para essa indicação em 2021) para o tratamento de primeira linha em adultos com CMM triplo negativo, positivo para PD-L1, localmente avançado ou metastático, irresssecável, cujos tumores têm expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática.

Em um estudo de fase 3 em pacientes com CMM triplo negativo não tratado, o atezolizumabe associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com placebo associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina, em pacientes positivos para PD-L1.[158]

Atezolizumabe associado a paclitaxel (a formulação não ligada a proteínas) não está aprovado para uso em casos de câncer de mama.[159] [160] [161] Em um estudo de fase 3, atezolizumabe associado a paclitaxel não melhorou a sobrevida livre de progressão, comparado com placebo associado a paclitaxel em pacientes positivos para PD-L1.[159] Nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina não pode ser substituída por paclitaxel.[160] [161]

O pembrolizumabe associado a quimioterapia está aprovado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de mama triplamente negativo, localmente recorrente, inoperável ou metastático, que forem positivas para PD-L1 (score positivo combinado [EPC] ≥ 10), conforme determinado por um teste diagnóstico complementar. O pembrolizumabe associado a quimioterapia (paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina [nab-paclitaxel], paclitaxel ou gencitabina associada a carboplatina) melhora

a sobrevida livre de progressão em comparação com placebo associado a quimioterapia em pacientes com CMM triplamente negativo positivo para PD-L1 (EPC ≥ 10).[162]

Opções de tratamento de segunda linha para pacientes com CMM triplo negativo:[28] [46] [95]

- Quimioterapia
- Sacituzumabe govitecano

Pacientes com CMM triplo negativo que evoluem após tratamento de primeira linha podem ser considerados para tratamento de segunda linha com quimioterapia ou sacituzumabe govitecano.[163]

Caso a quimioterapia tenha sido usada como tratamento de primeira linha, deve-se considerar um esquema diferente de quimioterapia para o tratamento de segunda linha.

Opções de tratamento de terceira linha (e além) para pacientes com CMM triplamente negativos:[28] [46]

- Quimioterapia (ou seja, um esquema diferente daqueles já utilizados)
- Outros agentes direcionados (dependendo do status para biomarcadores), por exemplo: entrectinibe ou larotrectinibe (para tumores com fusão em NTRK positiva), pembrolizumabe (para tumores dMMR/IMS-A ou TMB-alta), dostarlimabe (para tumores dMMR) e selpercatinibe (para tumores positivos para fusão em RET)

Considerações sobre a quimioterapia

A menos que a paciente tenha doença que representa risco de vida, crise visceral, progressão clínica rápida ou necessidade de controle rápido dos sintomas e/ou da doença, a quimioterapia com agente único sequencial é preferível, permitindo a dosagem máxima dos medicamentos com risco reduzido de toxicidades sobrepostas que podem ocorrer com a quimioterapia combinada.[28] [46] [95]

A escolha do agente quimioterápico é ditada principalmente pela resposta prévia, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos (por exemplo, evitar o paclitaxel, com sua neurotoxicidade conhecida, nas pacientes com neuropatia preexistente), pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. A maioria das pacientes receberá vários agentes ao longo do tempo, e isso deve ser considerado na seleção dos agentes subsequentes. A adição de terapia endócrina à quimioterapia no CMM com receptor hormonal positivo é geralmente evitada devido à falta de benefício demonstrável.[72] Se não houver resposta aos vários esquemas quimioterápicos e a capacidade funcional estiver em declínio, é importante considerar cuidados de suporte e/ou paliativos.

Esquemas de quimioterapia com agente único

As antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, epirrubicina) e os taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel) têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes.[46] [164] Outras formulações desses agentes (por exemplo, doxorrubicina lipossomal peguila e paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina [nab-paclitaxel]) são amplamente utilizadas como monoterapias para CMM devido ao seu melhor perfil de toxicidade.[165] [166]

Os seguintes esquemas de quimioterapia com agente único também podem ser usados a depender de fatores da paciente (e conforme indicados):[28] [46] [95]

- Capecitabina ou gencitabina (antimetabólitos)
- Vinorelbina ou eribulina (inibidores de microtúbulos)
- Ixabepilona (análogo da epotilona B)

- Ciclofosfamida (agente alquilante)

Esquemas de quimioterapia combinada

Pacientes com doença que representa risco de vida, crise visceral, progressão clínica rápida ou necessidade de controle rápido de sintomas e/ou doenças, podem ser considerados para quimioterapia combinada para maximizar a probabilidade de resposta do tumor.[28] [95] A quimioterapia combinada tem uma taxa de resposta mais alta que a monoterapia, embora o resgate com um segundo agente único forneça uma sobrevida global equivalente à quimioterapia combinada.[3]

O padrão atual de tratamento para quimioterapia combinada é a doxorrubicina associado a ciclofosfamida (AC). Em geral, é seguido por um taxano (paclitaxel ou docetaxel).

Dependendo de fatores da paciente, as outras combinações incluem:

- Doxorrubicina associada a paclitaxel ou docetaxel (AT ou AD)
- Capecitabina associada a docetaxel (XT)
- Gencitabina associada a docetaxel (GT)
- Docetaxel associado a ciclofosfamida (TC)
- Ciclofosfamida associada a doxorrubicina e fluoruracila (CAF)
- Fluoruracila associada a doxorrubicina e ciclofosfamida (FAC)

Para as pacientes idosas, ou para aquelas em que o risco de doença cardíaca por doxorrubicina é preocupante, a CMF (ciclofosfamida, metotrexato e fluoruracila) é muitas vezes escolhida. Para pacientes que progridem após a terapia com uma antraciclina ou um taxano, um esquema combinado usando ixabepilona associada a capecitabina pode ser considerado.[167] A escolha depende da preferência do médico, equilibrando efetividade e toxicidade, e necessidade de terapia subsequente.

A maioria desses medicamentos é administrada por via intravenosa, necessitando de dispositivos de acesso venoso na maior parte das mulheres.[168]

Cuidados de suporte

Todas as pacientes com CMM devem receber cuidados de suporte que incluem terapia para as metástases ósseas e a destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa), e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

A FDA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes submetidos a diálise que recebem denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a

cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua	(Resumo)
positivo para receptores hormonais, negativo para HER2, sem crise visceral: menopausada	
1a.	terapia endócrina ± inibidor de CDK4/6
associado a cuidados de suporte	
2a.	exemestano + everolimo; ou fulvestranto + inibidor de CDK4/6; ou fulvestranto + alpelisibe; ou fulvestranto + palbociclibe + inavolisibe; ou fulvestranto + capivasertibe; ou elacestranto; ou monoterapia com exemestano
associado a cuidados de suporte	
3a.	megestrol
associado a cuidados de suporte	
4a.	quimioterapia ou inibidor PARP
associado a cuidados de suporte	
5a.	trastuzumabe deruxtecana; ou sacituzumabe govitecana; ou monoterapia com abemaciclibe
associado a cuidados de suporte	
6a.	terapias específicas
associado a cuidados de suporte	
positivo para receptores hormonais, negativo para HER2, sem crise visceral: pré-menopausa	
1a.	tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica)
associado a cuidados de suporte	
2a.	terapia endócrina ± inibidor de CDK4/6 (ablação pós-ovariana)
associado a cuidados de suporte	
3a.	exemestano + everolimo; ou fulvestranto + inibidor de CDK4/6; ou fulvestranto + alpelisibe; ou fulvestranto + palbociclibe + inavolisibe; ou fulvestranto + capivasertibe; ou elacestranto; ou

Contínua	(Resumo)
	monoterapia com exemestano (pós-ablação ovariana) associado a cuidados de suporte 4a. megestrol (pós-ablação ovariana) associado a cuidados de suporte 5a. quimioterapia ou inibidor de PARP (ablação pós-ovariana) associado a cuidados de suporte 6a. trastuzumabe deruxtecana; ou sacituzumabe govitecana; ou monoterapia com abemaciclibe (ablação pós-ovariana) associado a cuidados de suporte 7a. terapias direcionadas (pós-ablação ovariana) associado a cuidados de suporte
positivo para receptores hormonais, positivo para HER2, sem crise visceral: menopausada	1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano associado a cuidados de suporte 1a. trastuzumabe + um inibidor da aromatase (não candidata para quimioterapia) associado a cuidados de suporte 2a. trastuzumabe deruxtecan associado a cuidados de suporte 2a. tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (para pacientes com metástases cerebrais ativas) associado a cuidados de suporte 3a. tratamento individualizado associado a cuidados de suporte
positivo para receptores hormonais, positivo para HER2, sem crise visceral: pré-menopausa	1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano associado a cuidados de suporte 1a. tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica) associada a

Contínua		(Resumo)
		trastuzumabe (não candidata para quimioterapia) associado a terapia endócrina sequencial associada a trastuzumabe (pós-ablação ovariana) associado a cuidados de suporte 2a. trastuzumabe-deruxtecano (após ablação ovariana) associado a cuidados de suporte 2a. tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (para pacientes com metástases cerebrais ativas) (após ablação ovariana) associado a cuidados de suporte 3a. tratamento individualizado (após ablação ovariana) associado a cuidados de suporte
negativo para receptores hormonais, positivo para HER2, sem crise visceral		1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano; ou monoterapia com trastuzumabe (não candidato à quimioterapia) associado a cuidados de suporte 2a. trastuzumabe deruxtecan associado a cuidados de suporte 2a. tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (para pacientes com metástases cerebrais ativas) associado a cuidados de suporte 3a. tratamento individualizado associado a cuidados de suporte
PD-L1 negativo, triplo negativo (receptor de hormônio negativo, HER2 negativo), sem crise visceral		sem mutação da linha germinativa de BRCA 1a. quimioterapia associado a cuidados de suporte 2a. quimioterapia ou sacituzumabe govitecano associado a cuidados de suporte

Contínua		(Resumo)
■ com mutação da linha germinativa de BRCA	3a.	quimioterapia ou terapias direcionadas associado a cuidados de suporte
	1a.	Inibidor de PARP ou quimioterapia (agente derivado da platina) associado a cuidados de suporte
	2a.	quimioterapia ou sacituzumabe govitecano associado a cuidados de suporte
	3a.	quimioterapia ou terapias direcionadas associado a cuidados de suporte
PD-L1 positiva, triplo negativo (receptor de hormônio negativo, HER2 negativo), sem crise visceral		
	1a.	pembrolizumabe + quimioterapia associado a cuidados de suporte
	2a.	quimioterapia ou sacituzumabe govitecano associado a cuidados de suporte
	3a.	quimioterapia ou terapias direcionadas associado a cuidados de suporte
positivo ou negativo para receptor hormonal, negativo para HER2, com crise visceral		
	1a.	quimioterapia associado a cuidados de suporte
	2a.	terapias específicas associado a cuidados de suporte
positivo ou negativo para receptor hormonal, positivo para HER2, com crise visceral		
	1a.	pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano associado a cuidados de suporte
	2a.	terapias específicas associado a cuidados de suporte

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Contínua

positivo para receptores hormonais,
negativo para HER2, sem crise
visceral: menopausada

1a. terapia endócrina ± inibidor de CDK4/6

Opções primárias

» [anastrozol](#): 1 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

ou

» [letrozol](#): 2.5 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

ou

» [anastrozol](#): 1 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» [letrozol](#): 2.5 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

--E--

» [ribociclib](#): 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

-ou-

» [abemaciclib](#): 150 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» [palbociclib](#): 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

Opções secundárias

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

ou

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

-e-

Contínua

» **ribociclibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguido por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

ou

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

» As opções de primeira linha incluem um inibidor da aromatase não esteroideal (anastrozol ou letrozol) como agente único ou em combinação com um inibidor da quinase 4/6 (CDK4/6) dependente de ciclina (por exemplo, ribociclibe, abemaciclibe ou palbociclibe).[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[72\]](#)

» A combinação de um inibidor da aromatase não esteroide com um inibidor de CDK4/6 melhora a sobrevida livre de progressão em comparação com um inibidor da aromatase não esteroide isolado em mulheres menopausadas com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2.[\[74\]](#) [\[75\]](#) [\[76\]](#) [\[77\]](#)
Demonstrou-se uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global quando um inibidor não esteroideal da aromatase é combinado com ribociclibe.[\[78\]](#)

» Os inibidores de CDK4/6 estão associados a uma incidência significativa de neutropenia (60%), mas a neutropenia febril é menos comum (incidência <2%).[\[74\]](#) [\[75\]](#) [\[79\]](#) [\[80\]](#) A Food and Drug Administration dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores de CDK4/6 ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe podem causar doença pulmonar intersticial rara mas grave, com risco à vida ou fatal, e pneumonite.[\[81\]](#) Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).

» Se ocorrer progressão da doença após terapia endócrina associada a um inibidor de CDK4/6, não está claro se manter a terapia com inibidor de CDK4/6 com linhas subsequentes de terapia endócrina é benéfico; estudos estão em andamento.[\[82\]](#) [\[83\]](#) [\[84\]](#) [\[85\]](#) [\[86\]](#)

» As opções alternativas de primeira linha incluem: fulvestranto (um degradador seletivo do receptor estrogênico) como agente único ou combinado com ribociclibe; ou tamoxifeno (um

Contínua

modulador seletivo de receptor estrogênico).[28] [46] [72][80]

» No cenário metastático, o uso de primeira linha de fulvestranto é superior ao anastrozol, e o uso de primeira linha de fulvestranto associado a ribociclib é superior ao fulvestranto associado a placebo.[87] [88] [89] [90] [91]

» O uso de primeira linha de tamoxifeno no cenário metastático é menos eficaz que os inibidores da aromatase na melhora da sobrevida livre de progressão em mulheres menopausadas.[72] [92] [93] [94]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes

Contínua

com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. exemestano + everolimo; ou fulvestranto + inibidor de CDK4/6; ou fulvestranto + alpelisibe; ou fulvestranto + palbociclibe + inavolisibe; ou fulvestranto + capivasertibe; ou elacestranto; ou monoterapia com exemestano

Opções primárias

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

-e-

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

ou

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

--E--

» **ribociclibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguido por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

-ou-

» **abemaciclibe**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» **palbociclibe**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até progressão do tumor

ou

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

-e-

» **alpelisibe**: 300 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

Contínua

ou

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

-e-

» **palbociclibe**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até progressão do tumor

-e-

» **inavolisibe**: 9 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

ou

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

-e-

» **capivasertibe**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-4 de cada ciclo de 7 dias até progressão do tumor

ou

» **elacestrant**: 345 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

Opções secundárias

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

» As mulheres com progressão da doença durante a terapia endócrina no cenário adjuvante ou metastático, ou logo após a conclusão da terapia endócrina adjuvante (isto é, <2 anos), são consideradas como tendo CMM com resistência endócrina.

