

# MAMA: ESTADIAMENTO

## **DIRETRIZES 2021 - ATUALIZAÇÃO**

### **Coordenação**

Comitê de tumores mamários SBOC

Dr. Bruno Lemos Ferrari

Dr. Bruno Pacheco Pereira

Dr. Daniel Argolo

Dr. Daniela Rosa

Dra. Daniele Xavier Assad

Dr. Gilberto Luiz da Silva Amorim

Dr. Max Senna Mano

Dr. Tomás Reinert

### **Com contribuições de**

Dr. Daniel Gonçalves Kischinhevsky

## **DIRETRIZES 2020**

### **Autores**

Dr. Carlos Henrique Barrios

Dr. Gilberto Amorim

Dra. Máira Tavares

Dr. Marcelo Cruz

Dra. Marina Sahade

Dra. Sabrina Richter Bedin

Dr. Tomás Reinert

---

## Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Comitee on Cancer</i>
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
CDIS	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
CISH	<i>Chromogenic in situ Hybridization</i> (hibridização cromogênica <i>in situ</i> )
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FALC	Fosfatase alcalina
FISH	<i>Fluorescent in situ Hybridization</i> (hibridização fluorescente <i>in situ</i> )
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human epidermal growth factor repector-type 2</i>
IHQ	Imuno-histoquímica
LFN	Linfonodo(s)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NE	Nível de evidência
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i> (tomografia por emissão de positrons/tomografia computadorizada)
RE	Receptor de estrógeno
RM	Ressonância magnética
RP	Receptor de progesterona
TC	Tomografia computadorizada
USG	Ultrassonografia

## Avaliação inicial e exames para estadiamento

O diagnóstico do câncer de mama é baseado no exame clínico combinado a estudos de imagem e confirmado por avaliação histopatológica. Deve ser realizada anamnese (com atenção especial ao estado menopausal e histórico familiar de câncer de mama e ovário) e exame físico, o qual deve incluir palpação bimanual das mamas e linfonodos regionais. Ao mesmo tempo deve ser feita uma procura por sinais e sintomas que possam indicar potenciais sítios de doença metastática<sup>1</sup>. Recomenda-se uma avaliação mínima do sangue (hemograma completo, testes de função hepática e renal, níveis de fosfatase alcalina e cálcio) antes da cirurgia e de uma definição de tratamento (neo) adjuvante sistêmico (NE V/FR A, ESMO)<sup>1</sup>. Deve ser realizada uma mamografia bilateral e, caso necessário, complementar com ecografia mamária (NE II/FR A, NCCN)<sup>2</sup>. A RM mamária não é indicada de rotina, podendo ser considerada em situações especiais<sup>1-3</sup>.

Após o diagnóstico de câncer de mama em pacientes na pré-menopausa, deve-se realizar uma discussão sobre o potencial impacto da doença e do tratamento na fertilidade, assim como avaliar o desejo de engravidar após o mesmo. Sempre que possível, deve ser oferecida avaliação com profissional da área para pacientes que desejem preservar a fertilidade durante o tratamento oncológico. É contraindicado engravidar durante o tratamento oncológico, seja quimioterápico, radioterápico, com hormonioterapia ou com drogas-alvo. Recomenda-se coletar teste de beta-HCG para pacientes com potencial fértil antes de iniciar tratamento (NE II/FR A, NCCN)<sup>2</sup>. O uso de anticoncepcionais hormonais deve ser interrompido e deve-se orientar, preferencialmente, métodos de barreira para anticoncepção<sup>2</sup>.

Em pacientes nas quais há plano de utilizar antraciclinas, trastuzumabe (+/- pertuzumabe) ou ainda T-DM1, recomendamos a avaliação da função cardíaca, que pode ser realizada com ecocardiograma doppler ou cintilografia (NE I/FR A, ESMO)<sup>1</sup>.

No caso de identificar fatores de risco para câncer de mama hereditário, deve-se encaminhar a paciente para aconselhamento genético (NE II/FR A, NCCN e ESMO)<sup>1,2</sup>.

