

Título: Cáncer de mama localmente avanzado en Brasil: estado actual y perspectivas futuras.

Autores: Gustavo Werutsky^{1,2}, Paulo Nunes^{1,2} Carlos Barrios^{1,2}

Direcciones institucionales:

1 Grupo Cooperativo Latinoamericano de Oncología (LACOG), Porto Alegre
Brasil

2 Departamento de medicina oncológica, Hospital São Lucas PUCRS, Porto
Alegre, Brasil

Autor correspondiente: Gustavo Werutsky, MD. Grupo Cooperativo Latinoamericano de Oncología. Avenida Ipiranga 6681, 99A, habitación 806, Porto Alegre, Brasil. Correo electrónico: gustavo.werutsky@lacog.org.br

RESUMEN

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres de todo el mundo y de Brasil. A una alta proporción de pacientes se les diagnostica cáncer localmente avanzado de mama (CLAM) en Brasil debido principalmente a la cobertura limitada de los programas de detección. La disparidad en el acceso a un tratamiento óptimo es evidente entre los sistemas de salud públicos y privados, lo cual repercute en el resultado de la paciente. La investigación clínica es una oportunidad para las pacientes, instituciones e investigadores y, por lo tanto, debe facilitarse a través de un mejor entorno regulador. En un país que afronta una tendencia al alza en la incidencia del cáncer de mama para los próximos años es fundamental mejorar la detección e incorporar nuevos medicamentos y dispositivos en el sistema de salud pública para controlar los casos de CLAM.

Palabras clave: *cáncer de mama; tratamiento; supervivencia; Brasil;*

1 Introducción

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres de todo el mundo y de Brasil. La Organización Mundial de la Salud estimó en 1.67 millones los nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados en 2012 (25 % de todos los cánceres) [1]. Los datos del Instituto Nacional de Cáncer de Brasil sitúan en 59 700 los nuevos casos de cáncer de mama en 2018; por lo tanto, es la neoplasia más frecuente en mujeres de casi todas las regiones brasileñas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma [2]. La Carga Mundial de Morbilidad [3] cifró en 545 589 las muertes en todo el mundo por cáncer de mama y en 17 018 las muertes en Brasil en 2016.

En los últimos veinte años, las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer de mama han aumentado en Brasil. En el período de 2006 a 2016, la tasa de incidencia tuvo un incremento anual de 2,54 % [3] mientras que la tasa de mortalidad tuvo un incremento del 12,2% de 1990 a 2015 [4]. Por el contrario, se ha observado una disminución de la mortalidad por cáncer de mama en la mayoría de los países de altos ingresos de Europa y América del Norte [5]. Brasil, al igual que otros países de América Latina, se enfrenta a un cambio demográfico y epidemiológico y, en consecuencia, a una mayor incidencia de enfermedades no transmisibles, de entre las que el cáncer es una de las que más prevalece. A pesar de que las disparidades regionales dentro del país se perciben en términos de diagnóstico, tratamiento y resultados asociados con factores socioeconómicos por ejemplo [6] [7].

2 Diagnóstico de cáncer localmente avanzado de mama (CLAM) en Brasil

2.1 Detección del cáncer de mama

Las directrices nacionales brasileñas publicadas en 2015 recomiendan la realización de exámenes de mamografía al menos cada dos años para mujeres de 50 a 69 años de edad y todos los años a partir de los 35 años para mujeres con antecedentes familiares [8]. Sin embargo, el acceso a los escáneres de detección es un problema actual en el país. El número exacto de mujeres que se someten a mamografías de detección es desconocido en el país; una encuesta reciente de la Sociedade Brasileira de Mastologia mostró una cobertura muy baja, del 1,5 % al 35 % de la población objetivo, dependiendo del estado regional [9]. No es de extrañar que los informes de los médicos brasileños afirmen que el 80 % de los casos de cáncer de mama sean directamente diagnosticados por los mismos pacientes [10]. Por otra parte, hay un retraso entre la mamografía y la interpretación de las imágenes de hasta 30 días para el 66 % de mamografías selectivas de detección y de más de 3 meses para el 20 % de las exploraciones [11,12]. Además, debido a las preocupaciones por la calidad de las mamografías, el Ministerio de salud lanzó un programa de auditoría de 2017 al 2019 para certificar varias instituciones que realizan mamografías [13].