» Exemestano (um inibidor da aromatase esteroideal) e everolimo (um inibidor seletivo de mTOR, uma proteína quinase necessária para a proliferação de células tumorais da mama induzida por estrogênio) melhoram a sobrevida livre de progressão em comparação com o exemestano isolado em mulheres menopausadas com CMM com resistência endócrina.[99] [100] [101]

» A terapia combinada com fulvestranto associado a um inibidor de CDK4/6 (por exemplo, palbociclibe, ribociclibe ou abemaciclibe) após a progressão da doença com terapia endócrina melhora a sobrevida

Contínua

livre de progressão, em comparação com o fulvestranto isolado, em mulheres menopausadas com CMM com resistência endócrina.[\[72\]](#) [\[88\]](#) [\[102\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#) [\[105\]](#)
Demonstrou-se uma melhora significativa na sobrevida global com o fulvestranto associado a ribociclibe ou abemaciclibe (mas não a palbociclibe) neste cenário, em comparação com o fulvestranto isolado.[\[89\]](#) [\[90\]](#) [\[106\]](#) [\[107\]](#)

» A Food and Drug Administration dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores de CDK4/6 ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe podem causar doença pulmonar intersticial rara mas grave, com risco à vida ou fatal, e pneumonite.[\[81\]](#) Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).

» Fulvestranto associado a alpelisibe (um inibidor de fosfatidilinositol-3 quinase [PI3K] alfa específico) melhora a sobrevida livre de progressão, em comparação com fulvestranto isolado em mulheres menopausadas com CMM negativo para HER2, positivo para receptores hormonais e com mutação em PIK3CA e que receberam terapia endócrina prévia.[\[108\]](#) Não foi demonstrada melhora significativa na sobrevida global.[\[109\]](#)

» O fulvestranto associado a palbociclibe e inavolisibe (um inibidor de PI3K alfa específico) melhora consideravelmente a sobrevida livre de progressão, em comparação com o fulvestranto associado a palbociclibe em mulheres menopausadas com CMM negativo para HER2, positivo para receptores hormonais e com mutação em PIK3CA e que apresentaram progressão durante ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia endócrina.[\[110\]](#)

» O fulvestranto associado a capivasertibe (um inibidor de serina/treonina quinase ATK) melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com o fulvestranto isolado em pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN, que tiverem progredido durante ou após a terapia com inibidor de aromatase com ou sem um inibidor de CDK4/6.[\[111\]](#)

» Elacestrant (um degradador seletivo do receptor estrogênico oral) melhora

Contínua

significativamente a sobrevida livre de progressão em pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 que evoluíram após uma ou duas linhas de terapia endócrina anterior, em comparação com o tratamento padrão usado em pacientes em um cenário de resistência endócrina (incluindo fulvestranto, anastrozol ou letrozol).^{[59] [112]}

Foi relatada melhora significativa na sobrevida livre de progressão no subgrupo de pacientes com tumores com mutação em ESR1, mas não naquelas sem tumores com mutação em ESR1.

» O exemestano como agente único foi utilizado após a falha do tamoxifeno em mulheres menopausadas com CMM.^[113]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade

Contínua

de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. megestrol

Opções primárias

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

» Megestrol é uma progestina sintética que geralmente é usada após outras terapias falharem. Os progestogênios não são utilizados mais cedo por causa dos efeitos adversos.

» O megestrol pode ser eficaz na estimulação do apetite em mulheres com câncer de mama metastático (CMM) que têm anorexia.[114]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem:

Contínua

considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

4a. quimioterapia ou inibidor PARP

Opções primárias

» doxorubicina

ou

» epirubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

» doxorubicina lipossomal

ou

Contínua

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

ou

» olaparibe

ou

» talazoparibe

Opções secundárias

» capecitabina

ou

» gencitabina

ou

» vinorelbina

ou

» eribulina

ou

» ixabepilona

ou

» ciclofosfamida

» Após três linhas de terapia endócrina, a probabilidade de resposta a futuras manipulações hormonais é baixa.

» A quimioterapia pode ser usada neste estágio ou em qualquer estágio do tratamento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral.

» Recomenda-se quimioterapia com agente único sequencial. A quimioterapia combinada pode ser considerada se um paciente tiver doença com risco de vida, crise visceral, rápida progressão clínica ou necessidade de rápido controle dos sintomas e/ou da doença.^{[28][46][95]}

» A escolha do agente quimioterápico é ditada principalmente pela resposta prévia, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos (por exemplo,

Contínua

evitar o paclitaxel, com sua neurotoxicidade conhecida, em pacientes com neuropatia preexistente), pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. A maioria das pacientes receberá vários agentes ao longo do tempo, e isso deve ser considerado na seleção dos agentes subsequentes.

» As antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina, epirubicina) e os taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel) têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes.[164]

» Outras formulações desses agentes (por exemplo, doxorrubicina lipossomal peguilada e paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina [nab-paclitaxel]) são amplamente utilizadas como monoterapias para CMM devido ao seu perfil de toxicidade melhorado.[165] [166]

» Os seguintes esquemas de quimioterapia com agente único também podem ser usados a depender de fatores da paciente (e conforme indicados): capecitabina ou gencitabina (antimetabólitos); vinorelbina ou eribulina (inibidores de microtúbulos); ixabepilona (um análogo da epotilona B); ciclofosfamida (um agente alquilante).[28][46] [95]

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

» Pacientes com mutação das linhas germinativas em BRCA1 ou BRCA2 que não apresentam mais resposta à terapia endócrina podem ser considerados para o tratamento com um inibidor da poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP) (olaparibe ou talazoparibe) em vez de quimioterapia.[46] [115] [116]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe

Contínua

multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

5a. **trastuzumabe deruxtecana; ou sacituzumabe govitecana; ou monoterapia com abemaciclibe**

Opções primárias

Contínua

» [trastuzumabe deruxtecán](#): consulte o protocolo especializado local para obter as diretrizes sobre as dosagens

ou

» [sacituzumabe govitecán](#): consulte o protocolo especializado local para obter as diretrizes sobre as dosagens

ou

» [abemaciclibe](#): 200 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão tumoral

» Pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e HER2 baixo podem ser considerados para tratamento com trastuzumabe deruxtecán (um conjugado anticorpo-medicamento monoclonal que combina trastuzumabe com um inibidor da topoisomerase I) se tiverem resistência endócrina e tiverem recebido pelo menos uma linha anterior de quimioterapia no cenário metastático.[96] [117] O HER2 baixo é definido como um escore imuno-histoquímico de HER2 de 1+ ou 2+ sem amplificação na hibridização in situ.[55] [96]

» Pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 que apresentam resistência endócrina e que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia no cenário metastático podem ser considerados para tratamento com sacituzumabe govitecán (um conjugado anticorpo-medicamento que combina um anticorpo direcionado a Trop-2 com um inibidor da topoisomerase).[97] [118]

» O abemaciclibe, como agente único, pode ser considerado se houver progressão da doença após terapia endócrina e quimioterapia (caso um inibidor da CDK4/6 não tenha sido usado anteriormente).[119] A Food and Drug Administration dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores de CDK4/6 palbociclibe, ribociclibe e abemaciclibe podem causar uma rara, mas grave, doença pulmonar intersticial fatal ou com risco de vida e pneumonite.[81] Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).

Contínua

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

Contínua

6a. terapias específicas

Opções primárias

» entrectinibe

ou

» larotrectinibe

ou

» Repotrectinibe

ou

» pembrolizumabe

ou

» dostarlimabe

ou

» selpercatinibe

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta [≥10 mutações/megabase])

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

Contínua

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a

Contínua

sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

positivo para receptores hormonais, negativo para HER2, sem crise visceral: pré-menopausa

1a. tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica)

Opções primárias

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

» As opções de primeira linha incluem tamoxifeno e/ou ablação ovariana.^[46]

» O tamoxifeno deve ser mantido até a progressão da doença.

» A ablação ovariana é cirúrgica (ooforectomia) ou clínica (por exemplo, com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina, como a goserrelina).^{[128] [129]}

» Não está claro se uma abordagem é superior à outra (ou seja, tamoxifeno versus ablação ovariana), portanto, a facilidade de administração, a preferência do paciente e a tolerabilidade são considerações importantes.^{[130] [131]}

» Uma vez que o estado de menopausa é atingido após uma ablação ovariana, as opções de tratamento subsequentes são as mesmas para mulheres menopausadas com CMM positivo para receptores hormonais e negativo para HER2.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado

Contínua

para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. terapia endócrina ± inibidor de CDK4/6 (ablação pós-ovariana)

Opções primárias

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

ou

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

ou

Contínua

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

-ou-

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

--E--

» **ribociclib**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguido por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

-ou-

» **abemaciclib**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» **palbociclib**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até progressão do tumor

Opções secundárias

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

ou

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

-e-

» **ribociclib**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguido por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

ou

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

» Uma vez que o estado de menopausa é atingido após uma ablação ovariana, os tratamentos subsequentes são os mesmos para mulheres menopausadas com CMM positivo para receptores hormonais e negativo para HER2.

» As opções de primeira linha incluem um inibidor da aromatase não esteroide (anastrozol ou letrozol) como agente único ou em combinação com um inibidor da quinase 4/6 (CDK4/6) dependente de ciclina (por exemplo, ribociclib, abemaciclib ou palbociclib).^{[28] [46] [72]}

Contínua

- » A combinação de um inibidor da aromatase não esteroide com um inibidor de CDK4/6 melhora a sobrevida livre de progressão em comparação com um inibidor da aromatase não esteroide isolado em mulheres menopausadas com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2.[74] [75] [76] [77]
Demonstrou-se uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida global quando um inibidor da aromatase não esteroide é combinado com ribociclibe.[78]
- » Os inibidores de CDK4/6 estão associados a uma incidência significativa de neutropenia (60%), mas a neutropenia febril é menos comum (incidência <2%).[74] [75] [79][80] A Food and Drug Administration dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores de CDK4/6 ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe podem causar doença pulmonar intersticial rara mas grave, com risco à vida ou fatal, e pneumonite.[81]
Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).
- » Se ocorrer progressão da doença após terapia endócrina associada a um inibidor de CDK4/6, não está claro se manter a terapia com inibidor de CDK4/6 com linhas subsequentes de terapia endócrina é benéfico; estudos estão em andamento.[82] [83] [84] [85] [86]
- » As opções alternativas de primeira linha incluem: fulvestranto (um degradador seletivo do receptor estrogênico) como agente único ou combinado com ribociclibe; ou tamoxifeno (um modulador seletivo de receptor estrogênico).[28] [46] [72][80] [91]
- » No cenário metastático, o uso de primeira linha de fulvestranto é superior ao anastrozol, e o uso de primeira linha de fulvestranto associado a ribociclibe é superior ao fulvestranto associado a placebo.[87] [88] [89] [90] [91]
- » O uso de primeira linha de tamoxifeno no cenário metastático é menos eficaz que os inibidores da aromatase na melhora da sobrevida livre de progressão em mulheres menopausadas.[72] [92] [93] [94]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Contínua

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^[169] ^[170] ^[171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. exemestano + everolimo; ou fulvestranto + inibidor de CDK4/6; ou fulvestranto + alpelisibe; ou fulvestranto + palbociclibe + inavolisibe; ou fulvestranto +

Contínua

capivasertibe; ou elacestranto; ou monoterapia com exemestano (pós-ablação ovariana)

Opções primárias

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

-e-

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

ou

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

--E--

» **ribociclib**: 600 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo seguido por 7 dias de descanso antes de se repetir, até a progressão do tumor

-ou-

» **abemaciclib**: 150 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão tumoral

-ou-

» **palbociclib**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até progressão do tumor

ou

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

-e-

» **alpelisibe**: 300 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

ou

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

-e-

» **palbociclib**: 125 mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1-21 de cada ciclo, seguidos por 7 dias de descanso antes de se repetir, até progressão do tumor

-e-

» **inavolisibe**: 9 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

ou

Contínua

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

-e-

» **capivasertibe**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia nos dias 1-4 de cada ciclo de 7 dias até progressão do tumor

ou

» **elacestrant**: 345 mg por via oral uma vez ao dia até a progressão tumoral

Opções secundárias

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

» Uma vez que o estado de menopausa é atingido após uma ablação ovariana, os tratamentos subsequentes são os mesmos para mulheres menopausadas com CMM positivo para receptores hormonais e negativo para HER2.

» As mulheres com progressão da doença durante a terapia endócrina no cenário adjuvante ou metastático, ou logo após a conclusão da terapia endócrina adjuvante (isto é, <2 anos), são consideradas como tendo CMM com resistência endócrina.

» As opções de tratamento no cenário de resistência endócrina incluem:[\[46\]](#) [\[59\]](#) [\[72\]](#) [\[73\]](#) [\[95\]](#)[\[96\]](#)[\[97\]](#)[\[98\]](#)

» exemestano associado a everolimo

» fulvestranto associado a um inibidor de CDK4/6 (ribociclibe, abemaciclibe ou palbociclibe)

» fulvestranto associado a alpelisibe (para pacientes com mutação em PIK3CA)

» fulvestranto associado a palbociclibe e inavolisibe (para pacientes com mutações de PIK3CA)

» fulvestranto associado a capivasertibe (para pacientes com alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN que tiverem progredido durante ou após terapia com inibidor da aromatase com ou sem inibidor de CDK4/6)

» elacestrant (para pacientes com mutações em ESR1 que tiverem progredido após uma ou duas linhas de terapia endócrina anterior)

Contínua

» monoterapia com exemestano.