Para a confirmação diagnóstica, uma *core biopsy* deve ser o exame de preferência, especialmente quando guiada por ecografia ou estereotaxia (NE III/FR A, ESMO; NE II/FR A, NCCN)<sup>1,4</sup>. Em pacientes que serão submetidas a tratamento neoadjuvante, deve-se considerar colocar um marcador na lesão inicial para assegurar a sua localização correta para orientar a ressecção e avaliação histológica no momento da cirurgia (NE V/FR A, ESMO; NE II/FR A, NCCN)<sup>1,2</sup>. Ao mesmo tempo, é recomendada uma avaliação das axilas com USG (NE II/FR A, ESMO) e, em caso de LFN suspeitos, recomenda-se a aspiração com agulha fina guiada por USG ou uma biópsia do núcleo do LFN (NE III/FR A, ESMO; NE II/FR A, NCCN)<sup>1,2</sup>.

A biópsia deve ser encaminhada para exame anatomopatológico (NE II/FR A, NCCN), preferencialmente por um patologista especializado e experiente em patologia mamária. Também é imprescindível realizar um estudo de IHQ para avaliação de RE, RP, HER2 e Ki67 (NE I/FR A, ESMO)<sup>1,2</sup>. Estes resultados são essenciais para avaliação prognóstica e definição terapêutica. A experiência do laboratório deve ser levada em conta, já que ocasionalmente podem ocorrer resultados falsos-positivos ou falsos-negativos na expressão de receptores, comprometendo, então a decisão terapêutica<sup>5</sup>. A recomendação do tratamento neoadjuvante é feita com base na IHQ da biópsia core inicial. A reavaliação do perfil de IHQ na peça cirúrgica é fortemente recomendada nos casos de negatividade para receptores hormonais e HER2 nas amostras de biópsia (NE III/FR A, ESMO). Para os casos de exames discordantes, é importante que seja realizada revisão cautelosa em laboratório de referência/central. Persistindo as discrepâncias entre material da core e peça cirúrgica, para fins de tratamento, devem ser considerados os resultados positivos. A IHQ para receptores hormonais, HER2 e Ki67 deve ser interpretada de acordo com as recomendações internacionalmente acordadas<sup>5,6</sup>. Em casos de resultado HER2 indeterminado (2+), deve ser realizada a hibridização *in situ* (FISH, CISH) (NE II/FR A, NCCN). Para tumores pequenos diagnosticados por biópsia, a medida do tumor residual na excisão cirúrgica pode subestimar o tamanho da lesão, recomenda-se, então, correlacionar o valor de T, com os exames imagem, clínicos e o total dos achados microscópicos<sup>1,2</sup>.

O estadiamento clínico e patológico deve seguir a 8ª edição do *AJCC Cancer Staging Manual*<sup>7</sup>. A atualização do estadiamento do câncer de mama já está disponível no site da AJCC e inclui, além do estadiamento anatômico, um estadiamento prognóstico clínico e patológico, conforme demonstrado nas tabelas a seguir (seção Estadiamento).

Perfis de expressão gênica validados podem ser usados para obter informações prognósticas e/ou preditivas adicionais e ajudar na tomada de decisão sobre tratamento adjuvante (NE I/FR A)<sup>1</sup>.

O estadiamento sistêmico acurado é essencial para definir extensão da doença, prognóstico e tratamento personalizado. Avanços recentes no entendimento da biologia do câncer de mama devem ser incorporados não apenas em decisões terapêuticas, mas também em recomendações sobre exames de imagem para estadiamento inicial levando-se em consideração o risco individual de existir doença metastática.

Embora a maioria dos pacientes se apresentando com câncer de mama em estágio inicial tem uma chance muito pequena de ter doença metastática<sup>8</sup>, uma proporção significativa de pacientes com câncer de mama estágio II podem ter doença metastática que pode não ser detectada sem exames de imagem adequados, especialmente em pacientes jovens e tumores triplo-negativos e HER2-positivos<sup>9</sup>. A identificação desta população com câncer de mama estágio IV de novo traz importantes implicações prognósticas e terapêuticas. Ao mesmo tempo, é importante reconhecer que existem limitações associadas com estadiamento sistêmico ao diagnóstico de câncer de mama inicial, entre elas a chance de resultados falsos-positivos, aumento dos custos aos sistemas de saúde e possibilidade de atraso do início do tratamento<sup>10,11</sup>.