Finalmente, los estudios observacionales han determinado que el tiempo medio desde la presentación de cáncer de mama (por ejemplo, los síntomas o la mamografía) hasta el diagnóstico (biopsia) en Brasil es de entre 75 y 185 días, lo que puede afectar al estado de la paciente en el momento del diagnóstico y la supervivencia. [11,14].

2.2 Estadio en el diagnóstico

El estudio Amazona [7,15], el estudio de cohorte retrospectivo brasileño más grande de cáncer de mama realizado por Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama (GBECAM) que incluye 3 142 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en 2001 y 2005, advirtió diferencias del estadio en el diagnóstico dependiendo del tipo de seguro de salud. En el conjunto de estudios de población, la distribución de estadios fue la siguiente: el 20 % eran estadio I, el 48 % estadio II, el 28 % estadio III y el 5 % estadio IV. Casi el 33 % de las pacientes diagnosticadas en las instituciones públicas eran estadio III frente al 16 % en instituciones privadas [7,16]. En otra cohorte [16] de 1 230 pacientes desde 2012 a 2016 en institución privada de Río de Janeiro, el 79 % eran estadio I o II y el 16,1 % eran estadio III. Por lo tanto, las pacientes del sistema público de salud presentaron un mayor índice de CLAM debido probablemente a la falta de información y de acceso a los programas de detección del cáncer de mama. Además, también existen diferencias regionales en términos de estadio en el momento del diagnóstico en Brasil, donde las pacientes de los estados del norte y centro-oeste, que tienen una tasa más alta de pobreza, tienen mayor probabilidad de que se les diagnostique CLAM [10].

2.3 Subtipos moleculares, precisión diagnóstica y pruebas genéticas.

Los datos que arroja el estudio de Amazona señalaron que casi el 70 % de las pacientes fueron diagnosticados de cáncer de mama con ER y PR positivos, alrededor del 20 % con HER-2 positivo (ER y PR positivo o negativo) y el 21 % con subtipo triple negativo [15]. Existen diferencias regionales en la distribución de los subtipos moleculares. Se diagnostica cáncer de mama con triple negativo a más mujeres en el norte y en el centro-oeste que en otras

regiones, en contraste con el tipo luminal y HER2 positivo, que es más frecuente en las regiones del sur y del sudeste [inédito]. Otros estudios nacionales mostraron la misma distribución, que es similar a las descritas en los países desarrollados [17].

En Brasil, no hay programas nacionales de calidad oficial encaminados a la normalización y certificación del análisis patológico e informe del cáncer de mama [10]. Alrededor del 22 % de los procedimientos de biopsia por aspiración con aguja fina obtuvieron un material inadecuado para el análisis citopatológico, con índices de hasta el 38 % en los casos más pobres [18]. Un estudio de Salles encontró una concordancia del 60 % en el diagnóstico de las biopsias de mama 329 entre dos patólogos en una misma institución brasileña [19]. Una concordancia entre laboratorios locales y centrales para la expresión de ER y PR fue de 89,4 % y 85 %, respectivamente, que son similares a otros países. En cuanto a la prueba de HER2, hay una falta de estandarización en algunos laboratorios y la hibridación fluorescente in situ (HFIS) no está disponible en todos los laboratorios [10]. En general, se espera un buen control de calidad en los laboratorios; a pesar de los pocos datos publicados sobre este tema, un estudio, por ejemplo, encontró una concordancia expresivamente baja, del 34 %, de las pruebas de HER2 entre los laboratorios locales y centrales. [20].

Por lo tanto, la validación y las rigurosas medidas de control de calidad son muy recomendables para evitar el tratamiento erróneo de pacientes con cáncer de mama en Brasil.