» A Food and Drug Administration dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores de CDK4/6 ribociclibe, abemaciclibe e palbociclibe podem causar doença pulmonar intersticial rara mas grave, com risco à vida ou fatal, e pneumonite.[81] Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes

Contínua

com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

4a. megestrol (pós-ablação ovariana)

Opções primárias

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

» Uma vez que o estado de menopausa é atingido após uma ablação ovariana, os tratamentos subsequentes são os mesmos para mulheres menopausadas com CMM positivo para receptores hormonais e negativo para HER2.

» Megestrol é uma progestina sintética que geralmente é usada após outras terapias falharem. Os progestogênios não são utilizados mais cedo por causa dos efeitos adversos.

» O megestrol pode ser eficaz na estimulação do apetite em mulheres com câncer de mama metastático (CMM) que têm anorexia.^[114]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem

Contínua

um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

5a. quimioterapia ou inibidor de PARP (ablação pós-ovariana)

Opções primárias

» doxorubicina

ou

» epirubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

Contínua

» doxorubicina lipossomal

ou

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

ou

» olaparibe

ou

» talazoparibe

Opções secundárias

» capecitabina

ou

» gencitabina

ou

» vinorelbina

ou

» eribulina

ou

» ixabepilona

ou

» ciclofosfamida

» Uma vez que o estado de menopausa é atingido após uma ablação ovariana, os tratamentos subsequentes são os mesmos para mulheres menopausadas com CMM positivo para receptores hormonais e negativo para HER2.

» Após três linhas de terapia endócrina, a probabilidade de resposta a futuras manipulações hormonais é baixa.

» A quimioterapia pode ser usada neste estágio ou em qualquer estágio do tratamento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral.

Contínua

» Recomenda-se quimioterapia com agente único sequencial. A quimioterapia combinada pode ser considerada se um paciente tiver doença com risco de vida, crise visceral, rápida progressão clínica ou necessidade de rápido controle dos sintomas e/ou da doença.[28] [46] [95]

» A escolha do agente quimioterápico é ditada principalmente pela resposta prévia, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos (por exemplo, evitar o paclitaxel, com sua neurotoxicidade conhecida, em pacientes com neuropatia preexistente), pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. A maioria das pacientes receberá vários agentes ao longo do tempo, e isso deve ser considerado na seleção dos agentes subsequentes.

» As antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina, epirubicina) e os taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel) têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes.[164]

» Outras formulações desses agentes (por exemplo, doxorrubicina lipossomal peguilada e paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina [nab-paclitaxel]) são amplamente utilizadas como monoterapias para o CMM devido ao seu melhor perfil de toxicidade.[165] [166]

» Os seguintes esquemas de quimioterapia com agente único também podem ser usados a depender de fatores da paciente (e conforme indicados):[28] [46] [95]

» capecitabina ou gencitabina (antimetabólitos)

» vinorelbina ou eribulina (inibidores de microtúbulos)

» ixabepilona (um análogo da epotilona B)

» ciclofosfamida (um agente alquilante).

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

» Pacientes com mutação das linhas germinativas em BRCA1 ou BRCA2 que não apresentam mais resposta à terapia endócrina podem ser considerados para o tratamento com um inibidor da poli(adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP) (olaparibe ou

Continua

talazoparibe) em vez de quimioterapia.[46] [115] [116]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A

Contínua

cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

6a. **trastuzumabe deruxtecana; ou sacituzumabe govitecana; ou monoterapia com abemaciclibe (ablação pós-ovariana)**

Opções primárias

» **trastuzumabe deruxtecana**: consulte o protocolo especializado local para obter as diretrizes sobre as dosagens

ou

» **sacituzumabe govitecana**: consulte o protocolo especializado local para obter as diretrizes sobre as dosagens

ou

» **abemaciclibe**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia até a progressão tumoral

» Pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e HER2 baixo podem ser considerados para tratamento com trastuzumabe deruxtecana (um conjugado anticorpo-medicamento monoclonal que combina trastuzumabe com um inibidor da topoisomerase I) se tiverem resistência endócrina e tiverem recebido pelo menos uma linha anterior de quimioterapia no cenário metastático.[96] [117] O HER2 baixo é definido como um escore imuno-histoquímico de HER2 de 1+ ou 2+ sem amplificação na hibridização in situ.[55] [96]

» Pacientes com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2 que apresentam resistência endócrina e que receberam pelo menos duas linhas anteriores de quimioterapia no cenário metastático podem ser considerados para tratamento com sacituzumabe govitecana (um conjugado anticorpo-medicamento que combina um anticorpo monoclonal direcionado a Trop-2 com um inibidor da topoisomerase).[97] [118]

» O abemaciclibe, como agente único, pode ser considerado se houver progressão da doença após terapia endócrina e quimioterapia (caso um inibidor da CDK4/6 não tenha sido usado anteriormente).[119] A Food and Drug

Contínua

Administration dos EUA emitiu um alerta de que os inibidores de CDK4/6 palbociclib, ribociclib e abemaciclib podem causar uma rara, mas grave, doença pulmonar intersticial fatal ou com de risco de vida e pneumonite.[81] Os pacientes devem ser orientados a relatar qualquer sintoma respiratório novo ou agravado, e devem ser adequadamente monitorados para sinais pulmonares ou indicativos dessas condições (por exemplo, hipóxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais às radiografias).

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de

Contínua

difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

7a. terapias direcionadas (pós-ablação ovariana)

Opções primárias

» [entrectinibe](#)

ou

» [larotrectinibe](#)

ou

» [Repotrectinibe](#)

ou

» [pembrolizumabe](#)

ou

» [dostarlimabe](#)

ou

» [selpercatinibe](#)

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126][127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as

Contínua

pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta [≥10 mutações/megabase])

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em

Contínua

dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

**positivo para receptores hormonais,
positivo para HER2, sem crise
visceral: menopausada**

1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano

Opções primárias

» pertuzumabe

--E--

» trastuzumabe

--E--

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

» Para mulheres capazes de tolerar quimioterapia, o bloqueio duplo do HER2 usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é um tratamento de primeira linha.[28] [46] [132] As pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou uma fração de ejeção ventricular baixa podem precisar de mais considerações antes de iniciarem a terapia com bloqueio de HER2.

» O pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e docetaxel, quando usado como tratamento de primeira linha para o CMM positivo para HER2.[133] [134] [135]

» Pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel podem ser prescritos independentemente do status do receptor hormonal.[132]

Contínua

- » O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[\[136\]](#)
- » Está disponível uma formulação de dose fixa de pertuzumabe associado a trastuzumabe para injeção subcutânea, que pode oferecer uma dosagem mais prática para os pacientes.[\[137\]](#)
- » Opções alternativas de primeira linha estão disponíveis para pacientes que não toleram a quimioterapia.
- » Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

- » Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[\[169\]](#) [\[170\]](#) [\[171\]](#)
- » A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[\[172\]](#) Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).
- » A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade

Contínua

de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

1a. **trastuzumabe + um inibidor da aromatase (não candidata para quimioterapia)**

Opções primárias

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

--E--

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

-ou-

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

-ou-

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

» O trastuzumabe associado a um inibidor da aromatase é uma opção de primeira linha para as mulheres no pós-menopausa positivas para HER2 e positivas para receptores hormonais que não conseguirem tolerar a quimioterapia ou que tiverem uma baixa capacidade funcional.

» Essa combinação melhora a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global em comparação com o inibidor da aromatase isolado.[138]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

Contínua

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. **trastuzumabe deruxtecan**

Opções primárias

» **trastuzumabe deruxtecan**

» Trastuzumabe-deruxtecano (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com um inibidor da topoisomerase I) é o tratamento de segunda linha preferido

Contínua

após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.[28] [46] [132]

» O trastuzumabe deruxtecana melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com trastuzumabe-entansina (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com o agente inibidor de microtúbulos, DM1) em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam anteriormente trastuzumabe associado a um taxano.[139] [140]

» Um monitoramento rigoroso para a toxicidade pulmonar é necessário com o uso de trastuzumabe deruxtecana.[141]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

Contínua

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. **tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (para pacientes com metástases cerebrais ativas)**

Opções primárias

» tucatinibe
-e-
» trastuzumabe
-e-
» capecitabina

» Tucatinibe (um inibidor de tirosina quinase direcionado ao HER2) associado a trastuzumabe e capecitabina é a opção de segunda linha se as pacientes apresentarem metástases cerebrais ativas após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.^{[28] [46] [142]}

» O tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina melhora a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e capecitabina em pacientes com CMM positivo para HER2 tratado previamente, inclusive aqueles com metástases cerebrais.^{[143] [144]}

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Contínua

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. tratamento individualizado

» A sequência ideal para o tratamento de terceira linha e acima não está clara; portanto,

Contínua

as decisões relativas ao tratamento devem ser individualizadas (por exemplo, com base em tratamentos prévios, comorbidades do paciente, carga da doença, perfil de toxicidade do tratamento).[28] [46] [132]

» Os seguintes tratamentos podem ser considerados após uma progressão adicional (ou seja, terceira linha e além), se não usados previamente: trastuzumabe deruxtecana; tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina; trastuzumabe-entansina; lapatinibe associado a capecitabina; margetuximabe associado a quimioterapia; neratinibe associado a capecitabina; trastuzumabe associado a quimioterapia (exceto antraciclinas); trastuzumabe associado a lapatinibe; monoterapia com trastuzumabe; terapia endócrina isolada (em pacientes altamente selecionadas com CMM positivo para HER2 e positivo para receptor hormonal); ou outros agentes direcionados (a depender do status dos biomarcadores).[28] [46] [132]

» Trastuzumabe-deruxtecana ou tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina (caso os pacientes apresentem metástase cerebral ativa) pode ser usado como tratamento de terceira linha, se não tiver sido usado como tratamento de segunda linha.

» O trastuzumabe-entansina pode ser considerado após o tratamento de segunda linha com trastuzumabe deruxtecana, ou se o trastuzumabe deruxtecana for inadequado.[28] [139][140]

» Lapatinibe (um inibidor de tirosina quinase de HER2) associado a capecitabina está aprovado para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[145]

» Margetuximabe (um anticorpo monoclonal anti-HER2) associado a quimioterapia está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos direcionados a HER2, dos quais pelo menos um foi em contexto metastático.[146] Margetuximabe não está aprovado na Europa.

» Neratinibe (um inibidor de tirosina quinase pan-HER irreversível) associado a capecitabina está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a

Contínua

HER2 em contexto metastático.[147] Neratinibe não está aprovado para essa indicação na Europa.

» O trastuzumabe pode ser continuado além da progressão, geralmente em combinação com diferentes esquemas de quimioterapia (por exemplo, uso de trastuzumabe associado a vinorelbina após a progressão com trastuzumabe associado a um taxano).[148] [149] O trastuzumabe é efetivo com antraciclina ou taxanos, melhorando a taxa de resposta e a sobrevida global em comparação com a quimioterapia isolada.[150] [151] No entanto, a combinação de antraciclina com trastuzumabe não é recomendada, pois leva a uma maior toxicidade cardíaca.

» Trastuzumabe associado a lapatinibe é uma opção livre de quimioterapia que pode ser considerada para pacientes que não podem ser submetidos à quimioterapia.[152] [153]

» A terapia endócrina isolada pode ser uma opção para pacientes altamente selecionadas com CMM positivo para HER2 e positivo para receptores hormonais, como aquelas que não podem ser submetidas a quimioterapia e a terapias direcionadas ao HER2, ou que apresentam pouca carga da doença ou um intervalo livre de doença longo.[132]

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microsatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta ≥ 10 mutações/megabase)

Contínua

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

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

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo

Contínua

médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

positivo para receptores hormonais, positivo para HER2, sem crise visceral: pré-menopausa

1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano

Opções primárias

- » pertuzumabe
- E--
- » trastuzumabe
- E--
- » docetaxel
- ou-
- » paclitaxel

» Para mulheres capazes de tolerar quimioterapia, o bloqueio duplo do HER2 usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é um tratamento de primeira linha.[28] [46] [132] As pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou uma fração de ejeção ventricular baixa podem precisar de mais considerações antes de iniciarem a terapia com bloqueio de HER2.

» O pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e docetaxel, quando usado como tratamento de primeira linha para o CMM positivo para HER2.[133] [134] [135]

» Pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel podem ser prescritos independentemente do status do receptor hormonal.[132]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[136]

» Está disponível uma formulação de dose fixa de pertuzumabe associado a trastuzumabe para

Contínua

injeção subcutânea, que pode oferecer uma dosagem mais prática para os pacientes.^[137]

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

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo

Contínua

médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

1a. **tamoxifeno e/ou ablação ovariana (cirúrgica ou clínica) associada a trastuzumabe (não candidata para quimioterapia)**

Opções primárias

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

-e-

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

» Tamoxifeno e/ou ablação ovariana associada a trastuzumabe é a opção de primeira linha para as mulheres em pré-menopausa com CMM positivo para receptor hormonal e positivo para HER2 que não conseguirem tolerar a quimioterapia ou que tiverem uma capacidade funcional desfavorável.

» A ablação ovariana é cirúrgica (ooforectomia) ou clínica (por exemplo, com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina, como a goserrelina).

» Não está claro se uma abordagem é superior à outra (ou seja, tamoxifeno versus ablação ovariana), portanto, a facilidade de administração, a preferência do paciente e a tolerabilidade são considerações importantes.

» A terapia endócrina sequencial associado a trastuzumabe é administrada posteriormente, conforme apropriado.

