



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA RODRIGUES ARAÚJO

***CANCRO DA MAMA EM IDADE JOVEM: ABORDAGEM TERAPÊUTICA
E SUAS IMPLICAÇÕES***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ONCOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTORA ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

DR^a. INÊS NOBRE GÓIS PIRES ROMBO

MARÇO / 2023



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

CANCRO DA MAMA EM IDADE JOVEM: ABORDAGEM TERAPÊUTICA E SUAS IMPLICAÇÕES

Margarida Araújo ¹, Inês Nobre-Góis ^{1,2}, Ana Bela Sarmiento Ribeiro ^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

³ Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal

Contactos

Estudante: Ana Margarida Rodrigues Araújo

Telemóvel: 968 194 946

E-mail: anamargaridaaraujo1999@gmail.com

Resumo

Contextualização: O cancro da mama é uma das patologias oncológicas mais prevalentes na população feminina e é considerada a segunda maior causa de morte por cancro em todo o mundo. Apesar de haver um estudo crescente neste tipo de neoplasia, o número de casos diagnosticados e mortalidade têm vindo a aumentar. De facto afeta mulheres em qualquer faixa etária, contudo, é na idade mais jovem que os tumores adquirem características mais agressivas. O objetivo desta revisão é rever quais as melhores abordagens terapêuticas para cada subtipo molecular intrínseco de carcinoma da mama nesta população de mulheres e avaliar qual o impacto que estes mesmos tratamentos têm nas suas vidas.

Métodos: Procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica na PubMed ® com “*therapeutic implications*”, “*therapeutic*”, “*breast cancer*” e “*young women*” como termos de pesquisa. Subsequentemente, os estudos foram selecionados de acordo com critérios de exclusão e inclusão para serem revistos.

Discussão: As mulheres jovens, caracterizadas por serem hormonalmente ativas, são afetadas comumente por tumores do subtipo basal / triplo-negativo ou com sobre-expressão HER2 que, pelo seu caráter agressivo, exigem um tratamento mais severo. Quimioterapia, terapêutica endócrina, radioterapia e imunoterapia são as abordagens terapêuticas disponíveis, contudo, a quimioterapia continua a ter um papel primordial nesta patologia através da utilização de alguns fármacos citotóxicos. O tratamento proposto está dependente do estágio da doença, das características biológicas intrínsecas tumorais, do status funcional prévio da doente e da sua vontade. Independentemente da terapêutica proposta, esta condiciona inevitavelmente um conjunto de efeitos adversos potenciais, que acarretam prejuízo para a qualidade de vida da doente. De entre as implicações associadas às várias abordagens terapêuticas, como a cardiotoxicidade, polineuropatia, osteopenia, entre outras, destaca-se a infertilidade, uma vez que afeta doentes jovens cuja vida reprodutiva está frequentemente ainda por completar. Não existe nenhuma técnica estipulada para a preservação da fertilidade, mas é consensual a necessidade de encaminhar estas doentes para uma avaliação especializada de consulta de Medicina da Reprodução.

Conclusão: O cancro da mama em idade jovem é um tema bastante estudado pela comunidade científica, contudo, não existe um tratamento perfeito que iliba a mulher de quaisquer consequências, sendo que a infertilidade é o alvo mais estudado. Atualmente não existe uma técnica universalmente aceite para a preservação da fertilidade pelo que estudos adicionais deverão ser feitos de modo a haver consenso num futuro próximo.

Palavras-Chave: cancro da mama; mulher jovem; terapêutica; efeitos secundários; qualidade de vida.

Abstract

Background: Breast cancer is one of the most prevalent oncological diseases in the female population and is considered the second leading cause of death from cancer worldwide. Although there is a growing study in this type of neoplasm, the number of diagnosed cases and mortality have been increasing. In fact, it affects women in any age group, however, it is at a younger age that tumours acquire more aggressive characteristics. The aim of this review is to review the best therapeutic approaches for each intrinsic molecular subtype of breast carcinoma in this population of women and to evaluate the impact that these treatments have on their lives.

Methods: A literature search was performed in PubMed ® with "therapeutic implications", "therapeutic", "breast cancer" and "young women" as searching terms. Subsequently, studies were selected according to exclusion and inclusion criteria to be reviewed.

Discussion: Young women, characterized by being hormonally active, are commonly affected by tumors of the basal / triple-negative subtype or HER2 overexpression which, due to their aggressive character, require more severe treatment. Chemotherapy, endocrine therapy, radiotherapy and immunotherapy are the therapeutic approaches available, however, chemotherapy continues to play a primary role in this pathology through the use of some cytotoxic drugs. The treatment proposed depends on the stage of the disease, the intrinsic biological characteristics of the tumour, the patient's previous functional status and her will. Regardless of the proposed therapy, it inevitably brings about a set of potential adverse effects, which impair the patient's quality of life. Among the implications associated with the various therapeutic approaches, such as cardiotoxicity, polyneuropathy, osteopenia, among others, infertility stands out, since it affects young patients whose reproductive life is often yet to be completed. There is no stipulated technique for the preservation of fertility, but there is a consensual need to refer these patients for specialised assessment by a Reproductive Medicine consultation.

Conclusion: Breast cancer at a young age is a subject that has been widely studied by the scientific community. However, there is no perfect treatment that will free women from any consequences. Currently there is no universally accepted technique for the preservation of fertility, so additional studies should be done in order to reach a consensus in the near future.

Keywords: breast cancer; young women; therapeutic approach; secondary toxicity; quality of life.

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Lista de Abreviações	5
1. Introdução	7
2. Métodos	8
3. Discussão	9
3.1 Epidemiologia e fatores de risco	9
3.2 Biologia do carcinoma da mama	10
3.3 Abordagem terapêutica	12
3.3.1) Cancro da mama do subtipo Luminal A	12
3.3.2) Cancro da mama do subtipo Luminal B	15
3.3.3) Cancro da mama do subtipo basal	17
3.3.4) Cancro da mama do subtipo Sobre-expressão HER2	19
3.3.5) O papel da radioterapia	21
3.4 Implicações da terapêutica	22
3.4.1) Linfedema	22
3.4.2) Cardiotoxicidade	23
3.4.3) Infertilidade.....	24
3.4.4) Polineuropatia periférica induzida por quimioterapia	29
3.4.5) Neutropenia febril.....	30
3.4.6) Impacto da mastectomia	31
3.4.7) Osteopenia e fraturas ósseas.....	32
4. Conclusão	34
5. Agradecimentos	35
6. Bibliografia	36

Lista de Abreviações

CM – cancro da mama

HER2 – fator de crescimento epidérmico humano 2

TN – triplo negativo

SPO – Sociedade Portuguesa de Oncologia

RON – Registo Oncológico Nacional

RE – recetor de estrogénio

RP – recetor de progesterona

OMS – Organização Mundial de Saúde

NST – carcinoma sem tipo especial

CPS-EG – *clinical pathological staging-estrogen receptor grading*

IMPACT – *Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen*

PHARE – *Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure*

MFG – crescimento folicular múltiplo

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

CDK 4/6 – Cinase 4/6 dependente da ciclina

GnRHa – agonista da hormona libertadora de gonadotrofina

COH – hiperestimulação ovárica controlada

Als – inibidores da aromatase

SERMs – moduladores seletivos dos recetores de estrogénio

NST – terapia sistémica neoadjuvante

LHRHa – agonistas hormonais libertadores de hormonas luteinizantes

IVF – fertilização *in vitro*

BSO – salpingooforectomia bilateral

CIPN – polineuropatia periférica induzida por quimioterapia

RMI – reconstrução da mama imediata

RMA – reconstrução da mama atrasada

ZOL – ácido zoledrónico

1. Introdução

O cancro da mama (CM) é uma das neoplasias malignas mais prevalentes na população feminina e constitui a segunda maior causa de morte por cancro em todo o mundo. (1-3) Desde os anos 70, tem-se verificado um aumento significativo da incidência deste tumor (3), particularmente em mulheres em idade reprodutiva com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos. (3, 4) Apesar de se tratar da mesma doença, constatou-se que, nesta população de mulheres, a doença adquire um carácter mais agressivo (4-7) o que justifica um tratamento mais intensivo, sendo que as respostas e tolerâncias a esse mesmo tratamento são diferentes. (4)

Nas mulheres com idade superior a 50 anos, os tumores tendem a ter recetores hormonais (RH) positivos e fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo (7). Nas mulheres mais jovens, a presença de tumores triplo negativo (TN) e HER2 positivo é mais prevalente, sendo estes os subtipos moleculares de cancro da mama mais agressivos. (6)

Graças aos grandes avanços na área da Oncologia nos últimos anos, tem-se observado um aumento da taxa de sobrevivência de mulheres jovens com CM (8-10) o que potencia o aumento dos efeitos secundários do tratamento a longo prazo (9, 10), muitos com grande impacto na qualidade de vida da mulher, tais como infertilidade (3, 5, 8, 11), linfedema (2, 12), perda da densidade óssea e fraturas (10), entre outros. O próprio diagnóstico de CM também tem um impacto significativo nas mulheres jovens, afetando a vida pessoal, relacional e profissional, o que justifica cada vez mais a necessidade de apoio psicossocial e social destas doentes. (7)

Nos últimos anos, o CM em idade jovem tem tido uma atenção crescente por parte da comunidade científica. Apesar do desenvolvimento de programas específicos para apoiar os médicos no aconselhamento / orientação destas doentes, ainda existem algumas limitações na escolha de um tratamento ideal e na orientação para prevenir efeitos a longo prazo indesejáveis. (8)

O objetivo desta revisão consiste em analisar a literatura mais recente por forma a rever quais as melhores abordagens terapêuticas para cada subtipo molecular intrínseco de carcinoma da mama em mulheres em idade jovem e avaliar qual o impacto na qualidade de vida que este mesmo tratamento condiciona, assim como abordar algumas estratégias atualmente utilizadas na prevenção de alguns efeitos secundários experienciados por estas doentes.