Não estão indicados exames de estadiamento rotineiramente para câncer de mama em estágio inicial, exceto quando houver sinais ou sintomas suspeitos para doença metastática (NE III/FR D, ESMO; NE II/FR A, NCCN):

- Em caso de dores ósseas ou aumento de FALC, considerar cintilografia óssea ou PET/CT;
- Em caso de sintomas respiratórios/pulmonares, considerar TC de tórax com contraste;
- Em caso de sintomas gastrointestinais ou pélvicos, ou alterações de FALC ou enzimas hepáticas, considerar tomografia de abdome total com contraste ou RM com contraste;
- Em caso de sintomas neurológicos, sugere-se RM de crânio com contraste;
- Em caso de suspeita de compressão medular, sugere-se RM de coluna com contraste<sup>1,2</sup>.

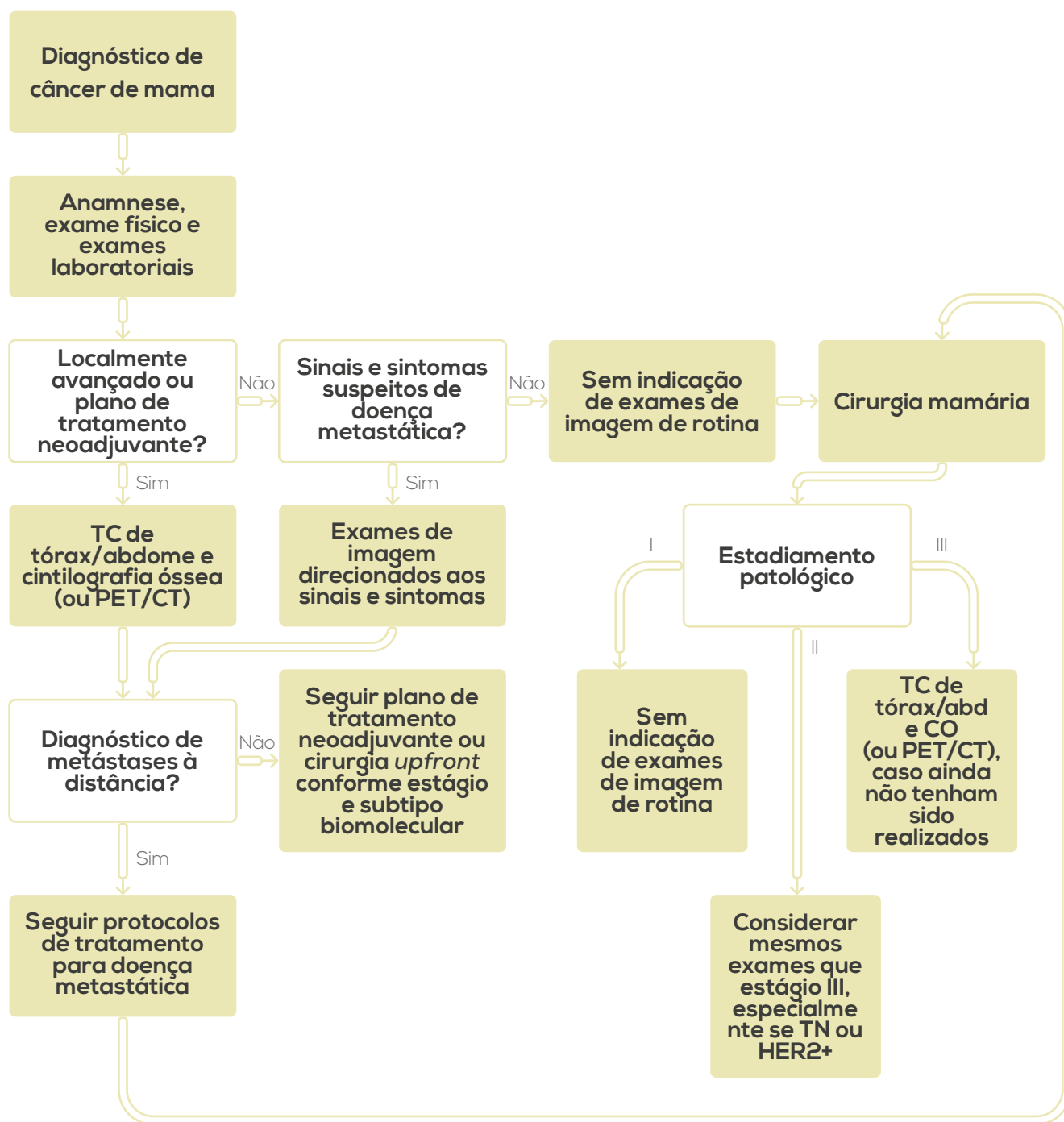
Em casos de tumores localmente avançados ou em pacientes que receberão tratamento neoadjuvante, deve-se realizar estadiamento sistêmico com:

- Painel laboratorial completo, incluindo FALC;
- TC de tórax com contraste;
- TC de abdome e pelve com contraste ou RM com contraste;
- Cintilografia óssea ou PET/CT\*;
- RM de crânio (em todas as pacientes com sinais e sintomas neurológicos e considerar fortemente naquelas com tumores triplo-negativos e HER2 positivo mesmo se assintomáticas);
- Radiografia de ossos com captação na cintilografia (caso não realizado PET/CT). Particularmente importante em ossos de apoio com risco potencial para fraturas patológicas.

Não há indicação para realização de CEA e CA 15-3 no estadiamento<sup>8</sup>.

\*O PET/CT não está indicado de rotina no estadiamento de tumores EC I, II ou III (operáveis), podendo ser considerado quando os métodos convencionais são inconclusivos (NE V/FR A, ESMO; NE II/FR A, NCCN). Pode substituir os exames de imagem tradicionais em pacientes com tumores localmente avançados ou com múltiplos LFN comprometidos ou com metástases<sup>1,2,8</sup>. É importante considerar que em casos de tumores lobulares e de baixo grau, o PET/CT pode ser menos sensível<sup>1</sup>.

### Proposta de algoritmo para realização de estadiamento sistêmico com exames de imagem ao diagnóstico de câncer de mama



# Estadiamento

## Descritores TNM<sup>2,7</sup>

### Classificação histológica

#### Tipos histológicos

Carcinomas <i>in situ</i>	Carcinomas invasivos				
CDIS	Sem outra especificação (SOE)	Medular, SOE	Papilar	Ductal	Adenoide cístico
Doença de Paget	Doença de Paget e infiltrante	Inflamatório	Tubular	Indiferenciado	Secretor
	Medular com estroma linfoide	Mucinoso	Lobular	Células escamosas	Cribriforme

#### Graus histológicos

##### 1. Carcinoma invasivo

Grau	Descrição
GX	Não avaliável
G1	Grau histológico combinado baixo (favorável)
G2	Grau histológico combinado intermediário (moderadamente favorável)
G3	Grau histológico combinado alto (desfavorável)

##### 2. CDIS (grau nuclear)

Grau	Descrição
GX	Não avaliável
G1	Grau nuclear baixo
G2	Grau nuclear intermediário
G3	Grau nuclear alto

## Tumor primário

As medidas do tumor primário e LFN se referem sempre às maiores dimensões dos mesmos.

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (carcinoma lobular <i>in situ</i> foi retirado, pois é considerado uma entidade benigna)
Tis (Paget)	Doença de Paget do mamilo sem carcinoma invasivo associado e/ou CDIS no parênquima mamário subjacente Carcinomas no parênquima mamário associados à Doença de Paget são classificados de acordo com a doença parnquimatosa, ainda que a presença da Doença de Paget deva ser descrita
T1	Tumor ≤ 20mm
T1mi	Tumor ≤ 1mm
T1a	Tumor > 1mm e ≤ 5mm (arrendondar 1,0-1,9mm para 2mm)
T1b	Tumor > 5mm e ≤ 10mm
T1c	Tumor > 10mm e ≤ 20mm
T2	Tumor > 20mm e ≤ 50mm
T3	Tumor > 50mm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para a parede torácica e/ou pele (ulceração ou nódulos macroscópicos) Invasão da derme isolada não configura T4
T4a	Extensão para a parede torácica Invasão ou aderência ao músculo peitoral na ausência de invasão de estruturas da parede torácica não configura T4
T4b	Ulceração e/ou nódulos macroscópicos satélites ipsilaterais e/ou edema da pele que não cumpra critérios para carcinoma inflamatório (incluindo pele em “casca de laranja”)
T4c	Presença de T4a e T4b
T4d	Carcinoma inflamatório



