

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

RESIDÊNCIA MÉDICA – ONCOLOGIA CLÍNICA

HELENA DE SOUZA E MELLO KREMER

GABRIELA MELO DELATORRE

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA APÓS TRATAMENTO DE CÂNCER DE
MAMA INICIAL: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Rio de Janeiro/RJ

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

HELENA DE SOUZA E MELLO KREMER

GABRIELA MELO DELATORRE

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA APÓS TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA INICIAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

Relatório final apresentado à
Universidade Federal do Rio de Janeiro
como parte das exigências para a
obtenção de conclusão de Residência
Médica.

Rio de Janeiro/RJ - 2024

Orientador: Dr Jacques Bines

Médico Oncologista – HUCFF/UFRJ

RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) como segunda neoplasia primária após tratamento de câncer de mama inicial é infrequente, com poucos relatos na literatura. O trabalho a seguir tem como objetivo buscar dados na literatura, na forma de revisão narrativa, a fim de resumir e atualizar o conhecimento sobre este diagnóstico.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica (LMC). leucemia mieloide crônica secundária. segundo primário. câncer de mama.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) as a secondary neoplasm after treatment of early breast cancer is uncommon, with few reports in the literature. This study aims to research the data available in the form of a narrative review in order to summarize information concerning this diagnosis.

Keywords: Chronic myeloid leukemia (CML). Secondary chronic myeloid leucemia. second primary. breast cancer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	10
3. MÉTODO.....	11
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSSÃO	13
6. CONCLUSÃO.....	19
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos estudos selecionados	12
---	----

1. INTRODUÇÃO

O câncer é, atualmente, o principal problema de saúde pública do mundo. É uma das principais causas de morte globalmente, correspondendo à primeira ou segunda causa de morte prematura antes dos 70 anos (SANTOS, M. DE O. et al, 2023). No Brasil, o câncer de mama é o mais comum entre as mulheres, depois do câncer de pele não melanoma, correspondendo a cerca de 28% dos novos cânceres entre as mulheres (“Câncer de mama”, [s.d.]). É, também, a principal causa de morte por câncer entre as mulheres brasileiras, com uma taxa de mortalidade de 11,71 óbitos/100.000 mulheres (“Mortalidade”, [s.d.]).

Contudo, com a implementação de estratégias de rastreio e o avanço dos tratamentos, os pacientes estão conseguindo viver por muitos anos após seu diagnóstico. De fato, sobreviventes do câncer de mama representavam, em 2004, 41% das mulheres sobreviventes de câncer nos Estados Unidos (KLUTHCOVSKY; URBANETZ, 2012). Apesar desse aumento de sobrevida, esses pacientes têm risco significativamente maior de desenvolverem e morrerem de um segundo tumor primário (RAMIN et al., 2023). Alguns estudos sugerem uma relação entre câncer de mama com um risco aumentado para desenvolver outras malignidades (AL-HUSSEINI et al., 2018).

Em vista disso, vários estudos populacionais avaliaram a incidência de uma segunda neoplasia após tratamento do câncer de mama. Em trabalho por Schaapveld et al foi encontrada uma incidência cumulativa de 5,4% de segundo câncer primário não-mama (SCHAAPVELD et al., 2008). Ricceri et al

verificaram um risco de 30% de se desenvolver uma segunda malignidade, excluído câncer de mama contralateral, sendo o câncer colorretal o de maior risco, seguido de linfoma, melanoma, endométrio e rim (FULVIO RICCERI et al., 2015).

Esse risco aumentado de um segundo câncer pode se dar por etiologia semelhante às duas neoplasias, tais como mesmos hábitos de vida, mas também devido ao próprio tratamento do câncer de mama (ANDERSSON et al., 2008). Um trabalho francês avaliou os diferentes tratamentos aos quais os pacientes foram submetidos, dentre quimioterapia, tamoxifeno e radioterapia, e a ocorrência de um segundo tumor primário. Os maiores riscos encontrados foram para leucemia, ovário e cérvix/endométrio. O aumento da incidência de leucemia foi associado à quimioterapia, enquanto a dos tumores ginecológicos, ao tratamento hormonal (KIROVA et al., 2008).