2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed® em que os termos utilizados foram “*therapeutic implications*”, “*therapeutic*”, “*breast cancer*” e “*young women*”, aplicando os operadores "AND" e "OR" por defeito. A pesquisa foi limitada aos artigos publicados nos últimos 5 anos (maio de 2017 a maio de 2022).

Os critérios de inclusão foram: artigos com texto completo; artigos de metanálise, revisão, revisão sistemática e estudos randomizados e controlados; artigos escritos exclusivamente em língua inglesa. Foi adicionado posteriormente um filtro de pesquisa que selecionou população feminina, jovens adultas com idade entre os 18 e 44 anos de idade.

Desta pesquisa resultaram 123 artigos dos quais foram selecionados 44 para serem analisados mais aprofundadamente, após excluir artigos que não faziam referência à idade da população em estudo e artigos em que a idade da população e o tema não se enquadravam no objetivo desta revisão. Adicionalmente foram consultados artigos que são relevantes para o tema, assim como o “Manual de Oncologia” da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO).

3. Discussão

3.1 Epidemiologia e fatores de risco

O cancro da mama (CM) é uma das neoplasias malignas mais prevalentes na população feminina (2-5, 7-10), sendo a segunda maior causa de morte por cancro em todo o mundo (2). Para além disso, estudos relatam que a incidência de CM em idade jovem é superior em mulheres asiáticas, em comparação com mulheres de países ocidentais. (13)

De acordo com o Registo Oncológico Nacional (RON), considera-se que a probabilidade de uma mulher ter cancro ao longo da vida é de 1 em 8 e a probabilidade de falecer por esta causa é de 1 em 33. (14) Em 2018, houve em todo o mundo cerca de 2.1 milhões de cancros da mama femininos diagnosticados e cerca de 630.000 mortes causadas por esta patologia (14, 15), sendo que em 2020, segundo os registos do Globocan 2020, o número de diagnósticos subiu para cerca de 2.2 milhões e o número de mortes para cerca de 685 000. (16)

Sabe-se que existem vários fatores de risco que podem estar associados a esta patologia, no entanto, na maioria dos casos, não é possível determinar um fator de risco especificamente relacionado. O género feminino, idade avançada, história familiar, predisposição genética, exposição a estrogénios, exposição a radiação ionizante, obesidade, consumo de álcool e tabagismo são alguns dos fatores de risco que contribuem para o aumento da incidência desta doença. (14)

Aproximadamente 5 a 10% dos casos de CM estão relacionados com condições hereditárias, sendo que em mais de 80% dos tumores hereditários da mama, a anomalia genética responsável é uma mutação germinativa nos genes BRCA1 ou BRCA2. Nas mulheres portadoras da mutação BRCA, o desenvolvimento da doença ocorre frequentemente durante a idade reprodutiva, sendo que a identificação desta mutação desempenha um papel relevante na gestão da prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro hereditário, com consequente impacto no potencial reprodutivo destas mulheres. (6)

Variantes patogénicas germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 têm sido associadas aos subtipos de CM Basal e Luminal B, respetivamente, sugerindo que a predisposição genética pode contribuir em parte para a maior incidência de subtipos agressivos de CM em mulheres jovens. (17)

Deve ser oferecido aconselhamento genético e teste de mutações germinativas BRCA1 e BRCA 2 em doentes com CM que tenham história familiar de neoplasia da mama, ovário, pâncreas e/ou neoplasia da próstata metastático, diagnóstico de CM antes dos 50 anos ou

diagnóstico CM triplo negativo (TN) antes dos 60 anos e/ou antecedente pessoal de neoplasia do ovário, segunda neoplasia da mama ou ser do sexo masculino. (14)

3.2 Biologia do carcinoma da mama

A caracterização histológica dos tumores primários da mama constitui uma fonte de informação indispensável para a definição do risco de recorrência da doença e para orientar a abordagem terapêutica mais apropriada. Esta avaliação consiste na definição das características morfológicas do tumor, com especial referência ao tipo histológico e grau, e avaliação dos principais fatores de prognósticos e preditivos da doença, como o *status* do recetor de estrogénio (RE), do recetor de progesterona (RP), assim como o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). (14)

A classificação histopatológica do cancro de mama (CM) é baseada na diversidade das características morfológicas dos tumores. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) é universalmente aceite, sendo que a morfologia mais comum é o carcinoma sem tipo especial (do inglês “*no special type*”, NST) que se encontra em cerca de 50% a 75% dos casos de CM, seguido de carcinoma lobular invasivo que apresenta uma incidência de 5% a 15%. (14)

Apesar de não existir uma forma perfeita de classificar o CM, na prática clínica, é usual utilizar a classificação molecular intrínseca de modo a orientar a terapêutica. Neste tipo de classificação, existem 3 grandes subtipos: CM Luminal (tipo A e tipo B), CM sobre-expressão HER2 e CM basal (tabela 1). Esta última classificação tem por base o *status* do RE, RP, HER2 e o Ki67 que é um biomarcador proliferativo que quando aumentado está associado à diminuição da sobrevivência por CM em doentes não tratadas e a uma resposta favorável à quimioterapia. (14)

Tabela 1 - Classificação molecular intrínseca do cancro da mama, adaptado de Afonso IFPCA et al. (14)

Subtipo molecular intrínseco	Luminal A	Luminal B	Basal	Sobre-expressão HER2
Fenótipo imuno-histoquímico	RE e RP positivo HER2 negativo Ki67 baixo-intermédio	RE e RP positivo HER2 negativo Ki67 intermédio-alto	RE, RP e HER2 negativo	HER2 positivo

De acordo com Silvestris E et al. (2020), nas mulheres com CM com 40 ou menos anos, aproximadamente 2/3 dos tumores que ocorrem expressam recetores hormonais, no entanto, têm pior prognóstico quando comparados com tumores que expressam recetores hormonais em mulheres que se encontram na peri- ou pós-menopausa, sendo que também verificou a presença de tumores TN e HER-2 positivo numa grande proporção de jovens doentes. Curiosamente, a idade entre a primeira e últimas gravidezes, assim como o tempo entre a menarca e a primeira gravidez têm sido correlacionadas com a malignidade. (3) Dados de outros estudos sugerem que os tumores em mulheres mais jovens tendem a ter fenótipos mais agressivos, com uma proporção mais elevada de tumores do tipo Luminal B versus tumores do tipo Luminal A e proporções mais elevadas de tumores TN em comparação com a proporção geral de mulheres com CM. (7)

A idade jovem tem sido associada a características tumorais mais agressivas, tanto em tumores precoces como metastáticos. Nos tumores metastáticos, as mulheres jovens são significativamente mais propensas a ter múltiplas metástases viscerais quando são diagnosticadas. Apesar destas características de mau prognóstico, e ao contrário do que tem sido observado no cancro da mama precoce, as doentes jovens com metástases têm uma sobrevivência significativamente melhor quando comparadas com mulheres mais velhas com as mesmas características tumorais. Este efeito prognóstico tem sido observado em todas as categorias, exceto no CM TN, cujo prognóstico permanece reservado em todos os grupos etários. (17)

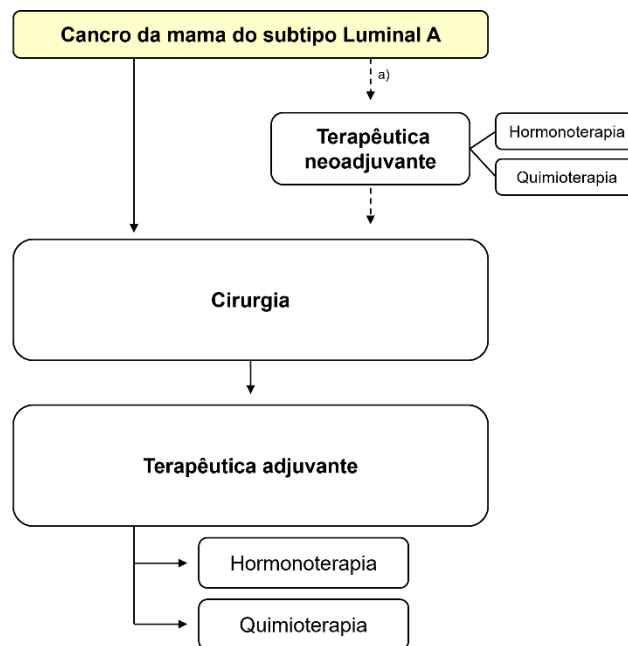
3.3 Abordagem terapêutica

O tratamento de cancro da mama (CM) pode ter uma abordagem locorregional ou uma abordagem sistémica. Na abordagem sistémica, pode-se optar pela quimioterapia, hormonoterapia e / ou utilização de fármacos direcionados a alvos moleculares, sendo que a escolha depende das características biológicas tumorais. No tratamento sistémico, a fertilidade feminina é frequentemente afetada, podendo causar amenorreia iatrogénica transitória ou permanente, assim como menopausa precoce. (3) As opções de tratamento locorregional englobam a radioterapia e a cirurgia, que pode ser conservadora, que implica a ressecção parcial da mama que contém o tumor com margem negativa, ou mastectomia radical às quais é oferecida a reconstrução mamária, imediata ou diferida. A cirurgia conservadora com radioterapia adjuvante é uma opção sobretudo para os CM em estádios iniciais (I e II) e a mastectomia está reservada para as doentes com CM invasivo localmente avançado, lesões multicêntricas, em situações em que a relação volume da mama versus dimensão da lesão não permite conservar a mama ou quando existe contra-indicação para terapêutica com radioterapia. (14)

No contexto de CM, a comunicação entre os profissionais de saúde e a doente deve ser ajustada uma vez que aproximadamente 83% das doentes desejam ter a maior informação possível sobre a sua doença, enquanto 16% desejam receber informação limitada. Um dos fatores relatados pelas doentes com CM metastático que contribuem para a qualidade de vida e sentido de empoderamento é o conhecimento das terapias disponíveis e dos seus benefícios clínicos. Assim, é fundamental facilitar o acesso das doentes a esta informação. (7)

3.3.1) Cancro da mama do subtipo Luminal A

Os tumores classificados como Luminal A são tipicamente de baixo grau e estão associados a um melhor prognóstico, sendo que a abordagem terapêutica a este subtipo molecular intrínseco baseia-se no esquema da figura 1. (14)



a) Se carcinoma da mama localmente avançado (estádio IIIA-IIIC) ou doença localizada em que se pretende cirurgia conservadora e tal não é possível.