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

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

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

-ou-

Contínua

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

-ou-

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

-ou-

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

--E--

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

» Uma vez que o estado de menopausa for atingido após uma ablação ovariana, os tratamentos subsequentes podem ser os mesmos para as mulheres em pós-menopausadas com CMM positivo para receptor hormonal e negativo para HER2.

» Em mulheres com CMM positivo para HER2 e positivo para receptor hormonal, o trastuzumabe em combinação com inibidores de aromatase melhora a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta global, em comparação com um inibidor de aromatase isolado.^[138]

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina

Contínua

D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. **trastuzumabe-deruxtecano (após ablação ovariana)**

Opções primárias

» **trastuzumabe deruxtecán**

» Trastuzumabe-deruxtecano (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com um inibidor da topoisomerase I) é o tratamento de segunda linha preferido após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.[28] [46] [132]

» O trastuzumabe deruxtecana melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com trastuzumabe-entansina (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com o agente inibidor de microtúbulos, DM1) em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam anteriormente trastuzumabe associado a um taxano.[139] [140] Um monitoramento rigoroso para a toxicidade pulmonar é necessário com o uso de trastuzumabe deruxtecana.[141]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Continua

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

Continua

2a. **tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (para pacientes com metástases cerebrais ativas) (após ablação ovariana)**

Opções primárias

» tucatinibe
-e-
» trastuzumabe
-e-
» capecitabina

» Tucatinibe (um inibidor de tirosina quinase direcionado ao HER2) associado a trastuzumabe e capecitabina é a opção de segunda linha se as pacientes apresentarem metástases cerebrais ativas após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[142\]](#)

» O tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina melhora a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e capecitabina em pacientes com CMM positivo para HER2 tratado previamente, inclusive aqueles com metástases cerebrais.[\[143\]](#) [\[144\]](#)

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[\[169\]](#) [\[170\]](#) [\[171\]](#)

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[\[172\]](#) Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação

Contínua

continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. tratamento individualizado (após ablação ovariana)

» A sequência ideal para o tratamento de terceira linha e acima não está clara; portanto, as decisões relativas ao tratamento devem ser individualizadas (por exemplo, com base em tratamentos prévios, comorbidades do paciente, carga da doença, perfil de toxicidade do tratamento).[28] [46] [132]

» Os seguintes tratamentos podem ser considerados após uma progressão adicional (ou seja, terceira linha e além), se não usados previamente: trastuzumabe deruxtecana; tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina; trastuzumabe-entansina; lapatinibe associado a capecitabina; margetuximabe associado a quimioterapia; neratinibe associado a capecitabina; trastuzumabe associado a quimioterapia (exceto antraciclinas); trastuzumabe associado a lapatinibe; monoterapia com trastuzumabe; terapia endócrina isolada (em pacientes altamente selecionadas com CMM positivo para

Contínua

HER2 e positivo para receptor hormonal); ou outros agentes direcionados (dependendo da situação dos biomarcadores).[28] [46] [132]

» Trastuzumabe-deruxtecano ou tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina (caso os pacientes apresentem metástase cerebral ativa) pode ser usado como tratamento de terceira linha, se não tiver sido usado como tratamento de segunda linha.

» O trastuzumabe-entansina pode ser considerado após o tratamento de segunda linha com trastuzumabe deruxtecano, ou se o trastuzumabe deruxtecano for inadequado.[28] [139][140]

» Lapatinibe (um inibidor de tirosina quinase de HER2) associado a capecitabina está aprovado para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[145]

» Margetuximabe (um anticorpo monoclonal anti-HER2) associado a quimioterapia está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos direcionados a HER2, dos quais pelo menos um foi em contexto metastático.[146] Margetuximabe não está aprovado na Europa.

» Neratinibe (um inibidor de tirosina quinase pan-HER irreversível) associado a capecitabina está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[147] Neratinibe não está aprovado para essa indicação na Europa.

» O trastuzumabe pode ser continuado além da progressão, geralmente em combinação com diferentes esquemas de quimioterapia (por exemplo, uso de trastuzumabe associado a vinorelbina após a progressão com trastuzumabe associado a um taxano).[148] [149] O trastuzumabe é efetivo com antraciclina ou taxanos, melhorando a taxa de resposta e a sobrevida global em comparação com a quimioterapia isolada.[150] [151] No entanto, a combinação de antraciclina com trastuzumabe não é recomendada, pois leva a uma maior toxicidade cardíaca.

» Trastuzumabe associado a lapatinibe é uma opção livre de quimioterapia que pode ser

Contínua

considerada para pacientes que não podem ser submetidos à quimioterapia.[152] [153]

» A terapia endócrina isolada pode ser uma opção para pacientes altamente selecionadas com CMM positivo para HER2 e positivo para receptores hormonais, como aquelas que não podem ser submetidas a quimioterapia e a terapias direcionadas ao HER2, ou que apresentam pouca carga da doença ou um intervalo livre de doença longo.[132]

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta [≥10 mutações/megabase])

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

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

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

Contínua

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

negativo para receptores hormonais, positivo para HER2, sem crise visceral

1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano; ou monoterapia com trastuzumabe (não candidato à quimioterapia)

Opções primárias

» pertuzumabe

Contínua

--E--

» [trastuzumabe](#)

--E--

» [docetaxel](#)

-ou-

» [paclitaxel](#)

ou

» [trastuzumabe](#)

» Para mulheres capazes de tolerar quimioterapia, o bloqueio duplo do HER2 usando trastuzumabe e pertuzumabe em combinação com um taxano (docetaxel ou paclitaxel) é um tratamento de primeira linha.^{[28] [46] [132]} As pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou uma fração de ejeção ventricular baixa podem precisar de mais considerações antes de iniciarem a terapia com bloqueio de HER2.

» O pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e docetaxel, quando usado como tratamento de primeira linha para o CMM positivo para HER2.^{[133] [134] [135]}

» Pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel podem ser prescritos independentemente do status do receptor hormonal.^[132]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.^[136]

» Está disponível uma formulação de dose fixa de pertuzumabe associado a trastuzumabe para injeção subcutânea, que pode oferecer uma dosagem mais prática para os pacientes.^[137]

» O trastuzumabe como agente único pode ser considerado para mulheres que não toleram quimioterapia ou com capacidade funcional desfavorável.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Contínua

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. trastuzumabe deruxtecan

Opções primárias

Contínua

» trastuzumabe deruxtecan

» Trastuzumabe-deruxtecano (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com um inibidor da topoisomerase I) é o tratamento de segunda linha preferido após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[132\]](#)

» O trastuzumabe deruxtecana melhora significativamente a sobrevida livre de progressão em comparação com trastuzumabe-entansina (um conjugado anticorpo-medicamento que combina trastuzumabe com o agente inibidor de microtúbulos, DM1) em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam anteriormente trastuzumabe associado a um taxano.[\[139\]](#) [\[140\]](#) Um monitoramento rigoroso para a toxicidade pulmonar é necessário com o uso de trastuzumabe deruxtecana.[\[141\]](#)

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[\[169\]](#) [\[170\]](#) [\[171\]](#)

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[\[172\]](#) Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de

Contínua

denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. **tucatinibe + trastuzumabe + capecitabina (para pacientes com metástases cerebrais ativas)**

Opções primárias

» tucatinibe
-e-
» trastuzumabe
-e-
» capecitabina

» Tucatinibe (um inibidor de tirosina quinase direcionado ao HER2) associado a trastuzumabe e capecitabina é a opção de segunda linha se as pacientes apresentarem metástases cerebrais ativas após a progressão com terapia de primeira linha baseada em trastuzumabe.^{[28] [46] [142]}

» O tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina melhora a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e capecitabina em pacientes com CMM positivo para HER2 tratado previamente, inclusive aqueles com metástases cerebrais.^{[143] [144]}

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

Continua

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

Continua

3a. tratamento individualizado

- » A sequência ideal para o tratamento de terceira linha e acima não está clara; portanto, as decisões relativas ao tratamento devem ser individualizadas (por exemplo, com base em tratamentos prévios, comorbidades do paciente, carga da doença, perfil de toxicidade do tratamento).[28] [46] [132]
- » Os seguintes tratamentos podem ser considerados após uma progressão adicional (ou seja, terceira linha e além), se não usados previamente: trastuzumabe deruxtecana; tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina; trastuzumabe-entansina; lapatinibe associado a capecitabina; margetuximabe associado a quimioterapia; neratinibe associado a capecitabina; trastuzumabe associado a quimioterapia (exceto antraciclinas); trastuzumabe associado a lapatinibe; monoterapia com trastuzumabe; ou outros agentes direcionados (dependendo da situação dos biomarcadores).[28] [46] [132]
- » Trastuzumabe-deruxtecana ou tucatinibe associado a trastuzumabe e capecitabina (caso os pacientes apresentem metástase cerebral ativa) pode ser usado como tratamento de terceira linha, se não tiver sido usado como tratamento de segunda linha.
- » O trastuzumabe-entansina pode ser considerado após o tratamento de segunda linha com trastuzumabe deruxtecana, ou se o trastuzumabe deruxtecana for inadequado.[28] [139][140]
- » Lapatinibe (um inibidor de tirosina quinase de HER2) associado a capecitabina está aprovado para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[145]
- » Margetuximabe (um anticorpo monoclonal anti-HER2) associado a quimioterapia está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam dois ou mais tratamentos direcionados a HER2, dos quais pelo menos um foi em contexto metastático.[146] Margetuximabe não está aprovado na Europa.
- » Neratinibe (um inibidor de tirosina quinase pan-HER irreversível) associado a capecitabina está aprovado nos EUA para uso em pacientes com CMM positivo para HER2 que receberam

Contínua

dois ou mais tratamentos prévios direcionados a HER2 em contexto metastático.[147] Neratinibe não está aprovado para essa indicação na Europa.

» O trastuzumabe pode ser continuado além da progressão, geralmente em combinação com diferentes esquemas de quimioterapia (por exemplo, uso de trastuzumabe associado a vinorelbina após a progressão com trastuzumabe associado a um taxano).[148] [149] O trastuzumabe é efetivo com antraciclina ou taxanos, melhorando a taxa de resposta e a sobrevida global em comparação com a quimioterapia isolada.[150] [151] No entanto, a combinação de antraciclina com trastuzumabe não é recomendada, pois leva a uma maior toxicidade cardíaca.

» Trastuzumabe associado a lapatinibe é uma opção livre de quimioterapia que pode ser considerada para pacientes que não podem ser submetidos à quimioterapia.[152] [153]

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126][127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta ≥ 10 mutações/megabase)

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

Contínua

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

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

Contínua

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

PD-L1 negativo, triplo negativo (receptor de hormônio negativo, HER2 negativo), sem crise visceral

- sem mutação da linha germinativa de BRCA

1a. quimioterapia

Opções primárias

» doxorrubicina

ou

» epirrubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

» doxorrubicina lipossomal

ou

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

» O tratamento de primeira linha para pacientes com CMM triplo negativo, negativo para PD-L1, sem mutações da linha germinativa de BRCA é a quimioterapia.[28] [46] [95]

» A quimioterapia pode ser usada neste estágio ou em qualquer estágio do tratamento se houver crise visceral em decorrência de doença metastática ou agravamento da carga tumoral.

» Recomenda-se quimioterapia com agente único sequencial. A quimioterapia combinada pode ser considerada em certas circunstâncias (por exemplo, doença com risco de vida, crise visceral, rápida progressão clínica ou necessidade de rápido controle dos sintomas e/ou da doença).[95]

» A escolha do agente quimioterápico é ditada principalmente pela resposta prévia, pelo perfil de toxicidade dos medicamentos (por exemplo,

Continua

evitar o paclitaxel, com sua neurotoxicidade conhecida, em pacientes com neuropatia preexistente), pela tolerabilidade da paciente e pela carga tumoral. Ao longo do tempo, a maioria das pacientes terá recebido diversos agentes, e isso deverá ser considerado na escolha de um agente.

» As antraciclinas (por exemplo, doxorrubicina, epirrubicina) e os taxanos (por exemplo, docetaxel, paclitaxel) têm a maior atividade de agente único e são os agentes de escolha, desde que a paciente não tenha sido previamente tratada com esses agentes.^[164]

» Outras formulações desses agentes (por exemplo, doxorrubicina lipossomal peguilada e paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina [nab-paclitaxel]) são amplamente utilizadas como monoterapias para o CMM devido ao seu melhor perfil de toxicidade.^[166]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de

Contínua

denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. quimioterapia ou sacituzumabe govitecano

Opções primárias

» doxorrubicina

ou

» epirubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

» doxorrubicina lipossomal

ou

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

ou

Continua

» [sacituzumabe govitecano](#)

Opções secundárias

» [capecitabina](#)

ou

» [gencitabina](#)

ou

» [vinorelbina](#)

ou

» [eribulina](#)

ou

» [ixabepilona](#)

ou

» [ciclofosfamida](#)

» Pacientes com CMM triplo negativo que apresentam evolução após o tratamento de primeira linha com quimioterapia podem ser considerados para o tratamento de segunda linha com um esquema diferente de quimioterapia ou sacituzumabe govitecano (um conjugado anticorpo-medicamento que combina um anticorpo direcionado a Trop-2 com um inibidor da topoisomerase).^[163]

» Os seguintes esquemas de quimioterapia com agente único podem ser utilizados a depender de fatores da paciente e do tratamento prévio (e conforme indicados): doxorrubicina ou epirubicina (antraciclinas); docetaxel ou paclitaxel (taxanos); doxorrubicina lipossomal peguilada; paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina; capecitabina ou gencitabina (antimetabólitos); vinorelbina ou eribulina (inibidores de microtúbulos); ixabepilona (um análogo da epotilona B); ciclofosfamida (um agente alquilante).^{[28][46] [95]}

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

Contínua

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. quimioterapia ou terapias direcionadas

Opções primárias

Contínua	
	» doxorrubicina
ou	
	» epirrubicina
ou	
	» docetaxel
ou	
	» paclitaxel
ou	
	» doxorrubicina lipossomal
ou	
	» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina
ou	
	» entrectinibe
ou	
	» larotrectinibe
ou	
	» Repotrectinibe
ou	
	» pembrolizumabe
ou	
	» dostarlimabe
ou	
	» selpercatinibe
Opções secundárias	
	» capecitabina
ou	

Contínua

» gencitabina

ou

» vinorelbina

ou

» eribulina

ou

» ixabepilona

ou

» ciclofosfamida

» As pacientes com CMM triplo-negativo que evoluírem após o tratamento de segunda linha podem ser consideradas para tratamento com quimioterapia (ou seja, um esquema diferente daqueles já utilizados) ou agentes direcionados (dependendo da situação dos biomarcadores) para o tratamento de terceira linha e além.[\[28\]](#) [\[46\]](#)

» Agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos alternativos satisfatórios.[\[28\]](#) [\[46\]](#) [\[58\]](#)

» Esses agentes incluem:[\[46\]](#) [\[120\]](#) [\[121\]](#) [\[122\]](#) [\[123\]](#) [\[124\]](#) [\[125\]](#) [\[126\]](#)[\[127\]](#)

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta ≥ 10 mutações/megabase)

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

Continua

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para as metástases ósseas e a destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a

Contínua

■ com mutação da linha germinativa de BRCA

1a.

sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

Inibidor de PARP ou quimioterapia (agente derivado da platina)

Opções primárias

» [olaparibe](#)

ou

» [talazoparibe](#)

ou

» [carboplatina](#)

» O tratamento de primeira linha para pacientes com CMM triplo negativo, negativo para PD-L1, com mutações da linha germinativa de BRCA, é um inibidor da poli (adenosina difosfato [ADP]-ribose) polimerase (PARP) ou quimioterapia (agente derivado da platina).