As neoplasias mieloides relacionadas às terapias são aquelas que surgem em pacientes após tratamento quimioterápico, radioterápico, imunossupressor, ou após a exposição documentada a substâncias carcinogênicas (LEONE et al., 2010). Com efeito, alguns trabalhos relataram um aumento na incidência de leucemias após o tratamento do câncer de mama. São citados alguns artigos que reportam um aumento na incidência de neoplasias mieloides após tratamento adjuvante de câncer de mama com quimioterapia, além de um risco ainda maior quando há associação de radioterapia adjuvante (GODLEY; LARSON, 2008). De fato, há muitos estudos que investigaram o impacto do câncer de mama no desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD). Contudo, no que tange à LMC, foram poucos os estudos realizados (AL-HUSSEINI

et al., 2018). Não obstante, um grande estudo populacional escandinavo observou um aumento na incidência de neoplasias hematológicas, inclusive LMC, em pacientes tratados para câncer de mama inicial, até 25 anos após seu tratamento (HOWARD et al., 2007).

Essa monografia visa avaliar na forma de revisão narrativa a evidência disponível na literatura sobre LMC secundária em pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial.

2. OBJETIVO

Revisão narrativa da literatura sobre leucemia mieloide crônica após tratamento de câncer de mama inicial.

3. MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa da literatura que busca avaliar a produção acadêmica sobre o desenvolvimento de leucemia mieloide crônica secundária em pacientes submetidos ao tratamento de câncer de mama inicial, a fim de propor uma discussão sobre o tema.

A pesquisa dos artigos foi realizada entre setembro e outubro de 2024 em duas plataformas de pesquisa, PubMed e Medline, em inglês e português. As palavras chave utilizadas foram “leucemia mieloide crônica secundária”, “leucemia mieloide crônica após câncer de mama”, “myeloid chronic leukemia after breast cancer”, “secondary myeloid chronic leukemia”. Não houve recorte temporal. Foram excluídos os estudos que não responderam a questão da pesquisa, estudos duplicados, que não tivessem seu texto publicado na íntegra, cuja metodologia fosse revisão da literatura, e estudos não escritos em português, espanhol, francês, inglês ou italiano.

A coleta de dados extraiu as seguintes características: ano de publicação, delineamento metodológico, número de participantes do estudo e sua procedência.

4. RESULTADOS

Dentre os onze trabalhos selecionados, verificou-se que suas produções se concentraram nos seguintes países: Estados Unidos (36,4%), Itália (9,1%), China (9,1%), Índia (9,1%), Egito (9,1%), França (9,1%), Dinamarca (18,2%), e um estudo multicêntrico escandinavo (9,1%). Em relação à metodologia, havia um ensaio clínico controlado (9,1%), um estudo quase experimental (9,1%), três relatos de caso (27,3%), cinco estudos de coorte (45,5%) e um estudo transversal (9,1%). Quanto ao ano de publicação, os estudos abrangiam o período entre 1977 e 2022, sendo a maioria (90,9%) publicada após o ano de 2002.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados

Estudo	Tipo de estudo	Nº	Ano	Local
CORNFIELD; BINDER; RATH	Relato de casos	3	1977	Estados Unidos
ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN	Randomizado controlado	1710	2009	Dinamarca
AUTORE et al.	Estudo transversal	48	2019	Itália
WEI; JIANG; SHAO	Coorte retrospectiva	38897	2019	China
AL-HUSSEINI et al.	Coorte retrospectiva	178	2018	Egito/Estados Unidos
KOLLER et al.	Estudo quase experimental	626	2016	Estados Unidos
FRÉDÉRIC BAUDUER et al.	Relato de casos	3	2002	França
TIKKU; JAIN; SHUKLA.	Relato de caso	1	2017	Índia
HOWARD et al.	Coorte retrospectiva	376825	2007	Multicêntrico escandinavo
HJORTH et al.	Coorte	815	2022	Dinamarca
KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD	Coorte	2866	2004	Estados Unidos

Fonte: PubMed e Medline

5. DISCUSSÃO

A LMC secundária ao câncer de mama inicial tratado é uma entidade pouco estudada. De fato, foram poucos os estudos encontrados nesta revisão que avaliam sua incidência, prevalência e características, tanto da doença quanto dos pacientes acometidos.