Figura 1 - Abordagem terapêutica para tumores do subtipo Luminal A adaptado de Afonso IFPCA et al. (14)

Atualmente, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e a Sociedade Europeia de Oncologia Médica defendem que doentes com cancro da mama (CM) deste subtipo molecular intrínseco, com um perfil clínico e genómico favorável podem não necessitar de quimioterapia, podendo estas doentes serem tratadas com terapêutica endócrina. Apesar disso, em última análise, tanto a anatomia tumoral como a biologia tumoral deve ser tida em consideração na tomada de decisões de tratamento clínico. (18)

A utilização de quimioterapia mais terapêutica endócrina para tratamentos avançados de cancro da mama também tem sido desencorajada e dados recentes não demonstraram qualquer benefício de tal combinação. (19)

Segundo um estudo, cerca de um terço das doentes com doença invasiva residual após quimioterapia neoadjuvante terão uma recidiva, apesar da terapêutica endócrina adjuvante. O risco de recidiva pode ser avaliado com maior precisão utilizando o *clinical pathological staging-estrogen receptor grading* (CPS-EG), que envolve o estágio do tumor antes do início do tratamento e da cirurgia e o *status* do RE. Uma pontuação mais alta indica um maior risco de recidiva. Os doentes com uma pontuação de três (ou superior) têm uma sobrevivência livre de doença de 70% aos 5 anos, apesar de receberem terapêutica endócrina. (20)

Aquando da escolha da terapêutica endócrina adjuvante nos primeiros 5 anos, deve-se considerar o risco absoluto de recorrência da doença e o seu potencial benefício absoluto, bem como as potenciais toxicidades. A pontuação de risco *Regan*, uma pontuação de risco composta baseada em 2 estudos, está disponível para informar tais decisões em doentes com recetores hormonais positivos e fator de crescimento epidérmico humano 2 - negativo. Este *score* baseia-se na idade da doente, estadiamento da doença e biologia do tumor. Utilizando esta pontuação, estima-se o risco de recidiva à distância, com idade inferior a 35 anos, quatro ou mais gânglios linfáticos positivos e tumor em estágio 3. (21)

A terapêutica endócrina adjuvante inclui moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs), como o Tamoxifeno, ou inibidores de aromatase (AIs), como o Anastrozol, Letrozol e Exemestano, que inibem a síntese de estrogénio. *Guidelines* clínicas estipulam que este tratamento deve de ser diário durante 5 a 10 anos. A recorrência de CM e mortalidade nas mulheres que recebem este tipo de tratamento pode estar relacionada com a não persistência ou não aderência, que por sua vez são influenciadas por inúmeros fatores, como o efeito adverso destes medicamentos que podem ter um impacto negativo na qualidade de vida da doente. (22)

O Tamoxifeno está associado a uma variedade de efeitos colaterais da menopausa, como suores noturnos, afrontamentos, secura vaginal, aumento de peso, perda de libido e fadiga. É frequentemente prescrito a mulheres jovens na pré-menopausa que experimentam menopausa prematura e infertilidade, fatores que contribuem para a não adesão e não persistência do tratamento. Outros fatores que podem contribuir para a não adesão intencional são crenças sobre a própria doença, carência de apoio social e falta de informação. (22)

A terapêutica com apenas Tamoxifeno durante 5 anos está indicada para doentes de baixo risco. A mudança para AIs, após 5 anos de Tamoxifeno, deve ser considerada em mulheres que tenham entrado definitivamente na menopausa. Os AIs sem supressão da função ovárica estão contraindicados em mulheres na pré-menopausa. (23)

As mulheres jovens com CM em estágio I ou II que não possam tomar Tamoxifeno (devido a contraindicações ou efeitos secundários graves) podem receber um agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRHa) sozinho, um AI + GnRHa ou fazer uma ooforectomia. (23)

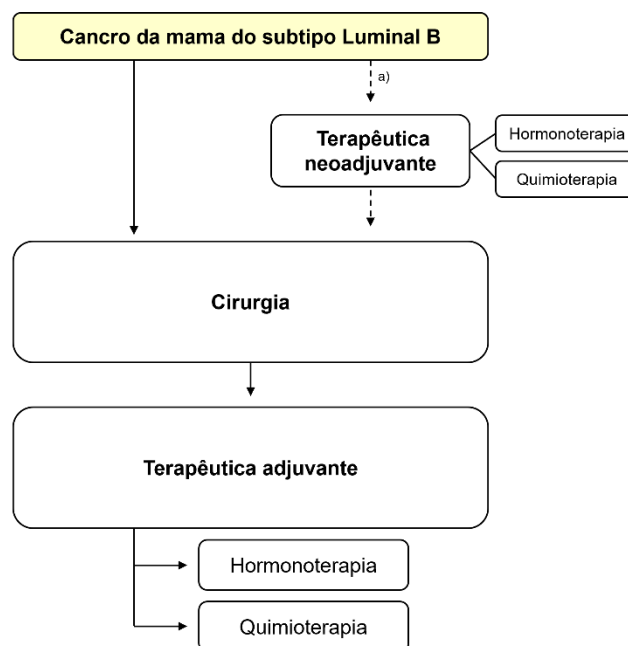
Um estudo demonstrou que a administração de Fluoropirimidinas orais tal como S-1 (fármaco que não se encontra disponível na Europa) com terapêutica endócrina adjuvante melhorou as estimativas de sobrevivência livre de doença invasiva aos 5 anos para doentes com CM primário com recetores hormonais positivos e HER2 negativo. Este tipo de tratamento é bem tolerado e os acontecimentos adversos tais como diarreia e fadiga são controláveis.

Para manter a aderência do doente ao tratamento e maximizar a resposta (porque a adesão reduzida está associada a resultados piores), os oncologistas devem tentar minimizar a toxicidade, monitorizando cuidadosamente as doentes que recebem S-1. (19)

Para além de otimizar as combinações de terapêutica endócrina disponíveis, a incorporação de agentes-alvo na terapêutica adjuvante também melhorou os resultados. Em doentes com CM de alto risco com recetores hormonais positivos e HER2-negativos, a adição do inibidor da cinase 4/6 dependente da ciclina (CDK 4/6), como a Abemaciclib, à terapêutica endócrina melhorou a sobrevivência sem doenças invasivas em 28.7%, contudo, este tipo de tratamento ainda não está incluído em *guidelines* mais recentes. (21)

3.3.2) Cancro da mama do subtipo Luminal B

Os tumores do subtipo Luminal B são fenotipicamente mais agressivos que os tumores Luminal A, contudo, também estão associados a um bom prognóstico, sendo que a abordagem terapêutica é similar aos tumores Luminal A, tal como se pode observar no esquema da figura 2. (14)



a) Se carcinoma da mama localmente avançado (estádio IIIA-IIIIC) ou doença localizada em que se pretende cirurgia conservadora e tal não é possível.

Figura 2 - Abordagem terapêutica para tumores do subtipo Luminal B adaptado de Afonso IFPCA et al. (14)

A terapêutica com Tamoxifeno durante 10 anos deve ser considerada em doentes de alto risco, se tolerada. A adição de um agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRHa) ao Tamoxifeno ou a um inibidor de aromatase (AI) está indicada nos doentes em maior risco de recidiva. (23)

A combinação de um AI e um GnRHa confere um benefício absoluto significativo em termos de liberdade de recorrência à distância e deve ser a opção preferencial em doentes de maior risco. (23)

O ensaio de recorrência de 21 genes (*Oncotype, DX, Genomic Health*) é um dos vários ensaios de expressão genética que fornecem informações prognósticas do cancro de mama (CM) com recetor hormonal positivo. O *score* de recorrência baseado varia entre 0 e 100 e é preditivo do benefício da quimioterapia quando é alto, ou seja, quando a pontuação é igual ou superior a 31 ou 26. Quando a pontuação de recorrência é baixa (entre 0 e 10), significa que a probabilidade de recidiva à distância aos 10 anos é baixa (2%) e que não é suscetível de ser afetado pela quimioterapia adjuvante. (24)

Os resultados do ensaio TAILORx mostraram que a terapêutica endócrina por si só não era inferior à quimioterapia adjuvante em combinação com terapêutica endócrina na população geral com um valor de recorrência entre 11 e 25, sendo que algumas das mulheres participantes do ensaio que tinham 50 anos de idade ou menos com *score* entre 16 e 25 beneficiavam de quimioterapia. (25)