El acceso a la prueba de BRCA en Brasil es escaso debido principalmente a la falta de cobertura de los sistemas de salud tanto público

como privado y a los pocos genetistas dedicados al cáncer de mama o que participan en las reuniones multidisciplinarias. Algunos estudios [21-23] que han determinado el perfil de las familias en situación de riesgo por cáncer de mama y de ovario hereditarios (CMOH) encontraron una prevalencia de 3,4 % a 21,5 % de los pacientes que albergan mutaciones BRCA1/BRCA2. El conocimiento sobre el espectro mutacional de la línea germinal entre las pacientes brasileñas con CMOH es limitado. Más importante aún, la descripción más amplia [24] del espectro de mutaciones de BRCA en la línea germinal en diferentes regiones geográficas brasileñas mostró una heterogeneidad molecular significativa en los genes BRCA1 y BRCA2 entre las portadoras brasileñas.

3 Tratamiento del CLAM en Brasil

3.1 Cirugía

No existen estudios que analicen la calidad de la cirugía del cáncer de mama en Brasil [10]. Aunque el tratamiento quirúrgico llevado a cabo por un cirujano de mamas se asocia con mejores resultados, la mayoría de las cirugías para el cáncer de mama en Brasil son realizadas por profesionales no especializados [10], lo que puede asociarse con tasas más bajas de terapia de conservación mamaria y tasas más altas de márgenes positivos, que asimismo pueden aumentar la reoperación o el uso de radioterapia y terapia sistémica, que aumentan los costos de atención médica [25,26]. De acuerdo con los datos oficiales de reembolso del SUS en 2010, el 65 % de las cirugías terapéuticas de mama fueron mastectomías y el 35 % fueron tumorectomías [10]. Las tasas de mastectomía son menores en el sistema privado (40,1 %) de lo que lo son

en el sistema público (51,7 %), probablemente reflejando diferencias en el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico [7].

3.2 Radioterapia

La terapia de radiación es un componente clave en el tratamiento del CLAM, con impacto en el control local y la supervivencia. En general, hay escasez de recursos de radioterapia en los países en vías de desarrollo, lo que puede afectar el tratamiento óptimo de las pacientes con cirugía de conservación mamaria o aumentar las tasas de mastectomía [27]. En comparación con los EE. UU., Brasil tiene un número menor de unidades de radiación (9,85 frente a 0,93 por millón de habitantes), aunque esa tasa es comparable con otros países de América Latina [28]. Se estima que Brasil necesitaría doblar en número sus equipos de radiación en el sistema de salud pública para cubrir a toda la población, así como instalar estos equipos en 2 o 3 estados que no disponen de máquinas o tienen muy pocas. [29] Por lo tanto, muchas pacientes tienen que viajar largas distancias para el tratamiento y experimentan retrasos en el mismo, especialmente las que viven lejos de las áreas metropolitanas [30].

3.3 Tratamiento sistémico

Desde 2012, una Ley Federal del Gobierno de Brasil ha establecido que los pacientes a los que se les diagnostique cáncer en Brasil tienen acceso a un tratamiento actual gratuito que debe comenzar como máximo 60 días después del diagnóstico de cáncer (Ley n. 12,732, noviembre). 22, 2012).

En el sistema de salud pública de Brasil, que cubre aproximadamente las tres cuartas partes de la población del país, el acceso a la terapia dirigida HER2 está restringido. En el país, el trastuzumab ha estado disponible para el tratamiento adyuvante de pacientes con enfermedad en etapa temprana o localmente avanzada en el sistema de salud pública desde 2013, casi diez años después de su aprobación en Europa y EE. UU. El pertuzumab, otro medicamento eficaz en el tratamiento adyuvante o neoadyuvante de CLAM, aún no está disponible para las pacientes cubiertas por la salud pública. Por otra parte, el pertuzumab fue aprobado sólo en 2018 para el tratamiento de los pacientes de cáncer de mama con metástasis. Las pacientes con seguro privado (una cuarta parte de la población) tienen acceso a todos los agentes trastuzumab y pertuzumab anti-HER2 aprobados disponibles para ser utilizados como tratamiento (neo)adyuvante. [31]