» Os inibidores de PARP olaparibe e talazoparibe melhoram significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com a quimioterapia (capecitabina, vinorelbina, eribulina ou gencitabina) em pacientes com CMM negativo para HER2 e mutações das linhas germinativas de BRCA, particularmente entre pacientes com doença triplo negativa.[115] [116] Não foi demonstrada melhora significativa na sobrevida global.[155] [156]

» O agente derivado da platina carboplatina melhora consideravelmente a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão, em comparação com o docetaxel, em pacientes com CMM triplo negativo e mutações nas linhas germinativas em BRCA.[157]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe;

Contínua

radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. quimioterapia ou sacituzumabe govitecano

Opções primárias

» doxorrubicina

ou

Contínua

» epirrubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

» doxorrubicina lipossomal

ou

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

ou

» sacituzumabe govitecano

Opções secundárias

» capecitabina

ou

» gencitabina

ou

» vinorelbina

ou

» eribulina

ou

» ixabepilona

ou

» ciclofosfamida

» Pacientes com CMM triplo negativo que apresentam evolução após o tratamento de primeira linha podem ser considerados para o tratamento de segunda linha com quimioterapia ou sacituzumabe govitecano (um conjugado

Continua

anticorpo-medicamento que combina um anticorpo direcionado a Trop-2 com um inibidor da topoisomerase).[163]

» Caso a quimioterapia tenha sido usada como tratamento de primeira linha, pode-se considerar um esquema diferente de quimioterapia para o tratamento de segunda linha e posteriores.

» Os seguintes esquemas de quimioterapia com agente único podem ser utilizados a depender de fatores da paciente e do tratamento prévio (e conforme indicados): doxorrubicina ou epirubicina (antraciclinas); docetaxel ou paclitaxel (taxanos); doxorrubicina lipossomal peguilada; paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina; capecitabina ou gencitabina (antimetabólitos); vinorelbina ou eribulina (inibidores de microtúbulos); ixabepilona (um análogo da epotilona B); ciclofosfamida (um agente alquilante).[28][46] [95]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de

Contínua

denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. quimioterapia ou terapias direcionadas

Opções primárias

» doxorubicina

ou

» epirubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

» doxorubicina lipossomal

ou

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

ou

» entrectinibe

Continua

ou

» [larotrectinibe](#)

ou

» [Repotrectinibe](#)

ou

» [pembrolizumabe](#)

ou

» [dostarlimabe](#)

ou

» [selpercatinibe](#)

Opções secundárias

» [capecitabina](#)

ou

» [gencitabina](#)

ou

» [vinorelbina](#)

ou

» [eribulina](#)

ou

» [ixabepilona](#)

ou

» [ciclofosfamida](#)

» As pacientes com CMM triplo-negativo que evoluírem após o tratamento de segunda linha podem ser consideradas para tratamento com quimioterapia (ou seja, um esquema diferente daqueles já utilizados) ou agentes direcionados (dependendo da situação dos biomarcadores) para o tratamento de terceira linha e além.^[28]
^[46]

Continua

» Agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos alternativos satisfatórios.^{[28] [46] [58]}

» Esses agentes incluem:^{[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127]}

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta ≥ 10 mutações/megabase)

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

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

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para as metástases ósseas e a destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com

Contínua

desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

PD-L1 positiva, triplo negativo (receptor de hormônio negativo, HER2 negativo), sem crise visceral

1a. pembrolizumabe + quimioterapia

Opções primárias

» Atezolizumabe

-e-

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

ou

» pembrolizumabe

--E--

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

-ou-

» paclitaxel

ou

Contínua

» pembrolizumabe

-e-

» carboplatina

-e-

» gencitabina

» O atezolizumabe associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina [nab-paclitaxel] está aprovado na UE e em outros países (exceto nos EUA; a aprovação acelerada foi suspensa para essa indicação em 2021) para o tratamento de primeira linha em adultos com CMM triplo negativo, positivo para PD-L1, localmente avançado ou metastático, irressecável, cujos tumores têm expressão de PD-L1 $\geq 1\%$ e que não receberam quimioterapia prévia para doença metastática.

» Em um estudo de fase 3 em pacientes com CMM triplo negativo não tratado, o atezolizumabe associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão, em comparação com placebo associado a nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina, em pacientes positivos para PD-L1.[158]

» Atezolizumabe associado a paclitaxel (a formulação não ligada a proteínas) não está aprovado para uso em casos de câncer de mama.[159] [160] [161] Em um estudo de fase 3, o atezolizumabe associado a paclitaxel não melhorou a sobrevida livre de progressão, comparado com placebo associado a paclitaxel em pacientes positivas para PD-L1.[159] Nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina não pode ser substituída por paclitaxel.[160] [161]

» Pembrolizumabe (inibidor de checkpoint imunológico direcionado a PD-1) associado a quimioterapia está aprovado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de mama triplo negativo, localmente recorrente, inoperável ou metastático, que são positivos para PD-L1 (score positivo combinado [EPC] ≥ 10), conforme determinado por um teste diagnóstico complementar.

» O pembrolizumabe associado a quimioterapia (paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina [nab-paclitaxel], paclitaxel ou gencitabina associado a carboplatina) melhora a sobrevida livre de progressão em comparação com placebo e quimioterapia.[162]

Contínua

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

Contínua

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. **quimioterapia ou sacituzumabe govitecano**

Opções primárias

» [doxorrubicina](#)

ou

» [epirrubicina](#)

ou

» [docetaxel](#)

ou

» [paclitaxel](#)

ou

» [doxorrubicina lipossomal](#)

ou

» [nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina](#)

ou

» [sacituzumabe govitecano](#)

Opções secundárias

» [capecitabina](#)

ou

» [gencitabina](#)

ou

» [vinorelbina](#)

ou

» [eribulina](#)

ou

» [ixabepilona](#)

Continua

ou

» ciclofosfamida

» Pacientes com CMM triplo negativo que apresentam evolução após o tratamento de primeira linha podem ser considerados para o tratamento de segunda linha com quimioterapia ou sacituzumabe govitecano (um conjugado anticorpo-medicamento que combina um anticorpo direcionado a Trop-2 com um inibidor da topoisomerase).[163]

» Os seguintes esquemas de quimioterapia com agente único podem ser utilizados a depender de fatores da paciente e do tratamento prévio (e conforme indicados): doxorrubicina ou epirubicina (antraciclinas); docetaxel ou paclitaxel (taxanos); doxorrubicina lipossomal peguilada; paclitaxel ligado a nanopartículas de albumina; capecitabina ou gencitabina (antimetabólitos); vinorelbina ou eribulina (inibidores de microtúbulos); ixabepilona (um análogo da epotilona B); ciclofosfamida (um agente alquilante).[28][46] [95]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem considerar o risco de hipocalcemia com o

Contínua

denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

3a. quimioterapia ou terapias direcionadas

Opções primárias

» doxorrubicina

ou

» epirubicina

ou

» docetaxel

ou

» paclitaxel

ou

» doxorrubicina lipossomal

ou

» nanopartícula de paclitaxel ligada à albumina

Contínua

ou

» entrectinibe

ou

» larotrectinibe

ou

» Repotrectinibe

ou

» pembrolizumabe

ou

» dostarlimabe

ou

» selpercatinibe

Opções secundárias

» capecitabina

ou

» gencitabina

ou

» vinorelbina

ou

» eribulina

ou

» ixabepilona

ou

» ciclofosfamida

» Pacientes com CMM triplo-negativo que progridem após o tratamento de segunda linha podem ser consideradas para tratamento com quimioterapia (isto é, um esquema diferente daqueles já utilizados) ou agentes direcionados

Contínua

(a depender da situação dos biomarcadores) para tratamento de terceira linha e além.[28] [46]

» Agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos alternativos satisfatórios.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126][127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta [≥ 10 mutações/megabase])

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois

Contínua

estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

positivo ou negativo para receptor hormonal, negativo para HER2, com crise visceral

1a. quimioterapia

» A quimioterapia é a base da terapia em órgãos-alvo/crises viscerais, onde o objetivo da terapia é alcançar o rápido controle da doença e a palição dos sintomas.

» Se tolerada, a quimioterapia combinada é preferível, pois oferece melhores taxas de resposta nestes cenários.

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

associado a cuidados de suporte

Contínua

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. terapias específicas

Contínua

Opções primárias

» entrectinibe

ou

» larotrectinibe

ou

» Repotrectinibe

ou

» pembrolizumabe

ou

» dostarlimabe

ou

» selpercatinibe

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.[28] [46] [58]

» Esses agentes incluem:[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127]

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta ≥ 10 mutações/megabase)

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

Continua

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.^{[169] [170] [171]}

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

Contínua

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

positivo ou negativo para receptor hormonal, positivo para HER2, com crise visceral

1a. pertuzumabe + trastuzumabe + um taxano

Opções primárias

» pertuzumabe

--E--

» trastuzumabe

--E--

» docetaxel

-ou-

» paclitaxel

» O pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel melhora significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global, em comparação com placebo associado a trastuzumabe e docetaxel, quando usado como tratamento de primeira linha para o CMM positivo para HER2.[133] [134] [135]

» Pertuzumabe associado a trastuzumabe e docetaxel podem ser prescritos independentemente do status do receptor hormonal.[132]

» O uso de pertuzumabe está associado a uma incidência significativa de erupção cutânea e diarreia.[136]

» Está disponível uma formulação de dose fixa de pertuzumabe associado a trastuzumabe para injeção subcutânea, que pode oferecer uma dosagem mais prática para os pacientes.[137]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea (por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

Contínua

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).^[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.^[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.^[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

2a. terapias específicas

Opções primárias

» [entrectinibe](#)

ou

» [larotrectinibe](#)

ou

Contínua

» Repotrectinibe

ou

» pembrolizumabe

ou

» dostarlimabe

ou

» selpercatinibe

» Outros agentes direcionados podem ser considerados para as pacientes com CMM com certos biomarcadores (independentemente do status para receptor hormonal e HER2) que tiverem progredido após o tratamento e/ou não tiverem tratamentos satisfatórios alternativos.^{[28] [46] [58]}

» Esses agentes incluem:^{[46] [120] [121] [122] [123] [124] [125] [126] [127]}

» entrectinibe, larotrectinibe ou repotrectinibe (inibidores do receptor de tirosina quinase) para pacientes com tumores positivos para fusão em NTRK

» pembrolizumabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores com deficiência no reparo de erro de pareamento/instabilidade de microssatélite alta (dMMR/IMS-A) ou alta carga mutacional tumoral (TMB-alta ≥ 10 mutações/megabase)

» dostarlimabe (um inibidor do checkpoint imunológico direcionado ao PD-1) para as pacientes com tumores dMMR

» selpercatinibe (um inibidor da quinase RET) para as pacientes com tumores positivos para fusão em RET.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

associado a cuidados de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os cuidados de suporte incluem: terapia para metástases ósseas e destruição óssea

Contínua

(por exemplo, bifosfonato ou denosumabe; radioterapia paliativa); e suporte de equipe multidisciplinar com controle dos sintomas.[169] [170] [171]

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA está investigando o risco de hipocalcemia grave em pacientes em diálise que recebem o denosumabe (Prolia® 60 mg/mL aprovado para o tratamento para aumentar a massa muscular em mulheres com alto risco de fratura que recebem terapia com inibidor da aromatase adjuvante para câncer de mama).[172] Resultados provisórios de dois estudos de segurança do denosumabe sugerem um aumento no risco de hipocalcemia em pacientes com doença renal avançada, com desfechos graves (hospitalização e morte) nos pacientes em diálise. Enquanto a investigação continua, os profissionais da saúde devem: considerar o risco de hipocalcemia com o denosumabe nos pacientes em diálise; fornecer a suplementação adequada de cálcio e vitamina D e o monitoramento frequente do cálcio no sangue; e relatar efeitos adversos. A FDA não emitiu um alerta em relação à marca de denosumabe aprovada especificamente para a prevenção de eventos adversos relacionados ao esqueleto nas neoplasias malignas (Xgeva® 120 mg/1.7 mL).