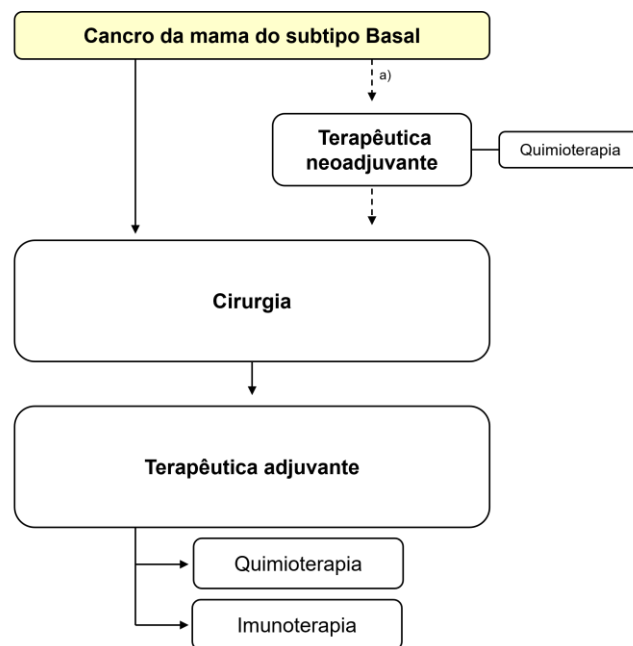
A maioria dos tumores luminal B revelam um *score* de recorrência alto, pelo que este grupo de doentes beneficia de quimioterapia. *St.Gallen International Breast Cancer Conference* defende que tanto as antraciclinas como os taxanos devem ser incluídos nos regimes de quimioterapia no tratamento de cancro da mama luminal B. (26)

No ensaio IMPACT (*Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen*), as doentes com expressão Ki67 mais elevada, após 2 semanas de terapêutica endócrina, tinham menor sobrevivência sem recorrência, sendo que se chegou à conclusão que os tumores luminal B beneficiam de tratamento endócrino (embora não haja consenso no agente ideal), apesar da magnitude do benefício seja maior nos tumores luminal A. (26)

A administração adjuvante da Fluoropirimidina S-1 simultaneamente com a terapêutica endócrina padrão reduz significativamente os eventos de sobrevivência livre de doença invasiva e aumenta a sobrevivência aos 5 anos dos doentes livres de doença invasiva. (19)

3.3.3) Cancro da mama do subtipo basal

O cancro da mama (CM) do subtipo basal ou CM triplo negativo (TN), quando comparado com outros subtipos, tem opções de tratamento mais limitadas. Além disso, têm maior risco de recorrência e metastização, ou seja, apresenta pior prognóstico. Uma vez que tem recetores hormonais negativos e fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, a quimioterapia é a principal abordagem terapêutica para este tipo de tumores (figura 3). (27)



a) Se tumores localmente avançados e/ou inflamatórios; para obter downsizing / downstaging para poder realizar cirurgia conservadora / melhorar as técnicas oncológicas; tumores > 2 cm e/ou axila positiva.

Figura 3 - Abordagem terapêutica para tumores do subtipo Basal adaptado de Afonso IFPCA et al. (14)

Estudos demonstraram que a utilização de regimes de quimioterapia neoadjuvante no tratamento de TN tem uma taxa de remissão patológica significativamente mais elevada do que para o CM com recetores hormonais positivos e pode melhorar significativamente o prognóstico. As *guidelines* recomendam a utilização de regimes combinados à base de Taxano, Antraciclina, Ciclofosfamida, Cisplatina e Fluorouracil. (27)

O ensaio GeparOcto demonstrou que a utilização de Epirubicina de dose intensa sequencial, Paclitaxel e Ciclofosfamida parece ser eficaz em doentes com CM TN e mutação BRCA1/2, no entanto, necessita de estudos futuros. (28)

Pelo menos um terço das doentes com CM TN em estádios II e III atingem resposta patológica após regimes de terapêutica sistémica neoadjuvante baseados em antraciclinas e

taxanos. Estes tumores também têm sensibilidade aumentada a agentes que danificam o DNA, como agentes alquilantes e análogos de platina, como Carboplatina. Na conferência de St. Gallen de 2019, a quimioterapia neoadjuvante foi considerada a opção de tratamento preferida para doentes com CM TN, independentemente do diâmetro do tumor e do envolvimento dos gânglios axilares. Os resultados cirúrgicos do estudo BrighTNess demonstram que a quimioterapia neoadjuvante possibilita a conservação da mama em metade das doentes com CM TN em estádios II a III que, de outra forma, precisariam de mastectomia, aumentando assim a percentagem geral das doentes elegíveis para conservação da mama de 76,5% no diagnóstico para 83,8% após quimioterapia. (29)

A incorporação de agentes de platina aumenta as taxas de resposta completa e podem ser considerados quando a quimioterapia neoadjuvante está indicada. A sua utilização tem um potencial impacto adicional na fertilidade e aumento da toxicidade que pode comprometer a duração e dosagem padrão do tratamento sistémico. (23)

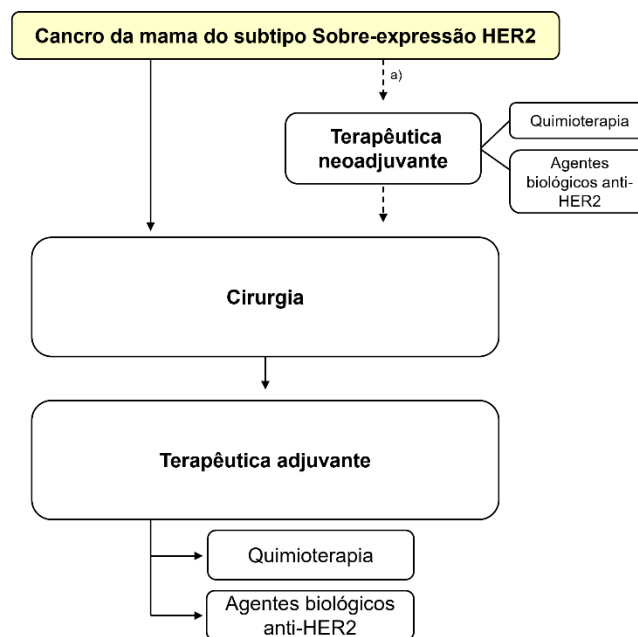
Os ensaios Geparsixto¹⁰ e BrighTNess¹¹ avaliaram o benefício da adição de platina a um regime neoadjuvante baseado na antraciclina e taxano em doentes com CM TN. No Geparsixto, a adição de platina levou a uma melhoria significativa na sobrevivência sem doença apenas para as doentes sem uma mutação BRCA. Em ambos os estudos, a taxa de resposta patológica completa foi mais elevada com o regime que não contém platina entre portadoras de BRCA do que entre não portadoras de BRCA. (30)

Para além da quimioterapia, a imunoterapia parece ter um papel relevante no tratamento deste subtipo molecular intrínseco, através da utilização de inibidores de checkpoint e inibidores imunológicos. (27) Embora a imunoterapia tenha mostrado uma atividade clínica de primeira linha promissora, a quimioterapia de agente único continua a ser o tratamento padrão para o CM metastásico TN previamente tratado. O Sacituzumab govitecan demonstrou um benefício significativo no que diz respeito à sobrevivência sem progressão e sobrevivência global em comparação com a quimioterapia padrão. Os efeitos tóxicos, particularmente a mielossupressão e a diarreia, são mais frequentes com o Sacituzumab govitecan do que com a quimioterapia. (31)

3.3.4) Cancro da mama do subtipo Sobre-expressão HER2

O cancro da mama (CM) da mama deste subtipo é caracterizado pela alta expressão de genes relacionados com o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) e amplificação do oncogene HER2. (14) A sua sobreexpressão e/ou amplificação do oncogene está associado a um mau prognóstico e a uma forma agressiva de cancro da mama. (32)

Tal como demonstra a figura 4, a abordagem terapêutica baseia-se na utilização de quimioterapia e/ou cirurgia e/ou agentes biológicos anti-HER2, sendo que estes últimos têm um papel fundamental no tratamento destas doentes. (14)



a) Se tumores em estágio II ou III

Figura 4 - Abordagem terapêutica para tumores do subtipo sobre-expressão HER2 adaptado de Afonso IFPCA et al. (14)

Estas doentes beneficiam de terapêutica sistémica direcionada ao recetor HER2 que inclui: anticorpos monoclonais anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab), conjugado com anticorpo-fármaco (trastuzumab-emtansina ou trastuzumab-deruxtecan) e inibidores de tirosina cinase anti-HER2 (lapatinib, neratinib ou tucatinib). (14)

O Trastuzumab em combinação com quimioterapia, bem como o uso combinado de trastuzumab, pertuzumab e quimioterapia melhoram a sobrevivência global no contexto do CM metastásico. (33)

A aprovação do trastuzumab emtansina foi baseada no estudo EMILIA, que mostrou que esta combinação melhorou significativamente a sobrevivência sem progressão e a sobrevivência global em comparação com a Capecitabina mais Lapatinib em doentes com cancro de mama avançado HER2-positivo previamente tratados com trastuzumab e um taxano. (33)

A combinação de quimioterapia *dose-dense* e adaptada com trastuzumab como terapia adjuvante para o CM precoce HER2-positivo poderia ser uma estratégia viável tanto em termos de eficácia como de segurança. (34)

Em ensaios aleatórios neoadjuvantes, o duplo bloqueio HER2 está associado a uma taxa de resposta patológica completa mais elevada em comparação com a utilização de agentes únicos. Na ausência de quimioterapia, só o bloqueio duplo HER2 está associado a taxas de resposta completa de aproximadamente 25%. O duplo bloqueio HER2 com Lapatinib adicionado ao trastuzumab e quimioterapia demonstrou um efeito significativo sobre a sobrevivência em comparação com o trastuzumab mais a quimioterapia (apenas). (35)

Vários ensaios clínicos concluíram que 1 ano de trastuzumab reduz o risco de recidiva e morte em doentes com cancro da mama precoce HER2-positivo quando comparados com outros grupos observacionais, sendo que o tratamento superior a 2 anos com este anticorpo monoclonal não demonstrou benefício. Em 2012 o *Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure (PHARE)* demonstrou que a eficácia da terapêutica adjuvante com trastuzumab durante 6 meses não era inferior à que se verificava numa terapêutica com 12 meses e que o efeito do tratamento era independente do momento da quimioterapia e da administração de trastuzumab (administração sequencial vs. simultânea). (36)