Existem algumas questões que se impõem quando há um diagnóstico de LMC nesses pacientes. Há dúvidas se existe alguma correlação direta ou indireta para este evento, ou seja, se há um fator de risco inerente a esta população que faça com que alguns pacientes venham a desenvolver LMC após o tratamento de sua doença inicial, ou se se trata de um diagnóstico que é secundário às terapias antineoplásicas oferecidas para o tumor da mama. Outro ponto relevante é entender se esta LMC tem um comportamento clínico e biológico diferente de uma LMC *de novo*, e se existem diferenças citogenéticas, respostas diferentes ao tratamento padrão e de prognóstico.

Esses questionamentos estão melhor elucidados em outras neoplasias hematológicas, como LMA e SMD. Em um estudo francês publicado em 2005 foi encontrado risco pequeno mas significativo de desenvolvimento de LMA e/ou SMD em pacientes que foram submetidos ao tratamento quimioterápico com epirrubicina (PRAGA et al., 2005).

Balduzzi et al fizeram uma revisão da literatura sobre os tipos de LMA secundária ao tratamento, também chamada de *therapy-related* (t-LMA), quando é atribuída ao uso de tratamentos citotóxicos. Foi encontrada uma incidência de LMA secundária em 10 anos de 1,5% em todos os pacientes tratados, de 2,5% em pacientes tratados com quimioterapia e radioterapia, e de 0,5% nos

que receberam apenas quimioterapia, dados esses com significância estatística (BALDUZZI; CASTIGLIONE-GERTSCH, 2005).

Kayser et al avaliaram as características da t-LMA sob a forma de estudo prospectivo, com intuito de compreender melhor as características da doença e da população acometida. Os resultados encontrados sugerem uma diferença tanto na assinatura genética do tumor como nas características populacionais. Tratam-se de tumores que com maior frequência exibem cariótipos aberrantes, se apresentam de forma mais agressiva e que respondem pior aos tratamentos que as LMA *de novo*; quanto à demografia, era mais frequente em pacientes idosos e indicava uma tendência de maior prevalência no sexo feminino. O tempo entre o diagnóstico da primeira neoplasia e o surgimento de LMA foi de aproximadamente 4,04 anos, sendo que 71% tinham histórico de tumor sólido prévio. Dentre estes, o câncer de mama era o tumor mais comum, seguido de tumores de tireoide, gastrointestinais, de próstata e de testículo. (KAYSER et al., 2010).

Em contraste com a abundância de dados sobre t-LMA, a LMC secundária se mantém uma entidade pouco descrita e pouco estudada. Com efeito, são poucos os trabalhos encontrados e estes são, em sua maioria, baseados na avaliação de banco de dados.

O primeiro artigo encontrado foi publicado em 1977, no qual os autores relataram três casos de neoplasias hematológicas secundárias ao tratamento de câncer de mama inicial. Dos três casos descritos, um se tratava de LMC. Na breve revisão realizada pelos autores, já havia algumas séries de casos descrevendo essa condição. Ao final o estudo conclui que há uma possibilidade de essa população ser, de fato, de maior

risco para desenvolvimento de LMC secundária (CORNFIELD; BINDER; RATH, 1977).

Em relato de caso por Miyoshi et al, os autores questionam a possibilidade de um efeito da radioterapia como fator de risco para desenvolvimento de LMC secundária. Neste artigo, no entanto, o caso é referente a um paciente com câncer de próstata (MIYOSHI et al., 2020). A hipótese de que a radioterapia poderia contribuir de alguma forma para o surgimento de LMC secundária também foi explorada por Bauduer et al, em uma série de casos de três pacientes tratadas para câncer de mama inicial que desenvolveram LMC secundária, trazendo o questionamento se a radioterapia seria um fator de risco adicional. Importante notar que, apesar de as três pacientes terem sido submetidas à radioterapia, algumas fizeram tratamento quimioterápico e hormonal, o que acrescenta fatores confundidores e dificulta uma conclusão definitiva (FRÉDÉRIC BAUDUER et al., 2002).