» A cirurgia paliativa da mama é considerada principalmente em pacientes cuja expectativa de vida é medida em meses ou anos (não em dias ou semanas) e se houver probabilidade de melhora dos sintomas e da qualidade de vida. Geralmente, é realizada em pacientes com doença limitada em que a cirurgia tornará a paciente clinicamente livre da doença ou naquelas em que a doença localizada é de difícil manejo tanto pela paciente quanto pelo médico.[173] Demonstrou-se que a cirurgia de mama em pacientes com CMM "de novo" melhora a progressão locorregional, mas não a sobrevida global ou a qualidade de vida.[174] A cirurgia de mama no CMM deve ser considerada caso a caso.

» A inclusão em ensaios clínicos deve ser fortemente considerada em qualquer estágio durante o tratamento.

Novidades

Entinostat

O entinostat é um inibidor da histona desacetilase investigacional que recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA como uma terapia inovadora para o tratamento de câncer de mama localmente recorrente ou metastático, positivo para o receptor estrogênico quando associado ao exemestano em mulheres menopausadas cuja doença evoluiu após terapia com o inibidor da aromatase não esteroideal.^[175] O entinostat continua a ser avaliado em ensaios clínicos de fase 3.^{[176] [177]}

Discussões com os pacientes

As pacientes devem relatar qualquer alteração nos sintomas ao médico, estejam ou não em tratamento ativo. As pacientes devem ser ativamente envolvidas nas decisões de tratamento, e a qualidade de vida deve ser fundamental nessas decisões.

Os pacientes podem se beneficiar de recursos online: [Breast Cancer Now] (<https://breastcancer.org>) [ACS: nutrition for people with cancer] (<https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/coping/nutrition.html>) [ACS: physical activity and the person with cancer] (<https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/be-healthy-after-treatment/physical-activity-and-the-cancer-patient.html>)

Monitoramento

Monitoramento

O monitoramento durante o tratamento é importante tanto para determinar a eficácia do tratamento quanto para detectar os efeitos adversos. O processo de monitoramento deve considerar as preferências da paciente por meio de uma decisão compartilhada.

O monitoramento inclui estudos de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, raios-x, tomografia por emissão de pósitrons, marcadores sanguíneos, hemograma completo, contagem plaquetária e perfil hepático, dependendo do sítio da doença.^[46] A avaliação do número de células tumorais em circulação antes e após o tratamento também é realizada em alguns centros para avaliar a resposta ao tratamento.^[186]

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

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
toxicidade hematológica associada à quimioterapia	curto prazo	alta
Comumente associada aos esquemas quimioterápicos.		
cardiotoxicidade associada às antraciclinas de alta dose	longo prazo	alta
Mais provável com doses maiores de antraciclinas. A avaliação da função ventricular deve ser realizada se uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina) ou o trastuzumabe estiverem sendo considerados como tratamentos.[52][53] A combinação de uma antraciclina com trastuzumabe não é recomendada, pois pode levar a maior toxicidade cardíaca. É importante ter cuidado com a dosagem e seleção da paciente.		
fadiga relacionada ao câncer	longo prazo	alta
Um efeito adverso comum reconhecido do câncer e do seu tratamento.		
cardiotoxicidade associada a trastuzumabe com antraciclinas	longo prazo	Médias
O trastuzumabe está associado a um baixo risco de cardiotoxicidade quando usado isoladamente, mas o risco aumenta em combinação com as antraciclinas. A avaliação da função ventricular deve ser realizada se uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina) ou o trastuzumabe estiverem sendo considerados como tratamentos.[52][53] A combinação de uma antraciclina com trastuzumabe não é recomendada, pois pode levar a maior toxicidade cardíaca. É importante ter cuidado com a dosagem e seleção da paciente.		
osteoporose associada à terapia com inibidor de aromatase	longo prazo	Médias
As pessoas que tomam inibidores da aromatase que têm osteoporose requerem cálcio, vitamina D e terapia com bifosfonatos. Os bisfosfonatos também são frequentemente prescritos para pessoas com osteopenia que estão recebendo inibidores da aromatase. A vitamina D e o cálcio são administrados a pessoas na terapia com inibidor da aromatase que não têm osteoporose.		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
dor nos ossos; fratura	variável	alta
Os ossos são o local mais comum das metástases do câncer de mama, as quais se desenvolverão em aproximadamente 70% das pacientes com câncer de mama metastático (CMM).[185] As pacientes com metástases ósseas podem ter dor e/ou fraturas patológicas. A radioterapia paliativa pode aliviar a dor das metástases ósseas. Existem 2 radioisótopos para ossos, estrôncio e samário, que podem ser aplicados por via intravenosa para aliviar a dor de uma doença óssea difusa. Os bifosfonatos pamidronato dissódico e ácido zoledrônico, quando administrados a pacientes com metástases ósseas, reduzem a probabilidade de hipercalemia e a necessidade de radiação paliativa.		
derrame pleural	variável	Médias
Derrames pleurais são uma das causas mais comuns de dispneia.[47] Também podem ser um sinal de metástases no pulmão. Os derrames pleurais podem ser aliviados por dreno torácico com pleurodese, geralmente usando talco para criar uma resposta inflamatória que oblitera o espaço pleural.		
perda de peso	variável	Médias
Um sinal de doença generalizada. Comumente relacionada à diminuição do apetite.		
dor neurológica ou fraqueza, cefaleia, convulsões	variável	Médias
Possíveis metástases no cérebro ou no sistema nervoso periférico. A cirurgia e a radioterapia pós-operatória podem ser opções para as pacientes com prognóstico favorável e uma ou poucas (2-4) metástases cerebrais.[142] As pacientes com doença sistêmica progressiva no momento do diagnóstico de metástase cerebral devem receber terapia direcionada para HER2. O tucatinibe (um inibidor de tirosina quinase) associado a trastuzumabe e capecitabina pode ser considerado nas pacientes cuja doença tiver evoluído com ≥ 1 terapia direcionada a HER2 para a doença metastática.[142]		
compressão da medula espinhal	variável	baixa
Pode ser em decorrência das metástases ósseas (coluna vertebral) ou metástases na medula espinhal. O tratamento das metástases vertebrais é amplamente paliativo. Historicamente, o tratamento consistiu de corticosteroides, cirurgia (laminectomia descompressiva /vertebrectomia) e radiação.		
sangramento retal e/ou obstrução intestinal	variável	baixa
Devido a metástases gastrointestinais.		

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
O manejo é cirúrgico.		

Prognóstico

Dados retrospectivos indicam que um CMM "de novo", status de pré-menopausa, status para receptor estrogênico (RE) positivo, doença HER2 positiva e menos sítios metastáticos estão significativamente associados à sobrevida em longo prazo (definida como ≥ 5 anos) ao CMM entre mulheres diagnosticadas com CMM.^{[178] [179]}

Uma coorte de pacientes relatou melhora da sobrevida global durante o período do estudo (2010 a 2018), com uma proporção considerável de pacientes vivas a 8 anos.^[179] Um estudo anterior, empregando métodos de cálculo retrospectivo, estimou um aumento na taxa de sobrevida relativa a 5 anos entre mulheres diagnosticadas com CMM "de novo" (a idades de 15-49 anos) de 18% entre 1992-1994 para 36% entre 2005-2012.^[180] A sobrevida melhorada nestes estudos coincide com avanços terapêuticos significativos para CMM positivo para HER2.

A mediana de sobrevida global das pacientes com CMM é de 2-3 anos.^{[181] [182] [183]}

Nos Reino Unido, a sobrevida em cinco anos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama em estágio 4 (2013-2017, acompanhadas até 2018) é estimada em 26%.^[184] Nos EUA, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para mulheres com CMM "de novo" é de 31% (dados de 2013 a 2019).^[19]

Diretrizes diagnósticas

Reino Unido

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Suspected cancer: recognition and referral (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Breast screening: programme overview (<https://www.gov.uk/guidance/breast-screening-programme-overview>)

Publicado por: Public Health England

Última publicação: 2023

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Pathology reporting of breast disease (<https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>)

Publicado por: Royal College of Pathologists

Última publicação: 2016

Europa

ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer (<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2021

EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases (<https://www.ean.org/research/ean-guidelines/guideline-reference-center>)

Publicado por: European Federation of Neurological Societies

Última publicação: 2006

Internacional

HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer (<https://siog.org/educational-resources/siog-guidelines-2>)

Publicado por: International Society of Geriatric Oncology

Última publicação: 2019

Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations (<https://siog.org/educational-resources/siog-guidelines-2>)

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

Última publicação: 2012

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, pancreatic, and prostate (https://www.nccn.org/guidelines/category_2)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Practice-Parameters-and-Technical-Standards>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2023

Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists

Última publicação: 2023

ACR appropriateness criteria: female breast cancer screening (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2023

Breast cancer screening for women at higher-than-average risk: updated recommendations from the ACR (<https://www.acr.org/Practice-Management-Quality-Informatics/Practice-Toolkit/Patient-Resources/Mammography-Saves-Lives>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2023

Testing for ESR1 mutations to guide therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2023

ACR appropriateness criteria: palpable breast masses (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2022

ACR appropriateness criteria: imaging after breast surgery (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2022

América do Norte

Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update (<https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2022

Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists

Última publicação: 2020

Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the ACR Commission on Breast Imaging (<https://www.acr.org/Practice-Management-Quality-Informatics/Practice-Toolkit/Patient-Resources/Mammography-Saves-Lives>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2017

Screening for breast cancer (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics>)

Publicado por: US Preventive Services Task Force

Última publicação: 2016

Diretrizes de tratamento

Reino Unido

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg81>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação: 2025

Europa

ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer (<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2021

Bone health in cancer (<https://www.esmo.org/guidelines/supportive-and-palliative-care>)

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação: 2020

SEOM clinical guidelines in metastatic breast cancer 2015 (<https://link.springer.com/journal/12094/17/12>)

Publicado por: Sociedad Española de Oncología Médica

Última publicação: 2015

Internacional

Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations (<https://siog.org/educational-resources/siog-guidelines-2>)

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

Última publicação: 2012

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação: 2024

Chemotherapy and targeted therapy for endocrine-pretreated or hormone receptor-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2023

Treatment for brain metastases (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/Neurooncology>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; Society for NeuroOncology; American Society for Radiation Oncology

Última publicação: 2022

Nutrition and physical activity guideline for cancer survivors (<https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-survivorship-guidelines/nupa-guidelines-for-cancer-survivors.html>)

Publicado por: American Cancer Society

Última publicação: 2022

Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2022

Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2022

Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO guideline update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2022

Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2022

Chemotherapy and targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline rapid recommendation update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2022

América do Norte

Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2021

Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2021

Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer (<https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines/breast>)

Publicado por: Society for Immunotherapy of Cancer

Última publicação: 2021

ACR appropriateness criteria: plexopathy (<https://www.acr.org/Clinical-Resources/ACR-Appropriateness-Criteria>)

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação: 2021

Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; Cancer Care Ontario

Última publicação: 2017

Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer (<https://old-prod.asco.org/practice-patients/guidelines>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2016

Breast cancer follow-up and management after primary treatment (<https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>)

Publicado por: American Society of Clinical Oncology

Última publicação: 2013

Recursos online

1. [ECOG Performance Status Scale \(https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status\)](https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status)
(external link)
2. [Breast Cancer Now \(https://breastcancernow.org\)](https://breastcancernow.org) (external link)
3. [ACS: nutrition for people with cancer \(https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/coping/nutrition.html\)](https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/coping/nutrition.html) (external link)
4. [ACS: physical activity and the person with cancer \(https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/be-healthy-after-treatment/physical-activity-and-the-cancer-patient.html\)](https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/be-healthy-after-treatment/physical-activity-and-the-cancer-patient.html)
(external link)

Principais artigos

- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-95. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34678411?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34678411?tool=bestpractice.bmj.com)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- Rugo HS, Rumble B, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):3069-103. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.67.1487\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.67.1487) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217461?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217461?tool=bestpractice.bmj.com)
- Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2612-35. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00519\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00519) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640077?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640077?tool=bestpractice.bmj.com)
- Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 10;35(35):3978-86. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.4614?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.4614?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035643?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035643?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

- Edge SB, Byrd DR, Brookland RK, et al (eds). *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
- Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, et al. Stage IV breast cancer: clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis: the GOCS (Grupo Oncológico Cooperativo del Sur) experience. *Am J Clin Oncol*. 1988 Dec;11(6):618-22. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3055932?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3055932?tool=bestpractice.bmj.com)
- Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Apr;21(2):257-72. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512448?tool=bestpractice.bmj.com)
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. [Texto completo \(https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660\)](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338?tool=bestpractice.bmj.com)

5. Gallicchio L, Devasia TP, Tonorezos E, et al. Estimation of the number of individuals living with metastatic cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2022 Nov 14;114(11):1476-83. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9949565\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9949565) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35993614?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35993614?tool=bestpractice.bmj.com)
6. Gogate A, Wheeler SB, Reeder-Hayes KE, et al. Projecting the prevalence and costs of metastatic breast cancer from 2015 through 2030. *JNCI Cancer Spectr.* 2021 Jul 13;5(4):pkab063. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8364673\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8364673) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34409255?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34409255?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49. [Texto completo \(https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21820\)](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21820) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38230766?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38230766?tool=bestpractice.bmj.com)
8. National Cancer Institute. Cancer stat facts: female breast cancer [internet publication]. [Texto completo \(https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html\)](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html)
9. Santen RJ. Risk of breast cancer with progestins: critical assessment of current data. *Steroids.* 2003 Nov;68(10-13):953-64. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667988?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667988?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1291-9. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34481-3/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34481-3/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605744?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605744?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, et al. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017 Sep 2;16(1):94. [Texto completo \(https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0287-4\)](https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0287-4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865460?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28865460?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Gray J, Evans N, Taylor B, et al. State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. *Int J Occup Environ Health.* 2009 Jan-Mar;15(1):43-78. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267126?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267126?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer.* 2021 Jan;124(1):13-26. [Texto completo \(https://www.nature.com/articles/s41416-020-01161-4\)](https://www.nature.com/articles/s41416-020-01161-4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33239679?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33239679?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3271-7. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.9820?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.9820?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498394?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498394?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Wang R, Zhu Y, Liu X, et al. The clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer.* 2019 Nov 12;19(1):1091. [Texto](#)