PERSEPHONE é outro estudo que não demonstrou inferioridade relativamente à eficácia do tratamento com trastuzumab durante 6 meses em comparação com 12 meses. Além disso, ocorreram menos eventos cardíacos e outros efeitos tóxicos durante o tratamento de 6 meses do que 12 meses, portanto, analisando o risco-benefício, há um favorecimento pelo tratamento mais curto. Para a sobrevivência sem doenças, há uma aparente heterogeneidade: as doentes que receberam tratamentos simultâneos (quimioterapia + trastuzumab) pareceram beneficiar do tratamento com 12 meses VS 6 meses. Relativamente à quimioterapia, o trastuzumab parece ter menos eficácia no grupo antraciclina e taxano do que no grupo antraciclina sem taxano, no entanto, os resultados não foram estatisticamente significativos. (37)

3.3.5) O papel da radioterapia

A radioterapia é, hoje em dia, um importante tipo de tratamento locorregional do cancro da mama (CM), com tradução num aumento significativo quer da sobrevivência livre de doença, quer da sobrevivência global, para além de que permite a conservação da mama com maior segurança. É uma opção de tratamento curativo, mas atualmente também é utilizada em tratamento paliativo, sendo que a sua indicação depende do tipo de lesão (invasora ou não invasora) e da classificação histopatológica (tabela 2). (14)

Tabela 2 - Neoplasias da mama e indicação para radioterapia adjuvante adaptado de Afonso IFPCA et al. (14)

Lesão não invasora		Lesão invasora	
	Indicação para radioterapia adjuvante		Indicação para radioterapia adjuvante
Neoplasia lobular da mama	Sem indicação, independentemente do tipo de abordagem cirúrgica.	Carcinoma invasor da mama em estádios iniciais	Com indicação
Carcinoma da mama ductal <i>in situ</i>	- Se cirurgia conservadora → com indicação. - Se mastectomia → não tem indicação, exceto se margens positivas / escassas e/ou alargamento inviável das mesmas.	Carcinoma da mama localmente avançado	Com indicação

Após a cirurgia conservadora, as *guidelines* recomendam a radiação mamária mais um *boost* (23), que corresponde à aplicação de uma dose adicional sobre o leito tumoral que potencia o controlo local. (14). As jovens devem ser informadas sobre o elevado risco de recorrência local se recusa de radioterapia adjuvante após cirurgia conservadora e sobre o benefício que esta tem, por sua vez, na redução da recorrência local e melhoria da sobrevivência global. Isto deve ser equilibrado com informação sobre as potenciais toxicidades a longo prazo. (23)

As indicações para radioterapia adjuvante são independentes do *status* do BRCA. Para doentes com uma mutação na linha germinal TP53, a radioterapia adjuvante está

contraindicada, sendo que a mastectomia é a estratégia preferencial. Nestas doentes, a radioterapia só deve ser colocada como opção terapêutica em casos de risco significativo de recidiva locorregional, o que demonstra a importância de testes genéticos precoces no momento do diagnóstico para orientar o tratamento. (23)

O tratamento concomitante com radioterapia e quimioterapia tem demonstrado particular interesse em doentes com CM inoperável, em que a resposta do tumor à quimioterapia é insuficiente para o tornar operável. Assim, a radioterapia tem um papel fundamental nestas doentes uma vez que permite que estas sejam submetidas a cirurgia. (14)

A radioterapia após mastectomia total tem indicações específicas como (excluindo situações em que foram submetidas a quimioterapia neoadjuvante): tumores de grandes dimensões (T3/4); margem cirúrgica positiva ou negativa, mas $<1\text{mm}$; envolvimento ganglionar (sempre que ≥ 4 gânglios envolvidos, conglomerado ganglionar ou extensão extracapsular) e/ou fatores de risco desfavorável, nomeadamente histologia grau 3, tumores com $>2\text{cm}$, idade jovem / pré menopausa, invasão linfovascular extensa e tumor medial/central. (14)

3.4 Implicações da terapêutica

3.4.1) Linfedema

O linfedema é uma das possíveis complicações do tratamento no cancro da mama e corresponde à obstrução dos vasos linfáticos que drenam o líquido dos tecidos de todo o corpo, tendo como consequência o edema do braço, ombro, mão, mama e/ou tronco. (2)

A prevalência do linfedema varia entre 21% e 94% e surge frequentemente 3 anos após o tratamento. Como fatores de risco para o seu aparecimento inclui-se a dissecação dos gânglios linfáticos axilares, quimioterapia, mastectomia, radioterapia, maior número de gânglios afetados, IMC elevado, presença de infeções, entre outros. (12, 38)

Vários estudos concluíram que o linfedema reduz significativamente a qualidade de vida das doentes, sendo que quando presente, há impedimento de fazer todo o tipo de movimento com o braço afetado. O exercício físico tem benefícios, uma vez que permite restaurar a força e a função do membro, melhorando o bem-estar geral. Para além disso, mantém ou desenvolve o tônus muscular que ajuda a mobilizar fluido a partir do membro com ou sem peças de vestuário de compressão. Vários estudos, demonstraram que doentes com cancro da mama (CM) que praticam exercício físico aeróbico e/ou de resistência, bem como a

utilização regular de vestuário de compressão, podem reduzir a incidência e a gravidade do linfedema, melhorando assim a qualidade de vida. (12, 38)

Torres Lacomba et al. sugere que a adição de terapeutas formados que conduzem atividades assistidas que por sua vez ajudam a estabelecer vias de drenagem no braço, poderá ser necessário para reduzir o linfedema em mulheres com risco. Esta técnica deve ser estudada mais aprofundadamente pela sua eficácia. (12)

Estudos estabeleceram o papel das modificações dietéticas tais como dietas com restrição de calorias centradas na perda/manutenção de peso como um componente importante do tratamento do linfedema. Além disso, outro fator que tem ganho destaque na literatura são os simbióticos que são uma associação de produtos prebióticos e probióticos. (2)

Estudos recentes mostraram que a microbiota das mulheres com CM difere da microbiota das mulheres saudáveis, o que indica que certas bactérias podem estar associadas a diferentes respostas à terapêutica. Além disso, algumas evidências demonstraram que a suplementação alimentar com simbióticos é acompanhada por alterações favoráveis nos marcadores de inflamação e stresse oxidativo, sendo que também aumenta a atividade das enzimas antioxidantes em doentes com linfedema. Isto pode dever-se à sua capacidade de manter o equilíbrio da microbiota intestinal, regular as respostas imunomoduladoras, bem como a supressão dos potenciais agentes patogénicos e a inibição da carcinogénese. Uma vez que a elevada inflamação e o stress oxidativo estão associadas à deterioração da qualidade de vida, a utilização de simbióticos pode ser promissora na melhoria da qualidade de vida em doentes com linfedema. (2)

Vafa S et al. (2020) mostrou que a suplementação diária de simbióticos a uma dieta hipocalórica durante dez semanas causou uma melhoria significativa na qualidade de vida, no volume de edema e no IMC. Portanto, a adição de uma dieta hipocalórica juntamente com suplemento de simbióticos aos protocolos de tratamento está recomendado em doentes com excesso de peso ou obesidade, com diagnóstico de linfedema associado ao CM. (2)

3.4.2) Cardiotoxicidade

O uso de Antraciclina tem sido muito importante no tratamento com quimioterapia adjuvante no cancro da mama (CM) nos últimos 30 anos. Apesar destes tratamentos terem provado a sua eficácia, houve uma crescente preocupação com a toxicidade a longo prazo da quimioterapia que contém antraciclina. As antraciclina tinham sido associadas a um risco acrescido de cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, especialmente quando combinadas com novos fármacos que têm como alvo o fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Este

risco pode ser ainda mais exacerbado pela administração de radioterapia adjuvante em mulheres com tumores da mama esquerda. Embora o Dexrazoxano tenha sido aprovado para prevenir toxicidade relacionada com a antraciclina, existe a preocupação de que pudesse levar à diminuição da eficácia anti tumoral. (1)

Apesar de se presumir que os regimes baseados nas antraciclinas comportam mais riscos de certos eventos tardios (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva e leucemia) do que a Docetaxel-Ciclofosfamida, não se demonstrou taxas mais elevadas de visitas ou hospitalizações de urgência em regimes contendo antraciclina nos meses após o tratamento, sugerindo que quaisquer diferenças nas toxicidade a longo prazo ou não eram suficientemente graves ou não eram suficientemente comuns para terem impacto na utilização de serviços de urgência. (39)

Paclitaxel, Docetaxel, Eribulina, Vinorelbina e Capecitabina são usados atualmente no tratamento do cancro de mama avançado, no entanto, o tratamento com doses intensas é difícil de aplicar devido à elevada toxicidade destes agentes. (40) Yuan P et al. demonstrou eficácia e segurança na utilização de Eribulina em mulheres com CM recorrente ou CM metastático que tinham recebido anteriormente uma antraciclina e um taxano. (41)

Embora seja bem tolerado, o trastuzumab acarreta um risco de cardiotoxicidade diferente das antraciclinas (34, 42), apesar de que este seja na sua maioria reversível, dose-independente e mecanicamente diferente da cardiotoxicidade induzida pela antraciclina. (34)

Lee CH et al. verificou que a cardiotoxicidade induzida pela radioterapia adjuvante diminui com o aumento da idade e demonstrou uma taxa mais elevada de grandes eventos cardíacos aos 3 anos após a radioterapia em doentes jovens (<50 anos) mas não em doentes mais velhas (≥50 anos) com CM. (42)