Además, existen disparidades en el acceso a algunos tipos de endocrino en Brasil. Aunque el tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa adyuvantes están disponibles para todas las pacientes, el tratamiento endocrino extendido más allá de 5 años no está cubierto por el sistema de salud pública, lo que implica perder los beneficios de esta estrategia terapéutica en pacientes concretos. [32-34] Un registro prospectivo reciente (AMAZONA III) llevado a cabo por GBECAM y el grupo de oncología cooperativa de América Latina (LACOG) muestra una alta prevalencia de mujeres jóvenes (8,4 % \leq 35 años y 34,8 % con 36-50 años) a las que se les diagnosticó cáncer de mama entre 2016 y 2018 en Brasil (datos no publicados). Sin embargo, las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama tienen acceso limitado a los fármacos de supresión de la función ovárica (SFO) (por ejemplo, agonistas de la

hormona liberadora de gonadotropina) para preservar la fertilidad o para usarse en combinación con el tratamiento endocrino adyuvante [35-37]. Por lo tanto, a pesar del beneficio establecido de la SFO en términos de supervivencia libre de enfermedad y global demostrada en los ensayos SOFT y TEXT [38], las mujeres jóvenes con CLAM que se beneficiarían más con este régimen tienen un alto riesgo de obtener resultados pobres en Brasil.

El proceso de aprobación de medicamentos en Brasil por parte de la agencia reguladora brasileña, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), no garantiza el acceso a todos los pacientes. Los medicamentos aprobados deben ser proporcionados por el seguro de salud privado y, ratificada su aprobación por la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, se proporcionan al sistema público, por lo que varios medicamentos más allá de los del cáncer de mama no están disponibles para otros pacientes con cáncer.

4 Investigación sobre el cáncer de mama

4.1 Acceso a ensayos clínicos en Brasil

La investigación clínica es una oportunidad para un tratamiento óptimo con terapias innovadoras para las pacientes con cáncer de mama, así como para el desarrollo profesional de los investigadores y la calificación de las instituciones. En una encuesta, el 94 % de oncólogos que ejercen en América Latina advirtieron que la investigación clínicoepidemiológica del cáncer de mama era insuficiente en su país. Las principales barreras son la falta de tiempo y apoyo financiero, por lo tanto, los ensayos clínicos en Brasil y América

Latina son principalmente ensayos farmacéuticos patrocinados y menos del 1 % son estudios académicos. [39]

Aunque se necesita más inversión en investigación clínica en toda América Latina, Brasil ya es un líder en esta área, y muchas instituciones de ensayos clínicos brasileños tienen tasas de inscripción más altas que las de EE. UU. o Europa [40], lo que resulta atractivo para la realización de ensayos internacionales. Una de las razones para estas altas tasas de acumulación es la disparidad en el acceso a buenas terapias estándar en muchos servicios públicos, lo que hace que la participación en ensayos clínicos sea una opción atractiva para los pacientes [10].

En comparación con otros países de América Latina, el número de ensayos abiertos para el cáncer de mama en Brasil es mayor; sin embargo, esto es menos del 5 % de los estudios realizados en todo el mundo.

El tiempo promedio para la aprobación regulatoria de un protocolo de investigación en Brasil es de 6 a 7 meses y medio, en comparación con los 2 o 3 meses de los EE. UU. [41]. Esto tiene un efecto importante en la competitividad de Brasil para atraer más estudios, especialmente ensayos de fase I y fase II.

Estos hechos se reflejan en pocas publicaciones sobre el cáncer de mama en Brasil. En los últimos cinco años, sólo 146 artículos fueron publicados en revistas indexadas de PubMed y en comparación con otros países de América Latina, Brasil tiene una mayor producción científica.