- completo (<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-6311-z>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31718602?tool=bestpractice.bmj.com>)
16. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. Texto completo (<https://www.doi.org/10.3322/caac.21763>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525?tool=bestpractice.bmj.com>)
 17. Jin X, Mu P. Targeting breast cancer metastasis. *Breast Cancer (Auckl)*. 2015;9(suppl 1):23-34. Texto completo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559199>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380552?tool=bestpractice.bmj.com>)
 18. American Society of Clinical Oncology. Breast cancer - metastatic: statistics. Jan 2022 [internet publication]. Texto completo (<https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer-metastatic/statistics>)
 19. National Cancer Institute (US). Cancer stat facts: female breast cancer [internet publication]. Texto completo (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>)
 20. Eisen A, Irwin E. Review: breast cancer is associated with a family history of the disease in first degree relatives. *Evid Based Nurs*. 2002 Jul;5(3):89. Texto completo (<https://ebn.bmj.com/content/ebnurs/5/3/89.full.pdf>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123273?tool=bestpractice.bmj.com>)
 21. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med*. 2010 May;12(5):245-59. Texto completo ([https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)01544-6/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)01544-6/fulltext)) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216074?tool=bestpractice.bmj.com>)
 22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, pancreatic, and prostate [internet publication]. Texto completo (https://www.nccn.org/guidelines/category_2)
 23. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019 Aug 20;322(7):652-65. Texto completo (<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2748515>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31429903?tool=bestpractice.bmj.com>)
 24. Manahan ER, Kuerer HM, Sebastian M, et al. Consensus guidelines on genetic testing for hereditary breast cancer from the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3025-31. Texto completo (<https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-019-07549-8>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31342359?tool=bestpractice.bmj.com>)
 25. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Nov 2023 [internet publication]. Texto completo (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>)
 26. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, et al. Germline testing in patients with breast cancer: ASCO-Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol*. 2024 Feb 10;42(5):584-604. Texto

completo (<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02225>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38175972?tool=bestpractice.bmj.com>)

27. Pouptsis A, Swafe L, Patwardhan M, et al. Surgical and systemic treatment of hereditary breast cancer: a mini-review with a focus on BRCA1 and BRCA2 mutations. *Front Oncol*. 2020 Oct 20;10:553080. Texto completo (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.553080/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33194613?tool=bestpractice.bmj.com>)
28. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-95. Texto completo ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34678411?tool=bestpractice.bmj.com>)
29. Rosa Mendoza ES, Moreno E, Caguioa PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Apr;139(4):645-52. Texto completo (<https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-012-1367-z>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23283528?tool=bestpractice.bmj.com>)
30. Yao Y, Chu Y, Xu B, et al. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Biosci Rep*. 2019 Jun 28;39(6):BSR20190288. Texto completo (<https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/6/BSR20190288/219327/Risk-factors-for-distant-metastasis-of-patients>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31113872?tool=bestpractice.bmj.com>)
31. Amin MB, Edge S, Greene F, et al (eds). American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual. 8th ed (3rd printing). Chicago: Springer International Publishing; 2018.
32. Purushotham A, Shamil E, Cariati M, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer--a surprising inverse relationship. *Eur J Cancer*. 2014 Jul;50(10):1697-705. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768572?tool=bestpractice.bmj.com>)
33. Kuhn E, Gambini D, Despini L, et al. Updates on lymphovascular invasion in breast cancer. *Biomedicine*. 2023 Mar 21;11(3):968. Texto completo (<https://www.mdpi.com/2227-9059/11/3/968>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36979946?tool=bestpractice.bmj.com>)
34. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476-88. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33721561?tool=bestpractice.bmj.com>)
35. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-21. Texto completo (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804710>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860917?tool=bestpractice.bmj.com>)
36. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar

- 10;36(8):735-40. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.6586\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.6586) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Sheehan M, Heald B, Yanda C, et al. Investigating the link between Lynch syndrome and breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr;16(2):106-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138356\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7138356) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32285031?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32285031?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Kleiblova P, Stolarova L, Krizova K, et al. Identification of deleterious germline CHEK2 mutations and their association with breast and ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2019 Oct 1;145(7):1782-97. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32385\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32385) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050813?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31050813?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, et al. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):428-39. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913948\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913948) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33471991?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33471991?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Moslemi M, Moradi Y, Dehghanbanadaki H, et al. The association between ATM variants and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jan 5;21(1):27. [Texto completo \(https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07749-6\)](https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07749-6) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33402103?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33402103?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Carlson RW, Brown E, Burstein HJ, et al. NCCN task force report: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Mar;4(suppl 1):S1-26. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507275?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16507275?tool=bestpractice.bmj.com)
42. Smid M, Wang Y, Klijn JG, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol*. 2006;24:2261-2267. [Texto completo \(http://jco.ascopubs.org/content/24/15/2261.full\)](http://jco.ascopubs.org/content/24/15/2261.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636340?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636340?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Landemaine T, Jackson A, Bellahcène A, et al. A six-gene signature predicting breast cancer lung metastasis. *Cancer Res*. 2008 Aug 1;68(15):6092-9. [Texto completo \(https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/15/6092/540718/A-Six-Gene-Signature-Predicting-Breast-Cancer-Lung\)](https://aacrjournals.org/cancerres/article/68/15/6092/540718/A-Six-Gene-Signature-Predicting-Breast-Cancer-Lung) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676831?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676831?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Koster J, et al. A novel gene expression signature for bone metastasis in breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(2):249-59. [Texto completo \(https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-016-3741-z\)](https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-016-3741-z) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965286?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965286?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Brasó-Maristany F, Paré L, Chic N, et al. Gene expression profiles of breast cancer metastasis according to organ site. *Mol Oncol*. 2022 Jan;16(1):69-87. [Texto completo \(https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.13021\)](https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.13021) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34051058?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34051058?tool=bestpractice.bmj.com)
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer [internet publication]. [Texto completo \(https://www.nccn.org/guidelines/category_1\)](https://www.nccn.org/guidelines/category_1)

47. Irvin W Jr, Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(9):1203-14. [Texto completo \(https://academic.oup.com/oncolo/article/16/9/1203/6400839\)](https://academic.oup.com/oncolo/article/16/9/1203/6400839) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880861?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880861?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Al-Khalili R, Alzeer A, Nguyen GK, et al. Palpable lumps after mastectomy: radiologic-pathologic review of benign and malignant masses. *Radiographics*. 2021 Jul-Aug;41(4):967-89. [Texto completo \(https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2021200161?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2021200161?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33989071?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33989071?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Pesapane F, Downey K, Rotili A, et al. Imaging diagnosis of metastatic breast cancer. *Insights Imaging*. 2020 Jun 16;11(1):79. [Texto completo \(https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00885-4\)](https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00885-4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32548731?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32548731?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Gurkan G, Sarikaya I, Sarikaya A. Semiquantitative assessment of osteoblastic, osteolytic, and mixed lytic-sclerotic bone lesions on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy. *World J Nucl Med*. 2019 Apr-Jun;18(2):132-6. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476240\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476240) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31040743?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31040743?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Quattrocchi CC, Piciocchi S, Sammarra M, et al. Bone metastases in breast cancer: higher prevalence of osteosclerotic lesions. *Radiol Med (Torino)*. 2007 Oct;112(7):1049-59. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952675?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952675?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 10;35(8):893-911. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.5400\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.5400) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918725?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918725?tool=bestpractice.bmj.com)
53. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)37674-4/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)37674-4/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997448?tool=bestpractice.bmj.com)
54. Stone JR, Kanneganti R, Abbasi M, et al. Monitoring for chemotherapy-related cardiotoxicity in the form of left ventricular systolic dysfunction: a review of current recommendations. *JCO Oncol Pract*. 2021 May;17(5):228-36. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.20.00924?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.20.00924?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33689453?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33689453?tool=bestpractice.bmj.com)
55. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3867-72. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.22.02864\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.22.02864) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37284804?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37284804?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American

- Pathologists clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol. 2018 May 30;36(20):2105-22. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.77.8738?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.77.8738?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846122?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846122?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Hormone receptor status and HER2 expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. Clin Breast Cancer. 2015;15:307-312. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922284?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922284?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, et al. Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2022 Sep 20;40(27):3205-21. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01063\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01063) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35759724?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35759724?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Burstein HJ, DeMichele A, Somerfield MR, et al. Testing for ESR1 mutations to guide therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol. 2023 Jun 20;41(18):3423-25. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.23.00638\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.23.00638) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37196213?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37196213?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Cristo Santos J, Henriques Abreu M, Seoane Santos M, et al. Bone metastases detection in patients with breast cancer: does bone scintigraphy add information to PET/CT? Oncologist. 2023 Aug 3;28(8):e600-5. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10400135\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10400135) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37029988?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37029988?tool=bestpractice.bmj.com)
61. Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. Cancer. 1998 Jan 1;82(1):8-34. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819980101%2982%3A1%3C8%3A%3AAID-CNCR3%3E3.0.CO%3B2-W\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/%28SICI%291097-0142%2819980101%2982%3A1%3C8%3A%3AAID-CNCR3%3E3.0.CO%3B2-W) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428476?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428476?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Cufer T. Reducing the risk of late recurrence in hormone-responsive breast cancer. Ann Oncol. 2007 Sep;18 Suppl 8:viii18-25. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890210?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17890210?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. Lancet Neurol. 2006 Nov;5(11):937-48. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17052661?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17052661?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-49. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)42460-3/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42460-3/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979513?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979513?tool=bestpractice.bmj.com)
65. West HJ, Jin JO. JAMA Oncology Patient Page. Performance status in patients with cancer. JAMA Oncol. 2015 Oct;1(7):998. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335750?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335750?tool=bestpractice.bmj.com)

66. British Geriatrics Society. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and why it is done? February 2016. <http://www.bgs.org.uk/> (last accessed 17 May 2017). [Texto completo \(http://www.bgs.org.uk/cga-toolkit/cga-toolkit-category/what-is-cga/cga-what\)](http://www.bgs.org.uk/cga-toolkit/cga-toolkit-category/what-is-cga/cga-what)
67. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457-3465. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.34.7625\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.34.7625) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013;31:3877-3882. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.47.7430\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.47.7430) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062399?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062399?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1829-1834. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.35.7442\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2011.35.7442) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508806?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508806?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Feb;107(6):85-91. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832109\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832109) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204119?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204119?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Arpino G, Milano M, De Placido S. Features of aggressive breast cancer. *Breast.* 2015 Oct;24(5):594-600. [Texto completo \(https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(15\)00129-0/fulltext\)](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(15)00129-0/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26144637?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26144637?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Rugo HS, Rumble B, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):3069-103. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.67.1487\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.67.1487) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217461?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217461?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 10;39(35):3959-77. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34324367?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34324367?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524798?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524798?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-36. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607303\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1607303)

- [url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613?tool=bestpractice.bmj.com)) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613?tool=bestpractice.bmj.com>)
76. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1541-47. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)32105-2/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)32105-2/fulltext) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718092?tool=bestpractice.bmj.com>)
 77. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-46. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.6155?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.6155?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968163?tool=bestpractice.bmj.com>)
 78. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):942-50. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114663?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114663?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35263519?tool=bestpractice.bmj.com>)
 79. Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Cyclin-dependent kinase inhibitor-associated thromboembolism. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):141-42. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30543359?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30543359?tool=bestpractice.bmj.com)
 80. McAndrew NP, Finn RS. Clinical review on the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract*. 2022 May;18(5):319-27. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.21.00384\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.21.00384) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34637323?tool=bestpractice.bmj.com>)
 81. US Food & Drug Administration. FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer. 13 Sep 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer\)](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer)
 82. Martin JM, Handorf EA, Montero AJ, et al. Systemic therapies following progression on first-line CDK4/6-inhibitor treatment: analysis of real-world data. *Oncologist*. 2022 Jun 8;27(6):441-6. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9177121\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9177121) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35552450?tool=bestpractice.bmj.com>)
 83. Ashai N, Swain SM. Post-CDK 4/6 inhibitor therapy: current agents and novel targets. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 20;15(6):1855. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046856\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046856) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36980743?tool=bestpractice.bmj.com>)
 84. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):4004-13. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37207300?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37207300?tool=bestpractice.bmj.com)

85. Albanell J, Pérez-García JM, Gil-Gil M, et al. Palbociclib rechallenge for hormone receptor-positive/HER-negative advanced breast cancer: findings from the phase II BioPER trial. Clin Cancer Res. 2023 Jan 4;29(1):67-80. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9811162\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9811162) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36165912?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36165912?tool=bestpractice.bmj.com)
86. Mayer EL, Ren Y, Wagle N, et al. Palbociclib after CDK4/6i and endocrine therapy (PACE): a randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab for endocrine pre-treated ER+/HER2-metastatic breast cancer. Cancer Res. 2023;83 (supplement 5):GS3-06.
87. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454?tool=bestpractice.bmj.com)
88. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018 Aug 20;36(24):2465-72. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.78.9909?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.78.9909?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860922?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860922?tool=bestpractice.bmj.com)
89. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 6;382(6):514-24. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911149\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911149) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360?tool=bestpractice.bmj.com)
90. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):1015-24. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01553-2/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01553-2/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34102253?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34102253?tool=bestpractice.bmj.com)
91. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. Breast Cancer Res. 2023 Aug 31;25(1):103. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/s13058-023-01701-9\)](https://www.doi.org/10.1186/s13058-023-01701-9) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37653397?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37653397?tool=bestpractice.bmj.com)
92. Carlini P, Bria E, Giannarelli D, et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal metastatic breast carcinoma. Expert opinion on investigational drugs. Expert Opin Investig Drugs. 2007 Jul;16(7):1023-36. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594187?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594187?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Aug;123(1):9-24. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535542?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20535542?tool=bestpractice.bmj.com)
94. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD003370. [Texto completo](#)