Um ensaio clínico dinamarquês publicado em 1991 avaliou o surgimento de neoplasias hematológicas em pacientes com câncer de mama inicial. As pacientes foram divididas em dois grupos, baixo risco e alto risco, e todas foram submetidas à mastectomia radical. As de baixo risco não receberam outros tratamentos, e as de alto risco foram randomizadas em dois grupos: um recebeu tamoxifeno e radioterapia adjuvantes e outro apenas radioterapia adjuvante. Durante o seguimento foram observados no grupo de pacientes tratadas com radioterapia sete casos de LMA e um de LMC. Ao final, os autores relataram um aumento de risco estatisticamente significativo para leucemias não linfocíticas em pacientes submetidas à irradiação (ANDERSSON; STORM; MOURIDSEN, 1992).

Em se tratando de riscos associados à

quimioterapia, há outros estudos sobre LMC secundária. Um trabalho chinês analisou a população estadunidense usando a base de dados nacional americana. Os autores avaliaram 38897 pacientes e identificaram uma correlação entre quimioterapia e aumento na incidência de LMA e leucemias não linfocíticas, e uma redução de risco de mieloma múltiplo, linfoma e leucemia linfocítica crônica. Não há, contudo, uma análise específica de casos de LMC (WEI; JIANG; SHAO, 2019). Em uma publicação por Al-Husseini et al, a população americana também foi avaliada utilizando a base de dados nacional. Foram encontrados 178 casos de LMC secundária em uma população de 474866 pacientes. Várias análises foram feitas, tais como tempo mediano entre o diagnóstico de câncer de mama e o de LMC (64,5 meses) e em qual idade havia a maior incidência de LMC secundária (maiores de 64 anos). Ao final, concluíram que havia um risco 1,26 maior de esses pacientes serem diagnosticados com LMC que a população geral (AL-HUSSEINI et al., 2018). Similarmente, um grande estudo multicêntrico escandinavo acompanhou 376825 pacientes para identificar se haveria um risco maior de desenvolvimento de LMC secundária ou leucemia linfocítica aguda. Foi visto que há um risco maior para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas secundárias, inclusive LMC, e que este permanece aumentado até 25 anos após o diagnóstico de câncer de mama (HOWARD et al., 2007). Ademais, um trabalho dinamarquês que acompanhou pacientes por 38 anos para identificar o surgimento de neoplasias hematológicas secundárias documentou 45 casos de LMC sob a ótica de algumas variáveis. O risco de LMC foi maior nos primeiros dez anos após os tratamento do câncer de mama, mas mais expressivo nos primeiros cinco, e que este risco permaneceu inalterado

ao longo do tempo; que o risco de LMC foi discretamente menor nos pacientes que receberam radioterapia, indo de encontro com outros dados da literatura; e revelou um risco aumentado em pacientes que fizeram uso de terapia endócrina. Ressaltam, também, que o risco de LMC secundária era maior nos pacientes que foram submetidos a quimioterapia, mas também nos que não o foram, quando comparado à população geral. É interessante destacar que os autores afirmam não dispor de dados sobre hábitos de vida e outros fatores de risco comuns ao câncer de mama e às neoplasias hematológicas, o que poderia gerar um fator confundidor para a análise (HJORTH et al., 2023).

Diferentemente dos estudos expostos anteriormente, Kaplan et al não encontraram aumento na incidência de LMA, SMD e LMC em pacientes tratados para câncer de mama inicial quando comparado a sua incidência na população geral. O trabalho utilizou a base de dados americana como objeto de sua pesquisa, sendo interessante notar que nenhum dos dois pacientes diagnosticados com LMC foram submetidos à quimioterapia, mas ambos foram à radioterapia (KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004).

Além de reconhecer um possível aumento da incidência de LMC secundária nos pacientes com câncer de mama inicial previamente tratado, é preciso entender se esta doença é diferente em termos de assinatura genética, resposta ao tratamento, prognóstico e sobrevida.

No estudo por Kaplan et al citado anteriormente não foi realizada a análise citogenética dos casos de LMC, o que impossibilitou avaliar as características genético-moleculares da doença. Além disso, foi feito o cálculo de sobrevida após o diagnóstico de LMC

secundária, cujos resultados foram de 9 e 13 meses (KAPLAN; MALMGREN; ATWOOD, 2004).