Conclusión

A una alta proporción de pacientes se les diagnostica CLAM en Brasil principalmente debido a la limitada cobertura del programa de detección. La

disparidad en el acceso a un tratamiento óptimo es evidente entre los sistemas de salud públicos y privados, lo cual repercute en el resultado de la paciente. La investigación clínica es una oportunidad para las pacientes, instituciones e investigadores y, por lo tanto, debe facilitarse a través de un mejor entorno regulador. En un país que afronta una tendencia al alza en la incidencia del cáncer de mama para los próximos años es fundamental mejorar la detección e incorporar nuevos medicamentos y dispositivos en el sistema de salud pública para controlar los casos de CLAM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses potencial con respecto a este artículo de análisis.

Declaración de financiación

Los autores no tenían ninguna fuente de financiamiento relacionada con este artículo de revisión.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al (2015) **Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012**. *Int J Cancer* **136**, E359-386.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes. (2018) *Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil*, Rio de Janeiro. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization [<http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>]. Date accessed: 06/05/18.
4. Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX de, Curado MP, Mooney M, et al (2017) **Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015**. *Rev Bras Epidemiol* **20**:102–15.

5. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al (2016) **The global decrease in cancer mortality: trends and disparities.** *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* **27**, 926–33.
6. Soares LR, Gonzaga CMR, Branquinho LW, Sousa A-LL, Souza MR, Freitas-Junior R (2015) **Mortalidade por câncer de mama feminino no Brasil de acordo com a cor.** *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia* **37**, 388–92.
7. Liedke PER, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al (2014) **Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **23**, 126–33.
8. Instituto Nacional de Câncer (2015) *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama*, Rio de Janeiro.
9. Kosachenco C. **Queda no número de mamografias no Brasil preocupa especialistas** [<https://gauchazh.clicrbs.com.br/saude/vida/noticia/2017/02/queda-no-numero-de-mamografias-no-brasil-preocupa-especialistas-9729463.html>]. *GaúchaZH*. 2017. Date accessed: 11/08/18.
10. Lee BL, Liedke PE, Barrios CH, Simon SD, Finkelstein DM, Goss PE (2012) **Breast cancer in Brazil: present status and future goals.** *Lancet Oncol* **13**, e95–102.
11. Trufelli DC, Miranda V da C, Santos MBBB, Fraile NMP, Pecoroni PG, Gonzaga S de FR, et al (2008) **Analysis of delays in diagnosis and treatment of breast cancer patients at a public hospital.** *Rev Assoc Medica Bras* **54**, 72–6.
12. Cazap E, Buzaid A, Garbino C, de la Garza J, Orlandi F, Schwartzmann G, et al (2010) **Breast cancer in Latin America: experts perceptions compared with medical care standards.** *Breast Edinb Scotl* **19**, 50–4.
13. Programa verifica qualidade de serviços de mamografia no Brasil [<http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2017/10/programa-verifica-qualidade-de-servicos-de-mamografia-no-brasil>]. Date accessed: 11/08/18.
14. Rezende MCR, Koch HA, Figueiredo J de A, Thuler LCS (2009) **Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro.** *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia* **31**, 75–81.
15. Simon S, Bines J, Barrios C, Nunes J, Gomes E, Pacheco F, et al (2009) **Clinical Characteristics and Outcome of Treatment of Brazilian Women with Breast Cancer Treated at Public and Private Institutions – The AMAZONE Project of the Brazilian Breast Cancer Study Group (GBECAM).** *Cancer Res* **69**, 3082–3082.
16. Boukai A, Gonçalves AC, Padoan M, Andrade P, Carvalho N, Lemos F, et al (2018) **Outcome of Patients With Breast Cancer Treated in a Private Health Care Institution in Brazil.** *J Glob Oncol* **4**, 1–10.