## Linfonodos

As medidas do tumor primário e LFN se referem sempre às maiores dimensões dos mesmos.

Adicionar sufixos (sn) ou (f) para descrever confirmação de metástases por BLS ou PAAF/*core biopsy*.

### Clínico

cN	Definição
cNx	Não avaliável (LFN não examinados ou removidos previamente)
cN0	Sem metástases para LFN regionais (imagem ou clínica)
cN1	Metástase em LFN axilares móveis ipsilaterais (níveis I ou II)
cN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, maior que 0,2mm, mas nenhum maior que 2mm) Raramente utilizado, mas pode ser apropriado em casos em que a BLS é realizada antes da ressecção tumoral, mais comumente em casos de tratamento neoadjuvante
cN2	Metástase em LFN axilar(es) ipsilateral(is) (níveis I ou II) que esteja(m) fixo(s) e/ou coalescentes, ou Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) na ausência de LFN axilar(es) acometido(s)
cN2a	Metástase em LFN axilar(es) ipsilateral(is) fixo(s) ou coalescente(s) entre si ou com outras estruturas
cN2b	Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) na ausência de LFN axilar(es) acometido(s)
cN3	Metástase em LFN infraclavicular(es) (nível III axilar) com ou sem envolvimento axilar de níveis I ou II, ou Metástase em LFN mamário(s) interno(s) com acometimento axilar em níveis I ou II, ou Metástase em LFN supraclavicular(es) ipsilateral(is) com ou sem acometimento axilar ou mamário interno
N3a	Metástase em LFN infraclavicular(es) (nível III axilar) com ou sem envolvimento axilar de níveis I ou II
N3b	Metástase em LFN mamário(s) interno(s) com acometimento axilar em níveis I ou II
N3c	Metástase em LFN supraclavicular(es) ipsilateral(is) com ou sem acometimento axilar ou mamário interno

## Patológico

pN	Definição
pNx	Não avaliável (não removidos ou previamente removidos)
pN0	Sem metástases para LFN regionais, ou Presença de apenas células tumorais isoladas (CTIs)
pN0(i+)	Apenas CTIs (agrupamentos celulares de até 0,2mm)
pN0(mol+)	Presença de achados moleculares por RT-PCR, sem CTIs detectadas
pN1	Micrometástases, ou Metástases em 1-3 LFN axilares, e/ou Metástases em LFN mamário(s) interno(s) com micro- ou macrometástases por BLS
pN1mi	Micrometástases (aproximadamente 200 células, maior que 0,2mm, mas nenhum maior que 2mm)
pN1a	Metástase em 1-3 LFN axilar(es), sendo pelo menos 1 > 2,0mm
pN1b	Metástase em LFN mamário(s) interno(s) por BLS, exceto CTIs
pN1c	pN1a e pN1b combinados
pN2	Metástase em 4-9 LFN axilar(es), ou Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) positivos por imagem na ausência de metástase em LFN axilar
pN2a	Metástase em 4-9 LFN axilar(es), sendo pelo menos 1 > 2,0mm
pN2b	Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) detectados clinicamente, com ou sem confirmação histológica, e ausência de metástase em LFN axilar(es)
pN3	Metástase em 10+ LFN axilares, ou Metástase em LFN infraclavicular(es) (nível III axilar), ou Metástase em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) positivos por imagem na presença de metástase em LFN axilar(es) Metástase em 3+ LFN axilares e micro- ou macrometástases por BLS em LFN mamário(s) interno(s) ipsilateral(is) clinicamente negativo(s), ou Metástase em LFN supraclavicular(es) ipsilateral(is)
pN3a	Metástase em 10+ LFN axilares, sendo pelo menos 1 > 2,0mm, ou Metástase em LFN infraclavicular(es) (nível III axilar)
pN3b	pN1a ou pN2a na presença de N2b (LFN mamário(s) interno(s) positivos por imagem, ou pN2a na presença de pN1b
pN3c	Metástase em LFN supraclavicular(es) ipsilateral(is)

## Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância (clínica ou imagem)
cM0(i+)	Ausência de metástases à distância (clínica ou imagem), na presença de células tumorais ou depósitos de até 0,2mm detectados microscopicamente ou por técnicas moleculares na circulação sanguínea periférica, medula óssea ou outro LFN não regional em um paciente sem sinais ou sintomas de metástases
cM1	Presença de metástases à distância (clínica ou imagem)
pM1	Presença de metástases à distância (confirmação histológica), sendo que, em LFN não-regionais devem ter mais que 0,2mm

## Agrupamentos TNM<sup>2,7</sup>

### Anatômico

Deve ser utilizado apenas em locais onde exames de biomarcadores estejam indisponíveis.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0/T1	N1mi	M0
IIA	T0/T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-T3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0-N2	M0
IIIC	Qualquer	N3	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

## Clínico-prognóstico

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
TisN0M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1/G2	+	+	+	IA
			-	-	
			-	-	
		-	+	+	
			-	-	
			-	-	
	G3	+	+	+	IA
			-	-	
			-	-	
		-	+	+	IB
			-	-	
			-	-	
T0N1*M0 T1N1*M0 T2N0M0	G1	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	-	IIA
		-	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	-	IIA
	G2	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	-	IIA
		-	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	-	IIB
	G3	+	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	-	IIA
		-	+	+	IIB
			-	-	
			-	-	

\*\*N1 inclui N1mi

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio	
T2N1**M0 T3N0M0	G1	+	+	+	IB	
				-	IIA	
			+	-	IIB	
		-	+	+	IIA	
				-	IIB	
			-	+		IIB
	G2	+	+	+	IB	
				-	IIA	
			+	-	IIB	
		-	+	+	IIA	
				-	IIB	
			-	+	IIB	
	G3	+	+	+	IB	
				-	IIB	
			+	-		IIB
		-	+	+	IIIA	
				-	IIIB	
			-	+	IIIB	
	T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1**M0 T3N2M0	G1/G2	+	+	+	IIA
					-	IIIA
				+	-	IIIA
			-	+	+	IIA
					-	IIIA
				-	+	IIIB
G3		+	+	+	IIB	
				-	IIIA	
			+	-		IIIA
		-	+	+	IIIB	
				-	IIIC	
			-	+	IIIC	

\*\*N1 inclui N1mi

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio	
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 qqTN3M0	G1/G2	+	+	+	IIIA	
			-	-	IIIB	
			+	+		
		-	-			
		-	+	+	+	IIIC
			-	-	-	
	-		-	-		
	G3	+	+	+	+	IIIB
			-	-	+	
			-	-	-	
		-	+	+	+	IIIC
			-	-	-	
-			-	+		
qqTqqNM1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV	

\*\*N1 inclui N1mi

## Patológico-prognóstico

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio		
TisN0M0	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	0		
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	+	+	+	IA		
			-	-			
		-	+	+			
			-	-			
		G2	+	+		+	IA
				-		-	
	-		+	+			
			-	-			
	G3		+	+	+	IA	
				-	-		
		-	+	+			
			-	-			
		-	+	+	IB		
			-	-			



TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
T0N1*M0 T1N1*M0 T2N0M0	G1	+	+	+	IA
			-	-	IB
			-	+	
		-	+	+	IA
			-	-	IB
			-	+	IIA
	G2	+	+	+	IA
			-	-	IB
			-	+	
		-	+	+	IIA
			-	-	IA
			-	+	IIA
	G3	+	+	+	IA
			-	-	IIA
			-	+	
		-	+	+	IB
			-	-	IIA
			-	+	