3.4.3) Infertilidade

As mulheres mais jovens apresentam frequentemente cancro da mama (CM) mais agressivo que requer quimioterapia gonadotóxica e subsequentemente terapêutica endócrina para recetores hormonais positivos, o que pode prejudicar significativamente a fertilidade. Os avanços na sensibilização para o CM, deteção precoce, diagnóstico e opções de tratamento têm aumentado as taxas de sobrevivência de CM. Devido à tendência global do atraso na procriação, há uma população crescente de mulheres jovens diagnosticadas com CM antes de terem completado a sua procriação. Dados mostram que na altura do diagnóstico, aproximadamente 50% das mulheres jovens estão preocupadas em tornarem-se inférteis após o tratamento, mas apenas uma minoria (10%) utilizou estratégias de preservação da

fertilidade. Portanto, a preservação da fertilidade em doentes jovens com CM surgiu como uma questão de sobrevivência muito importante no que diz respeito à qualidade de vida destas mulheres e deve ser discutida logo após o diagnóstico com todas as doentes em idade reprodutiva. (5)

A quimioterapia citotóxica, terapêutica endócrina, entre outros são tratamentos comuns do CM que podem diminuir significativamente ou atrasar a capacidade de uma mulher engravidar após a conclusão do tratamento. Muitas destas terapias têm impacto direto na fertilidade da mulher e incluem recomendações para atrasar a gravidez por um período adicional (geralmente 2 anos) após a conclusão do tratamento. Além disso, tem havido uma tendência para o atraso da gravidez a nível social, o que pode aumentar as preocupações relacionadas com a fertilização. No momento do diagnóstico, a discussão do desejo de uma mulher na preservação da fertilidade é crucial. O encaminhamento precoce para um endocrinologista reprodutivo é um passo essencial para ajudar as mulheres com cancro da mama que gostariam de engravidar futuramente. Existem múltiplas opções para a preservação da fertilidade, que estão associadas a alguns riscos e incertezas. (6)

A sobrevivência de doentes com CM é hoje alargada, sendo que a realização de programas de maternidade melhora definitivamente a qualidade de vida. Na maioria dos centros clínicos onde ocorre o tratamento da infertilidade, a recuperação de oócitos e a criopreservação, bem como o congelamento de embriões, realizado antes de iniciar a quimioterapia sistémica neoadjuvante, cirurgia ou tratamentos que envolvam radiação são atualmente utilizados na abordagem de preservação da fertilidade. Estes procedimentos, que requerem uma estimulação estroprogestativa preventiva para induzir o crescimento folicular múltiplo (MFG), nem sempre são seguros para doentes com tumores hormono-dependentes pelo risco intrínseco de proliferação de células cancerígenas e progressão do tumor. (3)

Os agentes terapêuticos administrados nas doentes com CM são conhecidos pelo seu risco de induzir a diminuição da reserva ovárica. A Ciclofosfamida, em particular, é um dos fármacos mais gonadotóxicos cujos efeitos são mediados pelo seu metabolito (mostarda fosforamida). As células da granulosa são os alvos primários deste agente no ovário e sofrem alquilação bem como danos no DNA, sendo que os oócitos são posteriormente afetados. Também se mostrou em modelos animais que a Doxorubicina é capaz de promover alterações nos ovários. (3)

Num estudo realizado, mostrou-se que durante o tratamento com Ciclofosfamida + Metotrexato + Fluorouracil, mais de metade das doentes tiveram amenorreia sendo que esta percentagem aumentou até 80% após 3 anos de tratamento. Por outro lado, a amenorreia

observada nas doentes que receberam Adriamicina + Ciclofosfamida tendeu a recuperar no prazo de 9 meses após a suspensão do tratamento. (3)

De acordo com as *guidelines* da European Society of Human Reproduction e Embryology e European Society for Medical Oncology Clinical Practice, está recomendado a utilização de agonistas hormonais libertadores de hormonas luteinizantes (LHRHa) durante a quimioterapia para reduzir o risco de falha ovárica induzida pela quimioterapia. (43)

Além do comprometimento da fertilidade, a falência ovárica iatrogénica pode ter um grande impacto na qualidade de vida das doentes, principalmente após a cura do cancro. A menor biodisponibilidade hormonal relacionada com a diminuição da reserva ovárica é a principal causa da menopausa prematura, levando ao aparecimento de sintomas vasomotores típicos, bem como ao aparecimento de distúrbios do sono e geniturinários enquanto o hipoestrogenismo precoce leva ao aparecimento de doenças cardiovasculares e osteoporose, agravando a perda óssea induzida pelo tratamento, expondo estas doentes a um risco aumentado de fratura e mobilidade limitada. (3)

A fertilização *in vitro* (IVF) foi inicialmente proposta como a abordagem mais segura para a preservação da fertilidade em doentes com CM com recetores hormonais positivos para o estrogénio, contudo, os ciclos de IVF produzem apenas um ócito, pelo que o aumento do número de ócitos ou embriões em armazenamento pode aumentar significativamente as hipóteses de uma gravidez futura das doentes após a criopreservação. (44)

A estimulação ovárica só com Tamoxifeno demonstrou obter o dobro de ovócitos e embriões do que se verificava no ciclo natural da IVF. Estudos posteriores demonstraram que as Letrozol-gonadotropinas podem produzir mais ócitos ou embriões do que Tamoxifeno-gonadotropinas e propuseram a ideia de que o Letrozol pode ser, teoricamente, mais seguro devido aos níveis mais baixos de estrogénio. Atualmente a escolha de utilizar Letrozol-gonadotropinas ou Tamoxifeno-gonadotropinas durante a estimulação ovárica no CM é, em grande parte, dependente da prática regional, preferência das doentes em relação aos efeitos secundários, simplicidade do protocolo de estimulação e/ou facilidade ou custo de obtenção de qualquer um dos medicamentos. (44)

O benefício clínico do Ribociclib + Letrozol foi também demonstrado no que diz respeito às melhorias da resposta tumoral objetiva, reduções da dor e do tamanho do tumor em 8 semanas e manutenção da qualidade de vida global quando comparada apenas com o Letrozol. (45)

Quando uma doente jovem com CM está interessada no final dos tratamentos em técnicas de reprodução medicamente assistidas, que estão evidenciadas na tabela 3, ou quando uma

jovem com diagnóstico de CM deseja preservar sua fertilidade antes de iniciar os tratamentos, podem surgir pensamentos controversos no que diz respeito ao potencial risco de progressão de cancro da mama após hiperestimulação ovárica controlada (COH). De facto, este procedimento aumenta a biodisponibilidade dos níveis de estradiol, que aumentam até 20 vezes em relação às concentrações naturais, e tanto o estrogénio como os metabolitos relativos estão potencialmente envolvidos na disseminação de CM, pelo que os protocolos tradicionais que utilizam a COH não devem ser considerados inteiramente seguros. (3)

Várias abordagens são atualmente adotadas para a preservação da fertilidade e restituição da função reprodutiva nestas doentes após regimes severos com fármacos gonadotóxicos, radioterapia e procedimentos cirúrgicos invasivos. As *guidelines* internacionais para preservação da fertilidade em oncologia, recomendam um aconselhamento personalizado precoce para todas as doentes em idade reprodutiva com o intuito de verificar se são boas candidatas a um programa de preservação da fertilidade através da avaliação da reserva ovárica. (3)

Tanto a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) como a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomendam a criopreservação de oócitos e/ou embriões como estratégias padrões em doentes do sexo feminino na pós-puberdade. Estas técnicas inovadoras, requerem estimulação hormonal para induzir um crescimento folicular múltiplo e, portanto, não estão completamente livres de risco adicional de cancro, particularmente em doentes com tumores hormono-dependentes. A criopreservação do córtex ovárico é outro procedimento usado em jovens na pré-puberdade que se encontram em tratamento oncológico, assim como em doentes adultas com urgência terapêutica oncológica que não podem atrasar os tratamentos pelo tempo necessário para induzir o crescimento folicular. (3)

Tabela 3 – Descrição dos principais procedimentos de técnicas de preservação da fertilidade, adaptado de Silvestris E et al. e Vuković P et al. (3, 5)

Método	Vantagens	Desvantagens
Supressão ovárica com agonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRHα)	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica simples e não invasiva; • Não implica atrasos no tratamento oncológico; • Não necessita de hiperestimulação ovárica controlada; • Não necessita de técnicas de reprodução medicamente assistida; • Não requer dador de esperma / companheiro masculino. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dados de eficácia contraditórios; • Sintomas de menopausa.
Criopreservação de oócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica bem estabelecida; • Possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação; • Não requer dador de esperma / companheiro masculino. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessita de hiperestimulação ovárica controlada; • Implica atrasos no tratamento oncológico; • Técnica cara; • Risco oncogénico para tumores hormonais.
Criopreservação de embriões	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica bem estabelecida; • Possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessita de hiperestimulação ovárica controlada; • Requer dador de esperma / companheiro masculino; • Implica atrasos no tratamento oncológico; • Risco oncogénico para tumores hormonais; • Técnica cara; • Técnica envolvida em questões éticas; • Técnica limitada a poucos países.

<p>Criopreservação do córtex ovárico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não implica atrasos no tratamento oncológico; • Não necessita de hiperestimulação ovárica controlada; • Método independente do ciclo menstrual; • Não requer dador de esperma / companheiro masculino; • Sem risco oncogénico para tumores hormonais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica experimental; • Necessita de cirurgia pélvica; • Técnica cara; • Sucesso depende da reserva ovárica • Risco oncogénico após reimplantação; • Técnica limitada a centros de infertilidade especializados.
<p>Células estaminais ováricas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não implica atrasos no tratamento oncológico; • Não necessita de hiperestimulação ovárica controlada; • Sem risco oncogénico para tumores hormonais; • Não necessita de cirurgia pélvica; • Reserva ovárica independente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicação teórica; • Técnica apenas disponível em modelos animais; • Necessita de ser investigada em seres humanos.