17. Gonçalves H, Guerra MR, Duarte Cintra JR, Fayer VA, Brum IV, Bustamante Teixeira MT (2018) **Survival Study of Triple-Negative and Non-Triple-Negative Breast Cancer in a Brazilian Cohort.** *Clin Med Insights Oncol* **12**, 1-10.
18. Instituto Nacional de Câncer (2010) *Informação para o avanço das ações de controle do câncer de mama no Brasil*, Rio de Janeiro.
19. Salles M de A, Sanches FSF, Perez AA, Gobbi H (2008) **Importance of a second opinion in breast surgical pathology and therapeutic implications.** *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet* **30**, 602–8.
20. Wludarski SCL, Lopes LF, Berto E Silva TR, Carvalho FM, Weiss LM, Bacchi CE (2011) **HER2 testing in breast carcinoma: very low concordance rate between reference and local laboratories in Brazil** *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM* **19**, 112–8.
21. Fernandes GC, Michelli RAD, Galvão HCR, Paula AE, Pereira R, Andrade CE, et al (2016) **Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry.** *Oncotarget* **7**, 80465–81.
22. Ewald IP, Cossio SL, Palmero EI, Pinheiro M, Nascimento IL de O, Machado TMB, et al (2016) **BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Brazilian individuals with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome.** *Genet Mol Biol* **39**, 223–31.
23. Alemar B, Gregório C, Herzog J, Matzenbacher Bittar C, Brinckmann Oliveira Netto C, Artigas O, et al (2017) **BRCA1 and BRCA2 mutational profile and prevalence in hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) probands from Southern Brazil: Are international testing criteria appropriate for this specific population?** *PloS One* **12**, e0187630.
24. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, Moreira MAM, Ribeiro-Dos-Santos Â, Abe-Sandes K, et al (2018) **The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil.** *Sci Rep* **8**, 9188.
25. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al (1999) **Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **44**, 1005–15.
26. Rutgers EJT (2005) **Guidelines to assure quality in breast cancer surgery.** *Eur J Surg Oncol* **31**, 568–76.
27. Salminen E, Izewska J, Andreo P (2005) **IAEA's role in the global management of cancer-focus on upgrading radiotherapy services.** *Acta Oncol Stockh Swed* **44**, 816–24.
28. International Atomic Energy Agency (2017) *Radiotherapy in cancer care: facing the global challenge*, Vienna.

29. Ministério da Saúde realiza 1º Censo de Radioterapia no Brasil [<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2018/ministerio-realiza-1-censo-radioterapia-brasil>]. Data accessed: 11/08/18.
30. Diegues SS, Ciconelli RM, Segreto RA (2008) **Causas de interrupção não-programadas da radioterapia.** *Radiol Bras* **41**, 103–8.
31. Debiassi M, Reinert T, Kaliks R, Amorim G, Caleffi M, Sampaio C, et al (2016) **Estimation of Premature Deaths From Lack of Access to Anti-HER2 Therapy for Advanced Breast Cancer in the Brazilian Public Health System.** *J Glob Oncol* **3**, 201–7.
32. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al (2016) **Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years.** *N Engl J Med* **375**, 209–19.
33. Jinih M, Relihan N, Corrigan MA, O'Reilly S, Redmond HP (2017) **Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Evidence and Update - A Review.** *Breast J* **23**, 694–705.
34. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Duijm-de Carpentier M, Putter H, van den Bosch J, et al (2018) **Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05).** *J Natl Cancer Inst* **1**, 110.
35. Robertson JFR, Blamey RW (2003) **The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women.** *Eur J Cancer* **39**, 861–9.
36. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al (2017) **GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial.** *Ann Oncol* **28**, 1811–6.
37. Ministério da Saúde (2015). **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.** *Portaria nº 1.008 set 30, 2015.*
38. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al (2018) **Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer.** *N Engl J Med* **379**, 122–37.
39. Cazap E, Buzaid AC, Garbino C, de la Garza J, Orlandi FJ, Schwartzmann G, et al (2008) **Breast cancer in Latin America: results of the Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation expert survey.** *Cancer* **113**, 2359–65.
40. Schwartzmann G (2001) **Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem.** *J Clin Oncol* **19**, 118S-124S.
41. Hurley D (2007) **Leveraging Latin Assets in Clinical Trials.** *Drug Mark Dev* **18**, 25–7.