\*\*N1 inclui N1mi

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio	
T2N1**M0 T3N0M0	G1	+	+	+	IA	
			-	-	IIB	
		-	+	+		IA
			-	+	-	IIB
		G2	+	+	+	IB
				-	+	IIB
	-		+	+	IB	
			-	+	IIB	
	G3		+	+	+	IB
				-	+	IIB
		-	+	+	IIA	
			-	+	IIB	
				-	-	IIIA

\*\*N1 inclui N1mi

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio	
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1**M0 T3N2M0	G1	+	+	+	IB	
			-	-	IIIA	
		-	+	+		IB
			-	+	-	IIIA
		G2	+	+	+	
				-	-	IIIA
	-		+	+	IB	
			-	+	-	IIIA
	G3		+	+	+	
				-	-	IIA
		-	+	+	IIIA	
	-		-	IIB		
	-		+		IIIA	
	-	-	-	IIIC		

\*\*N1 inclui N1mi

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio	
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 qqTN3M0	G1	+	+	+	IIIA	
			-	-	IIIB	
		-	+	+		IIIA
			-	+	-	IIIB
		G2	+	+	+	IIIA
				-	+	IIIB
	-		+	+	IIIA	
			-	+	IIIB	
	-		-	-	IIIC	
			G3	+	+	+
	-	+				
	-	+		+	IIIC	
		-		+		
	-	-		-		
		-		-		
	qqTqqNM1	Qualquer	Qualquer	Qualquer	Qualquer	IV

\*\*N1 inclui N1mi

### Perfil genômico associado ao estadiamento patológico-prognóstico

OncotypeDX score < 11

TNM	Grau	HER2	RE	RP	Estádio
T1N0M0 T2N0M0	Qualquer	-	+	Qualquer	IA



### Considerações

Como N1mi requer avaliação do nódulo completo – e, portanto, não pode ser determinado através de PAAF ou *core biopsy* – N1mi só poderá ser utilizado para estadiamento clínico-prognóstico quando o estadiamento clínico for baseado em LFN ressecado na ausência da ressecção do tumor primário (por exemplo, na situação em que a BLS é realizada antes do tratamento neoadjuvante).

Para casos em que haja envolvimento linfonodal se evidência de tumor primário, ou quando este for CDIS (p.e., T0N1, TisN1, etc), o grau, HER2, RE e RP do tumor no LFN devem ser considerados.

Para casos em que o teste FISH para HER2 seja indeterminado, deve ser considerada a categoria HER2 negativo.

O presente estadiamento prognóstico é baseado em populações tratadas adequadamente com HT e/ou QT, incluindo terapia anti-HER2.

## Referências

- 1.** 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 Aug;30(8):1194–220.
- 2.** Macdonald S, Oncology R, General M. Breast Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - NCCN Evid Blocks™ [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
- 3.** Category G, Specialty C, Users I, Nurses AP, Providers HC, Assistants P, et al. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management - NICE Guidelines [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
- 4.** Bevers TB, Anderson BO, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis Core Resources Version 3.2018 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
- 5.** Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 20;38(12):1346–66.
- 6.** Bui MM, Riben MW, Allison KH, Chlipala E, Colasacco C, Kahn AG, et al. Quantitative Image Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry for Breast Cancer: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(10):1180–95.
- 7.** Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8th ed. Springer International Publishing; 2017 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>
- 8.** Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, Grimard L, Hey A, Lau J, et al. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer. *Curr Oncol.* 2020 Apr;27(2):e123–45.
- 9.** Zhang L, Li Z, Zhang J, Wu Y, Zhu Y, Tong Z. De novo metastatic breast cancer: Subgroup analysis of molecular subtypes and prognosis. *Oncol Lett.* 2020 Apr;19(4):2884–94.

- 10.** Thavorn K, Wang Z, Fergusson D, van Katwyk S, Arnaout A, Clemons M. Cost implications of unwarranted imaging for distant metastasis in women with early-stage breast cancer in Ontario. *Curr Oncol.* 2016 Feb;23(Suppl 1):S52-55.
  
- 11.** Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, Blayney DW, Ganz PA, Mulvey TM, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1715–24.