Sofiyeva N et al. também demonstrou que o tratamento com GnRHa é um método eficaz para diminuir a gonadotoxicidade dos agentes alquilantes, sendo que é fácil de aplicar, não requer técnicas avançadas e é relativamente barato. (46)

Para as mulheres com mutações BRCA, a profilaxia com salpingooforectomia bilateral (BSO) está recomendada para a redução de risco de cancro do ovário envolvendo pessoas com idades compreendidas entre os 35-40 anos e portadoras BRCA1. A BSO é também uma opção para a supressão ovárica nas mulheres que não estão interessadas na preservação da fertilidade. (6)

3.4.4) Polineuropatia periférica induzida por quimioterapia

Um dos efeitos adversos frequentemente causado por medicamentos quimioterápicos da “família dos taxanos”, como o Paclitaxel, é a polineuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN). Considera-se que ocorre em aproximadamente 30-40% das doentes

tratadas com quimioterapia neurotóxica, apesar de haver estudos que indicam uma incidência de até 68% durante e logo após o tratamento. O impacto da persistência da CIPN pode impor um perigo para sobreviventes de CM devido a um risco acrescido de queda e lesões relacionadas com a queda. Assim, a CIPN tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida das doentes com cancro durante e após o seu tratamento. (9)

O Paclitaxel é utilizado em tratamentos adjuvantes e neoadjuvantes de cancro da mama (CM) e é administrado semanalmente durante 12 semanas. Assim, a probabilidade de uma neuropatia predominante sensorial e dose-dependente aumenta durante a quimioterapia, sendo que o seu pico pode ser atingido durante ou após o tratamento. Além disso, tem sido observada regularmente uma síndrome de dor transitória relacionada com o Paclitaxel que se caracteriza principalmente por mialgia e artralgia 24-48 h após a infusão com uma duração de até uma semana. (9)

Alguns estudos defendem que o exercício físico regular pode ter um efeito positivo na prevenção e no alívio da CIPN, melhorando significativamente a sensibilidade profunda e a qualidade de vida das doentes. Um método que parece ser promissor, especialmente no que diz respeito à perda de estabilidade postural induzida pela CIPN é o exercício sensoriomotor. O seu potencial tem sido apontado por investigadores, embora não haja a implementação clínica generalizada. (9)

3.4.5) Neutropenia febril

A neutropenia febril é uma consequência da quimioterapia mielossupressora que pode necessitar de hospitalização e administração de antibióticos intravenosos. A profilaxia primária com Pegfilgrastim reduz o seu risco em doentes com malignidades não mieloides que recebem quimioterapia. A dor óssea moderada é um evento adverso comumente associado ao Pegfilgrastim, embora a incidência relatada de dor óssea varie consideravelmente entre estudos. As diferenças na incidência de dor óssea podem dever-se a diferenças entre populações de doentes, regimes de quimioterapia (por exemplo, inclusão de taxanos), fase de malignidade e envolvimento ósseo, terapias anteriores, etc, sendo que é um motivo de grande preocupação, apesar de que quando os doentes recusam o Pegfilgrastim ou os médicos deixam de o usar para a evitar, pode levar ao aumento da probabilidade de infeção, hospitalização e mortalidade. (47)

A utilização de regimes menos intensivos como estratégia para reduzir o risco de neutropenia febril pode ter um impacto negativo nos resultados do tratamento, particularmente em contextos curativos como o cancro da mama (CM) em estágio inicial. Vários estudos têm

sugerido que o Naproxeno (um anti-inflamatório não esteroide) e a Loratadina (um anti-histamínico) podem ser eficazes na prevenção da dor óssea associada ao Pegfilgrastim. Kirshner JJ et al. demonstrou que houve benefício de tratamento com Naproxeno e Loratadina entre as doentes com idade inferior a 65 anos de idade e as estratificadas para quimioterapia à base de um não taxano. O número de doentes com efeitos secundários relacionados com o tratamento foi maior no grupo do Naproxeno (++) sintomas gastrointestinais) do que no grupo da Loratadina. A Loratadina pode, portanto, ser uma melhor escolha do que o Naproxeno para as doentes que recebem quimioterapia, sendo que o Naproxeno deve ser evitado em doentes que recebem quimioterapia mielossupressora devido à sua inibição da agregação plaquetária e aos seus efeitos antipiréticos. (47)

3.4.6) Impacto da mastectomia

Com a implementação dos programas de rastreio e com o uso generalizado da mamografia pelos Cuidados de Saúde Primários, a deteção precoce de lesões infra clínicas e de pequenas lesões invasivas tem aumentado significativamente. Nos últimos anos, 60% a 80% dos cancros de mama (CM) são diagnosticados em estádios I e II, o que tem permitido um aumento progressivo das taxas de cirurgia conservadora, com impacto positivo na qualidade de vida. (14)

A mastectomia após o CM pode afetar negativamente de forma física, psico e socialmente a vida de uma mulher. Em resposta, algumas mulheres optam por fazer a reconstrução da mama, que pode ser feita de forma imediata (RMI – reconstrução da mama imediata), ou seja, aquando da mastectomia ou algum tempo após a remoção da mama (RMA – reconstrução da mama atrasada). Os motivos destas mulheres para qualquer forma de reconstrução são semelhantes e incluem o desejo de regressar (ou manter) a normalidade e evitar o uso de uma prótese. Além disso, o facto de ter uma mama reconstruída pode marcar um fim simbólico do tratamento do cancro no caso da RMI ou um fim simbólico do tratamento para aquelas que optam por RMA. (48)

A decisão de optar pela reconstrução e o momento da reconstrução são influenciados por vários fatores, nomeadamente pela imagem geral do seu corpo e pelas preocupações da sua vida sexual, para além da necessidade de restaurarem a feminilidade. A escolha da RMI é frequentemente motivada pela consideração do impacto que uma prótese teria no funcionamento diário. Algumas mulheres preocupam-se ainda com o facto do tempo que demora após a mastectomia e o fim dos tratamentos. Aquelas que atrasaram a reconstrução querem assegurar-se que estão recuperadas do cancro antes de se preocuparem com a reconstrução. Além disso, para algumas que não consideraram inicialmente a reconstrução,

o uso da prótese e as preocupações com a imagem corporal motivam a aceitação da reconstrução. (48)

Informar as mulheres sobre as opções de reconstrução da mama, reconhecendo simultaneamente os riscos e os benefícios, é um processo complexo. A primeira consulta para abordar este assunto ocorre tipicamente por volta da altura do diagnóstico do cancro. Os investigadores documentaram o impacto negativo que um diagnóstico de cancro pode ter na capacidade de uma mulher reter informação. A descrição das complexidades do tratamento combinada com o medo experimentado no contexto de um diagnóstico, pode prejudicar a memória da doente. Consequentemente, sugeriu-se a utilização de gravações áudio, resumos escritos e conversas individuais para melhorar a troca de informação. Se as necessidades de informação das doentes forem compreendidas de uma melhor forma, a qualidade da comunicação da doente com o médico pode também melhorar. (48)

3.4.7) Osteopenia e fraturas ósseas

Os regimes de diagnóstico e tratamento de cancro da mama (CM) melhoraram significativamente a sobrevivência, levando a um maior potencial para experimentar efeitos secundários a longo prazo dos tratamentos do cancro, incluindo perda óssea e fraturas. (10)

Além disso, certas terapêuticas para o CM podem influenciar diretamente a formação óssea. Independentemente dos mecanismos subjacentes, as doentes com CM correm o risco de perda óssea induzida pelo tratamento do cancro e de fraturas. Estudos anteriores relataram estes efeitos em mulheres na pré-menopausa que receberam quimioterapia neoadjuvante e/ou tratamento endócrino adjuvante, incluindo supressão ovárica. Estes tratamentos esgotam o estradiol endógeno do soro, levando a um aumento significativo a longo prazo da reabsorção óssea e são, portanto, fatores contribuintes importantes na osteopenia e fratura óssea. (10)

Alguns estudos demonstraram benefícios com bifosfonatos intravenosos, como o ácido zoledrónico (ZOL) em mulheres na pré-menopausa com CM que recebem quimioterapia neoadjuvante e/ou tratamento endócrino para prevenção de osteopenia. (10)

Kyvernitakis I et al. demonstrou que a adição de 4mg de ZOL intravenoso a cada 3 meses à quimioterapia neoadjuvante e/ou terapêutica endócrina adjuvante impediu a osteopenia durante o período de tratamento dos primeiros 24 meses e mostrou um aumento significativo da densidade mineral óssea. (10)

Para além dos bifosfonatos, o denosumab, que é um anticorpo monoclonal sintético totalmente humano que tem por alvo o RANKL, também melhora a estrutura óssea e reduz a morbidade associada aos efeitos ósseos uma vez que inibe a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos. A dose recomendada é de 120 mg via subcutânea a cada 4 semanas e tem como efeitos adversos: *rash*, hipocalcemia sintomática, osteonecrose da mandíbula, aumento dos níveis de paratormona e infeção dos aparelhos urinário e respiratório. (14)

4. Conclusão

O cancro da mama em idade jovem é um tema bastante debatido na comunidade científica dadas as repercussões do seu tratamento na mulher hormonalmente ativa, assim como as características moleculares intrínsecas inerentes ao tumor. Uma vez que os tumores associados a este grupo etário adquirem um caráter mais agressivo, isto é, são tumores frequentemente do subtipo triplo negativo ou sobre-expressão HER2, justifica-se a utilização de tratamentos mais agressivos.

Não existe um tratamento perfeito, uma vez que qualquer abordagem terapêutica tem as suas implicações. No subtipo triplo negativo, a principal abordagem terapêutica passa pela quimioterapia, sendo que as *guidelines* recomendam a utilização de regimes combinados à base de Taxano, Antraciclina, Ciclofosfamida, Cisplatina e Fluorouracil. Além da quimioterapia, a imunoterapia parece ter um papel relevante no tratamento deste subtipo molecular intrínseco, contudo, continua a ser uma opção secundária. As doentes subtipo sobre-expressão HER2 beneficiam de terapêutica sistémica direcionada ao recetor HER2 que pode ser complementada com quimioterapia.