Já o trabalho por Al-Husseini et al, de 2018, revela uma sobrevida global mediana de LMC secundária após câncer de mama de 28 meses (AL-HUSSEINI et al., 2018), achado que é discrepante ao encontrado por Kantarjian et al em seu artigo sobre LMC *de novo*, de 2012, o qual estima uma sobrevida global de aproximadamente 8 anos para estes pacientes (KANTARJIAN et al., 2012).

O trabalho por Koller et al teve como objetivo avaliar a resposta aos inibidores de tirosina quinase (TKI) em pacientes com LMC secundária. Foram incluídos os pacientes diagnosticados após o tratamento de tumores germinativos. Os resultados encontrados foram que estes pacientes apresentaram respostas semelhantes a dos diagnosticados com LMC *de novo*. Apesar disso, ressalta que os pacientes com LMC secundária têm uma sobrevida menor que os com LMC *de novo* (KOLLER et al., 2016).

Tikku et al relatou um caso de LMC secundária a câncer de mama que revela uma assinatura genética diferente da encontrada na LMC *de novo*. Os autores descreveram uma variante complexa de translocação nove anos após o tratamento da doença inicial da mama, cujo diagnóstico de recidiva foi feito concomitantemente ao de LMC (TIKKU; JAIN; SHUKLA, 2017).

6. CONCLUSÃO

O surgimento de leucemia mieloide crônica em pacientes tratados para câncer de mama inicial ainda é pouco estudado e documentado. A literatura traz dados sobre sua incidência, perfil dos pacientes e da doença. No entanto, os estudos encontrados são, em sua maioria, de base populacional, se baseando em avaliação de banco de dados para extração das informações desejadas, o que gera informações com baixo nível de evidência. No entanto, apesar de não se tratarem de ensaios clínicos, alguns são estudos grandes cujos resultados suscitam hipóteses, as quais devem ser melhor exploradas em novos trabalhos. Todavia, é interessante notar que a maioria dos estudos indica uma tendência de que de fato há uma incidência aumentada de LMC secundária nos pacientes tratados para câncer de mama inicial. São muitas as explicações oferecidas pelos diferentes trabalhos para esta tendência, porém sem resultados conclusivos.

Esta monografia apresenta limitações importantes, como número limitado de bases de dados em que a busca por artigos foi realizada, bem como de metodologia que não envolve avaliação na forma de metanálise, que traria mais robustez aos dados encontrados. Entretanto, seus pontos positivos foram a abrangência temporal na busca pelos artigos, que não teve como critério de exclusão ano de publicação, e por se tratar de um trabalho sobre um tema pouco estudado. Ao trazer um compilado dos trabalhos publicados até o momento, fornece mais informações sobre um assunto cada vez mais relevante, uma vez que o diagnóstico de neoplasias secundárias será cada vez mais frequente devido ao maior número de sobreviventes de câncer de mama, consequência das

novas modalidades terapêuticas disponíveis.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-HUSSEINI, M. J. et al. Risk and survival of chronic myeloid leukemia after breast cancer: A population-based study. *Current Problems in Cancer*, v. 43, n. 3, p. 213–221, 3 set. 2018.
2. ANDERSSON, M. et al. Risk of second primary cancer among patients with early operable breast cancer registered or randomised in Danish Breast Cancer cooperative Group (DBCG) protocols of the 77, 82 and 89 programmes during 1977–2001. *Acta Oncologica*, v. 47, n. 4, p. 755–764, jan. 2008.
3. ANDERSSON, M.; STORM, H. H.; MOURIDSEN, H. T. Carcinogenic Effects of Adjuvant Tamoxifen Treatment and Radiotherapy for Early Breast Cancer. *Acta Oncologica*, v. 31, n. 2, p. 259–263, jan. 1992.
4. AUTORE, F. et al. “Secondary chronic myeloid leukemia”: comparison between patients previously exposed or not to chemo- and/or radiotherapy. *Leukemia & lymphoma/Leukemia and lymphoma*, v. 60, n. 14, p. 3584–3586, 11 jul. 2019.
5. BALDUZZI, A.; CASTIGLIONE-GERTSCH, M. Leukemia Risk after Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer. *Women’s Health*, v. 1, n. 1, p. 73–85, jul. 2005.
6. CORNFIELD, D. B.; BINDER, R. A.; RATH, C. E. Association of Breast Cancer With Myeloproliferative Disorders. *Southern Medical Journal*, v. 70, n. 7, p. 780–783, jul. 1977.
7. FRÉDÉRIC BAUDUER et al. Chronic Myeloid Leukemia as a Secondary Neoplasm After Anti-cancer Radiotherapy:

a Report of Three Cases and a Brief Review of the Literature. *Leukemia & Lymphoma*, v. 43, n. 5, p. 1057–1060, 1 jan. 2002.

8. FULVIO RICCERI et al. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, v. 137, n. 4, p. 940–948, 3 fev. 2015.

9. GODLEY, L. A.; LARSON, R. A. Therapy-Related Myeloid Leukemia. *Seminars in Oncology*, v. 35, n. 4, p. 418–429, ago. 2008.

10. HJORTH, C. F. et al. Risk of primary haematologic cancers following incident non-metastatic breast cancer: A Danish population-based cohort study. *Cancer Epidemiology*, v. 82, p. 102311, fev. 2023.

11. HOWARD, R. A. et al. Leukemia following breast cancer: an international population-based study of 376,825 women. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 105, n. 3, p. 359–368, 13 jan. 2007.

12. KANTARJIAN, H. et al. Improved Survival in Chronic Myeloid Leukemia since the Introduction of Imatinib therapy: a single-institution Historical Experience. *Blood*, v. 119, n. 9, p. 1981–1987, 6 jan. 2012.

13. KAYSER, S. et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*, v. 117, n. 7, p. 2137–2145, 2 dez. 2010.

14. KIROVA, Y. M. et al. Second malignancies after breast cancer: the impact of different treatment modalities. *British Journal of Cancer*, v. 98, n. 5, p. 870–874, 12 fev. 2008.

15. KLUTHCOVSKY, A. C. G. C.; URBANETZ, A. A. L. Qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer de mama comparada à de mulheres saudáveis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 34, n. 10, p. 453–458, out. 2012.
16. KOLLER, P. B. et al. Chronic myeloid leukemia among patients with a history of prior malignancies: A tale of dual survivorship. *Cancer*, v. 123, n. 4, p. 609–616, 20 out. 2016.
17. LEONE, G. et al. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chemico-Biological Interactions*, v. 184, n. 1, p. 39–45, 19 mar. 2010.
18. MIYOSHI, I. et al. Is There an Entity of Radiation-Induced Chronic Myeloid Leukemia? Report of a Case and Brief Review of the Literature. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*, v. 60, n. 1, p. 24–25, 1 jan. 2020.
19. MORTALIDADE. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>>. Acesso em 01/09/2024.
20. PRAGA, C. et al. Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Trials of Adjuvant Epirubicin for Early Breast Cancer: Correlation With Doses of Epirubicin and Cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 18, p. 4179–4191, 20 jun. 2005.
21. RAMIN, C. et al. Risk of second primary cancer among women in the Kaiser Permanente Breast Cancer Survivors Cohort. *Breast Cancer Research*, v. 25, n. 1, 3 maio 2023.

22. SANTOS, M. DE O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 69, n. 1, 6 fev. 2023.
23. SCHAAPVELD, M. et al. Risk of New Primary Nonbreast Cancers After Breast Cancer Treatment: A Dutch Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 8, p. 1239–1246, 10 mar. 2008.
24. TIKKU, G.; JAIN, M.; SHUKLA, P. Chronic Myeloid Leukemia with a Complex Variant “Ph” Translocation That Develops in Breast Carcinoma, Postchemotherapy: A Rare but Treatable Entity. *Journal of Breast Cancer*, v. 20, n. 2, p. 208, 2017.
25. WEI, J.; JIANG, Y.; SHAO, Z. Survival and chemotherapy-related risk of second primary malignancy in breast cancer patients: a SEER-based study. *International Journal of Clinical Oncology*, v. 24, n. 8, p. 934–940, 19 mar. 2019.