(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003370.pub3/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307?tool=bestpractice.bmj.com>)

95. Moy B, Rumble RB, Come SE, et al. Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021 Dec 10;39(35):3938-58. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.21.01374\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.21.01374) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34324366?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34324366?tool=bestpractice.bmj.com)
96. Moy B, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 10;40(26):3088-90. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01533\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01533) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35926153?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35926153?tool=bestpractice.bmj.com)
97. Moy B, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for endocrine-pretreated or hormone receptor-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 20;41(6):1318-20. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02807\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02807) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36626701?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36626701?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, et al. Endocrine and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer-capivasertib-fulvestrant: ASCO rapid recommendation update. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 20;42(12):1450-3. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00248?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00248?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38478799?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38478799?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520-9. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109653\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109653) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876?tool=bestpractice.bmj.com)
100. Pritchard KI, Burris HA 3rd, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer*. 2013 Dec;13(6):421-32.e8. [Texto completo \(https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209\(13\)00185-7/fulltext\)](https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209(13)00185-7/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013 Oct 25;30(10):870-84. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898123\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898123) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787?tool=bestpractice.bmj.com)
102. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1505270#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1505270#t=article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030518?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030518?tool=bestpractice.bmj.com)

103. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):425-39. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947331?tool=bestpractice.bmj.com)
104. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Mar;73(3):220-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369092?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19369092?tool=bestpractice.bmj.com)
105. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2875-84. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.73.7585?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.73.7585?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-36. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810527?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810527?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345905?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345905?tool=bestpractice.bmj.com)
107. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020 Jan 1;6(1):116-24. [Texto completo \(https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2752266\)](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2752266) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959?tool=bestpractice.bmj.com)
108. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-40. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374?tool=bestpractice.bmj.com)
109. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):208-17. [Texto completo \(https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)43166-7/fulltext\)](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43166-7/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33246021?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33246021?tool=bestpractice.bmj.com)
110. Turner NC, Im SA, Saura C, et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1584-96. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39476340?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39476340?tool=bestpractice.bmj.com)
111. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 1;388(22):2058-70. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214131?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214131?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37256976?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37256976?tool=bestpractice.bmj.com)
112. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor

- receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-56. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.22.00338\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.22.00338) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35584336?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35584336?tool=bestpractice.bmj.com)
113. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(7):1399-411. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735887?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735887?tool=bestpractice.bmj.com)
114. Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic). BMJ Clin Evid. 2010 Sep 8;2010:0811. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217794\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217794) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418674?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418674?tool=bestpractice.bmj.com)
115. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2018 Aug 15;379(8):753-63. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802905?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802905?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579?tool=bestpractice.bmj.com)
116. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2017 Jun 4;377(6):523-33. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706450?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706450?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601?tool=bestpractice.bmj.com)
117. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203690\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203690) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35665782?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35665782?tool=bestpractice.bmj.com)
118. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023 Oct 21;402(10411):1423-33. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01245-X\)](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01245-X) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37633306?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37633306?tool=bestpractice.bmj.com)
119. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017 Sep 1;23(17):5218-24. [Texto completo \(https://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/17/5218.long\)](https://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/17/5218.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223?tool=bestpractice.bmj.com)
120. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-82. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461630\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461630) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007?tool=bestpractice.bmj.com)
121. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. Clin Cancer Res. 2022 Apr

- 1;28(7):1302-12. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365368\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365368) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35144967?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35144967?tool=bestpractice.bmj.com)
122. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857389\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857389) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156?tool=bestpractice.bmj.com)
123. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4481136) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255?tool=bestpractice.bmj.com)
124. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-65. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526?tool=bestpractice.bmj.com)
125. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor activity and safety of dostarlimab monotherapy in patients with mismatch repair deficient solid tumors: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Nov 1;6(11):e2341165. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10623195\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10623195) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37917058?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37917058?tool=bestpractice.bmj.com)
126. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of seliparitinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1261-73. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108661?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108661?tool=bestpractice.bmj.com)
127. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):118-31. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302299?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302299?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38197815?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38197815?tool=bestpractice.bmj.com)
128. Taylor CW, Green S, Dalton WS, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16(3):994-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508182?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508182?tool=bestpractice.bmj.com)
129. Boccardo F, Rubagotti A, Perotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol*. 1994 Apr;5(4):337-42. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075030?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8075030?tool=bestpractice.bmj.com)
130. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first-line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Jul;44(3):201-10. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266099?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266099?tool=bestpractice.bmj.com)

131. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group trial MA1. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Jul;44(3):211-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266100?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266100?tool=bestpractice.bmj.com)
132. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 10;40(23):2612-35. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00519\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00519) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640077?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640077?tool=bestpractice.bmj.com)
133. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113216\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113216) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875?tool=bestpractice.bmj.com)
134. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413513#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1413513#t=article) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693012?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693012?tool=bestpractice.bmj.com)
135. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):519-30. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171426?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171426?tool=bestpractice.bmj.com)
136. Drucker AM, Wu S, Dang CT, et al. Risk of rash with the anti-HER2 dimerization antibody pertuzumab: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Sep;135(2):347-54. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782294?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782294?tool=bestpractice.bmj.com)
137. Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):85-97. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33357420?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33357420?tool=bestpractice.bmj.com)
138. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAndEM study. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5529-37. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670?tool=bestpractice.bmj.com)
139. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1143-54. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35320644?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35320644?tool=bestpractice.bmj.com)
140. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jan 14;401(10371):105-17. [Texto completo](#)

([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36495879?tool=bestpractice.bmj.com>)

141. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610-21. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914510) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192?tool=bestpractice.bmj.com)
142. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, et al. Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2636-55. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00520\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00520) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640075?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35640075?tool=bestpractice.bmj.com)
143. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914609\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1914609) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825569?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825569?tool=bestpractice.bmj.com)
144. Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022 Dec 1;e225610. [Epub ahead of print]. [Texto completo \(https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2799133\)](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2799133) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36454580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36454580?tool=bestpractice.bmj.com)
145. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa064320\)](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa064320) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538?tool=bestpractice.bmj.com)
146. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021 Apr 1;7(4):573-84. [Texto completo \(https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2775599\)](https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2775599) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33480963?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33480963?tool=bestpractice.bmj.com)
147. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3138-49. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00147\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00147) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678716?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678716?tool=bestpractice.bmj.com)
148. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):1999-2006. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2008.19.6618?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2008.19.6618?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619?tool=bestpractice.bmj.com)

149. Gori S, Montemurro F, Spazzapan S, et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2012 Jun;23(6):1436-41. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)38710-1/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)38710-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039084?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039084?tool=bestpractice.bmj.com)
150. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 12;(6):CD006242. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006242.pub2/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006242.pub2/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919460?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919460?tool=bestpractice.bmj.com)
151. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996 Mar;14(3):737-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622019?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622019?tool=bestpractice.bmj.com)
152. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1124-30. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.4437\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.4437) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187?tool=bestpractice.bmj.com)
153. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585-92. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.35.6725\)](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.35.6725) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807?tool=bestpractice.bmj.com)
154. Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *J Immunother Cancer.* 2021 Aug;9(8):e002597. [Texto completo \(https://jitc.bmj.com/content/9/8/e002597.long\)](https://jitc.bmj.com/content/9/8/e002597.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34389617?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34389617?tool=bestpractice.bmj.com)
155. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1526-35. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42106-4/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42106-4/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32828825?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32828825?tool=bestpractice.bmj.com)
156. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-66. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31111-1/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31111-1/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707?tool=bestpractice.bmj.com)
157. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May;24(5):628-37. [Texto completo](#)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372067>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713086?tool=bestpractice.bmj.com>)

158. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-21. Texto completo (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906?tool=bestpractice.bmj.com>)
159. ClinicalTrials.gov (US). A study of atezolizumab and paclitaxel versus placebo and paclitaxel in participants with previously untreated locally advanced or metastatic triple negative breast cancer (TNBC) (IMpassion131). Feb 2022 [internet publication]. Texto completo (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125902>)
160. US Food and Drug Administration. FDA issues alert about efficacy and potential safety concerns with atezolizumab in combination with paclitaxel for treatment of breast cancer. 8 Sep 2020 [internet publication]. Texto completo (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-issues-alert-about-efficacy-and-potential-safety-concerns-atezolizumab-combination-paclitaxel>)
161. European Medicines Agency. EMA reminds physicians to use Tecentriq with nab-paclitaxel for treating breast cancer. Oct 2020 [internet publication]. Texto completo (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reminds-physicians-use-tecentriq-nab-paclitaxel-treating-breast-cancer>)
162. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-28. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33278935?tool=bestpractice.bmj.com>)
163. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-41. Texto completo (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028485>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33882206?tool=bestpractice.bmj.com>)
164. Gherzi D, Willson ML, Chan MM, et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 10;(6):CD003366. Texto completo (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003366.pub3/full>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26058962?tool=bestpractice.bmj.com>)
165. O'Shaughnessy J, Gradishar WJ, Bhar P, et al. Nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors: a retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr;138(3):829-37. Texto completo (<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10549-013-2447-8>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563958?tool=bestpractice.bmj.com>)
166. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al; CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):440-9. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998846?tool=bestpractice.bmj.com>)

167. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol.* 2007 Nov 20;25(33):5210-7. [Texto completo \(http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.12.6557\)](http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.12.6557) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968020?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968020?tool=bestpractice.bmj.com)
168. Kardinal C, Cole J. *Breast cancer*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
169. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10;35(35):3978-86. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.4614?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed\)](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.4614?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035643?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035643?tool=bestpractice.bmj.com)
170. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Jan - Feb;7(1):4-12. [Texto completo \(https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(16\)30122-9/fulltext\)](https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(16)30122-9/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663933?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27663933?tool=bestpractice.bmj.com)
171. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1650-63. [Texto completo \(https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39995-6/fulltext\)](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39995-6/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32801018?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32801018?tool=bestpractice.bmj.com)
172. US Food and Drug Administration. FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab). Nov 2022 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia\)](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia)
173. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Feb;120(1):9-16. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012891?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012891?tool=bestpractice.bmj.com)
174. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al. Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: results of a randomized clinical trial (EA2108). *J Clin Oncol.* 2022 Mar 20;40(9):978-87. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8937009\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8937009) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34995128?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34995128?tool=bestpractice.bmj.com)
175. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10;31(17):2128-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650416?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650416?tool=bestpractice.bmj.com)
176. ClinicalTrials.gov. Ph3 study of exemestane with or without entinostat in chinese patients with hormone receptor-positive, locally advanced or metastatic breast cancer. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03538171. Jul 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03538171\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03538171)

177. ClinicalTrials.gov. Entinostat in patients with recurrent advanced hormone receptor-positive breast cancer. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02115282. Nov 2021 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115282\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02115282)
178. Klar N, Rosenzweig M, Diergaarde B, et al. Features associated with long-term survival in patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2019 Aug;19(4):304-10. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827763?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827763?tool=bestpractice.bmj.com)
179. Leone JP, Leone J, Vallejo CT, et al. Factors associated with short- and long-term survival in metastatic HER2+ breast cancer. J Clin Oncol. 2022 40:16_suppl, 1047 [Epub ahead of print]. [Texto completo \(https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1047\)](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1047)
180. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, et al. Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017 Jun;26(6):809-15. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833304\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833304) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522448?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28522448?tool=bestpractice.bmj.com)
181. Valachis A, Carlqvist P, Ma Y, et al. Overall survival of patients with metastatic breast cancer in Sweden: a nationwide study. Br J Cancer. 2022 Sep;127(4):720-5. [Texto completo \(https://www.nature.com/articles/s41416-022-01845-z\)](https://www.nature.com/articles/s41416-022-01845-z) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35597870?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35597870?tool=bestpractice.bmj.com)
182. Gomes I, Aguiar P, Miranda A, et al. Overall survival of patients with locoregional and metastatic breast cancer: is the influence of baseline characteristics the same? Anticancer Res. 2019 Sep;39(9):5135-42. [Texto completo \(https://ar.iiarjournals.org/content/39/9/5135.long\)](https://ar.iiarjournals.org/content/39/9/5135.long) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519625?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31519625?tool=bestpractice.bmj.com)
183. Zeichner SB, Herna S, Mani A, et al. Survival of patients with de-novo metastatic breast cancer: analysis of data from a large breast cancer-specific private practice, a university-based cancer center and review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2015 Oct;153(3):617-24. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358708?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26358708?tool=bestpractice.bmj.com)
184. Cancer Research UK. Breast cancer survival by stage at diagnosis. Nov 2019 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival#heading-Three\)](https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival#heading-Three)
185. Layman R, Olson K, Van Poznak C. Bisphosphonates for breast cancer: questions answered, questions remaining. Hematol Oncol Clin North Am. 2007 Apr;21(2):341-67. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512453?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512453?tool=bestpractice.bmj.com)
186. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2004 Aug 19;351(8):781-91. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040766\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040766) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317891?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15317891?tool=bestpractice.bmj.com)

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Edward Sauter, MD, PhD

Medical and Program Officer

Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Rockville, MD

Declarações: ES declares that he has no competing interests.

Wajeeha Razaq, MD

Breast Cancer Site Chair

University Oklahoma School of Medicine, Oklahoma City, OK

Declarações: WS declares that she has no competing interests.

// Agradecimentos:

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

Declarações: PN, DD, CEF and MP declare that they have no competing interests.

// Pares revisores:

Alan Neville, MD

Professor

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

Declarações: AN declares that he has no competing interests.

Gianfilippo Bertelli, MD, PhD, FRCP (Edin)

Consultant

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

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

Christos Vaklavas, MD

Assistant Professor

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

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