Uma vez que estas doentes, dado a biologia tumoral, necessitam de terapêuticas severas com agentes citotóxicos ou terapêuticas prolongadas, os efeitos adversos causados pelos tratamentos são igualmente nocivos. Linfedema, cardiotoxicidade, polineuropatia, osteopenia, entre outros são alguns dos muitos efeitos adversos causados pelo tratamento destes tumores, no entanto, o efeito secundário major e aquele que desperta mais a atenção da comunidade científica, dada as idades das doentes, é a infertilidade. A quimioterapia citotóxica, terapêutica endócrina e supressão ovárica são todos tratamentos comuns do cancro da mama que podem diminuir significativamente ou atrasar a capacidade reprodutiva destas jovens após a conclusão do tratamento. O encaminhamento precoce para um profissional especializado na área da reprodução é um passo essencial. Atualmente existem múltiplas opções para a preservação da fertilidade, contudo não há uma técnica perfeita, pelo que a sua escolha pode depender de vários fatores.

Assim, estudos adicionais deverão ser feitos na tentativa de encontrar novas abordagens que possam diminuir a toxicidade e, conseqüentemente, as implicações que delas advêm. Relativamente às opções de fertilidade, também deverão ser alvo de novos estudos de modo a haver um consenso na comunidade científica sobre a técnica a propor a uma jovem com cancro da mama.

5. Agradecimentos

Este trabalho representa uma conquista no meu percurso académico como estudante de Medicina, pelo que não posso deixar de agradecer a todas as pessoas que me apoiaram e ajudaram durante a sua realização.

À Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Ribeiro e à Dra. Inês Nobre Gois pela orientação e coorientação, respetivamente, pelos conhecimentos transmitidos, bem como pelo contributo para o alargamento do meu interesse nesta área científica.

À minha família, em especial aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo incentivo diário durante a realização deste trabalho, assim como durante todo o meu percurso académico. Acredito que parte deste percurso académico se deve a eles, pelo que reforço a minha gratidão por todos os valores transmitidos.

Aos meus amigos pela amizade, pelo companheirismo e por toda a força e apoio em momentos difíceis.

6. Bibliografia

1. Ding W, Li Z, Wang C, Dai J, Ruan G, Tu C. Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12908.
2. Vafa S, Zarrati M, Malakootinejad M, Totmaj AS, Zayeri F, Salehi M, et al. Calorie restriction and synbiotics effect on quality of life and edema reduction in breast cancer-related lymphedema, a clinical trial. *Breast*. 2020;54:37-45.
3. Silvestris E, Dellino M, Cafforio P, Paradiso AV, Cormio G, D'Oronzo S. Breast cancer: an update on treatment-related infertility. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(3):647-57.
4. Ibrahim M, Muanza T, Smirnow N, Sateren W, Fournier B, Kavan P, et al. Time course of upper limb function and return-to-work post-radiotherapy in young adults with breast cancer: a pilot randomized control trial on effects of targeted exercise program. *J Cancer Surviv*. 2017;11(6):791-9.
5. Vuković P, Kasum M, Raguz J, Lonjak N, Bilić Knežević S, Orešković I, et al. FERTILITY PRESERVATION IN YOUNG WOMEN WITH EARLY-STAGE BREAST CANCER. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):147-56.
6. Christian N, Gemignani ML. Issues with Fertility in Young Women with Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(7):58.
7. Vila MM, Barco Berron SD, Gil-Gil M, Ochoa-Arnedo C, Vázquez RV. Psychosocial aspects and life project disruption in young women diagnosed with metastatic hormone-sensitive HER2-negative breast cancer. *Breast*. 2020;53:44-50.
8. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, Azim HA, Jr., Peccatori FA, Ignatiadis M, et al. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:61-70.
9. Vollmers PL, Mundhenke C, Maass N, Bauerschlag D, Kratzenstein S, Röcken C, et al. Evaluation of the effects of sensorimotor exercise on physical and psychological parameters in breast cancer patients undergoing neurotoxic chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(9):1785-92.
10. Kyvernitakis I, Kann PH, Thomasius F, Hars O, Hadji P. Prevention of breast cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women treated with zoledronic acid: Final 5-year results from the randomized, double-blind, placebo-controlled ProBONE II trial. *Bone*. 2018;114:109-15.
11. Iwamoto T, Hara F, Uemura Y, Mukai H, Watanabe T, Ohashi Y. NSAS-BC02 substudy of chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) in premenopausal patients who received either taxane alone or doxorubicin(A) cyclophosphamide(C) followed by taxane as postoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):325-32.

12. Paskett ED, Le-Rademacher J, Oliveri JM, Liu H, Seisler DK, Sloan JA, et al. A randomized study to prevent lymphedema in women treated for breast cancer: CALGB 70305 (Alliance). *Cancer*. 2021;127(2):291-9.
13. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist*. 2017;22(9):1028-38.
14. Afonso IFPCA, Ferreira A, Martins A, Lopes AR, Laranja A, Cruz A, et al. Manual de Oncologia SPO

Abordagem e tratamento do cancro da mama: edit.on.lab.,Ida.; 2020. 296 p.

15. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
16. Breast

Source: Globocan 2020 [Internet]. The Global Cancer Observatory. 2020.

17. Conte B, Soldato D, Razeti MG, Fregatti P, de Azambuja E, Schettini F, et al. De novo Metastatic Breast Cancer Arising in Young Women: Review of the Current Evidence. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(1):78-87.
18. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018;23(5):556-65.
19. Toi M, Imoto S, Ishida T, Ito Y, Iwata H, Masuda N, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):74-84.
20. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1518-30.
21. Sella T, Ruddy KJ, Carey LA, Partridge AH. Optimal Endocrine Therapy in Premenopausal Women: A Pragmatic Approach to Unanswered Questions. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(3):211-6.
22. Clancy C, Lynch J, P OC, Dowling M. Breast cancer patients' experiences of adherence and persistence to oral endocrine therapy: A qualitative evidence synthesis. *Eur J Oncol Nurs*. 2020;44:101706.
23. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-118.

24. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-21.
25. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Albain KS, Saphner TJ, Badve SS, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(3):367-74.
26. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B breast cancer: molecular characterization, clinical management, and future perspectives. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2794-803.
27. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61.
28. Pohl-Rescigno E, Hauke J, Loibl S, Möbus V, Denkert C, Fasching PA, et al. Association of Germline Variant Status With Therapy Response in High-risk Early-Stage Breast Cancer: A Secondary Analysis of the GeparOcto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):744-8.
29. Golshan M, Loibl S, Wong SM, Houber JB, O'Shaughnessy J, Rugo HS, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020;155(3):e195410.
30. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1539-48.
31. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-41.
32. Doan TN, Barendregt J. Adjuvant trastuzumab chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of randomised trials and cost-effectiveness analysis. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20082.
33. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42.
34. Papakonstantinou A, Matikas A, Bengtsson NO, Malmström P, Hedayati E, Steger G, et al. Efficacy and safety of tailored and dose-dense adjuvant chemotherapy and trastuzumab for resected HER2-positive breast cancer: Results from the phase 3 PANTHER trial. *Cancer.* 2020;126(6):1175-82.

35. Fernandez-Martinez A, Krop IE, Hillman DW, Polley MY, Parker JS, Huebner L, et al. Survival, Pathologic Response, and Genomics in CALGB 40601 (Alliance), a Neoadjuvant Phase III Trial of Paclitaxel-Trastuzumab With or Without Lapatinib in HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4184-93.
36. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591-8.
37. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.
38. Naughton MJ, Liu H, Seisler DK, Le-Rademacher J, Armer JM, Oliveri JM, et al. Health-related quality of life outcomes for the LEAP study-CALGB 70305 (Alliance): A lymphedema prevention intervention trial for newly diagnosed breast cancer patients. *Cancer*. 2021;127(2):300-9.
39. Ruddy KJ, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Freedman RA, Thompson CA, Hashmi SK, et al. Impact of treatment regimen on acute care use during and after adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(3):515-25.
40. Ackland SP, GebSKI V, Zdenkowski N, Wilson A, Green M, Tees S, et al. Dose intensity in anthracycline-based chemotherapy for metastatic breast cancer: mature results of the randomised clinical trial ANZ 9311. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(2):357-65.
41. Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2019;112:57-65.
42. Lee CH, Zhang JF, Yuan KS, Wu ATH, Wu SY. Risk of cardiotoxicity induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(7):629-39.
43. Yu KD, Ge JY, Liu XY, Mo M, He M, Shao ZM. Cyclophosphamide-Free Adjuvant Chemotherapy for Ovarian Protection in Young Women With Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1352-9.
44. Letourneau J, Juarez-Hernandez F, Wald K, Ribeiro S, Wang A, McCulloch CE, et al. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the TAMoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(9):2455-63.
45. Yardley DA, Hart L, Favret A, Blau S, Diab S, Richards D, et al. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(4):268-77.e1.

46. Sofiyeva N, Siepmann T, Barlinn K, Seli E, Ata B. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Gonadal Protection During Gonadotoxic Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2019;26(7):939-53.
47. Kirshner JJ, McDonald MC, 3rd, Kruter F, Guinigundo AS, Vanni L, Maxwell CL, et al. NOLAN: a randomized, phase 2 study to estimate the effect of prophylactic naproxen or loratadine vs no prophylactic treatment on bone pain in patients with early-stage breast cancer receiving chemotherapy and pegfilgrastim. *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1323-34.
48. Carr TL, Groot G, Cochran D, Holtlander L. Patient Information Needs and Breast Reconstruction After Mastectomy: A Qualitative Meta-Synthesis. *Cancer Nurs.* 2019;42(3):229-41.