

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
COORDENAÇÃO DE EDUCAÇÃO
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CIRURGIA ONCOLÓGICA

Carlos Renato Martins da Silva

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Rio de Janeiro

2014

Carlos Renato Martins da Silva

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

ORIENTADOR: Sergio de Oliveira Monteiro

Rio de Janeiro

2014

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO –NA-PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ
F489t
v. 2

SILVA, C. R. M. da; LELIS, M. C.; MONTEIRO, S. O. Estadiamento do câncer de mama.
In: FIGUEIREDO, E. M. A.; CORREIA, M. M.; OLIVEIRA, A. F. **Tratado de Oncologia**. Rio
de Janeiro. Editora Revinter, 2013. Vol. 2. Cap. 123

ISBN 978-85-372-0537-2 (v. 2)

Carlos Renato Martins da Silva

Estadiamento do Câncer de Mama

Avaliado e aprovado por:

Data: __/__/__

Rio de Janeiro

2014

ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

O estadiamento do câncer de mama tem papel fundamental em todos os momentos do tratamento e estudo da doença. Estratificar os pacientes por estágios permite aos profissionais que trabalham com câncer agrupá-los segundo seu prognóstico, de acordo com dados estabelecidos por estudos observacionais e ensaios clínicos.

Ao estabelecer-se um novo diagnóstico de câncer de mama, é de grande importância definir com a maior precisão possível a extensão da doença naquele momento. Além de informações sobre a doença em si, são de muito valor também fatores do paciente, como estado funcional e comorbidades, que serão úteis na tomada de decisão acerca das melhores escolhas para tratá-lo.

O processo de estadiamento envolve conceitos que integram a análise objetiva e bem organizada do paciente, dos dados clínicos e patológicos obtidos, assim como a reproductibilidade destes dados pois serão úteis também para a análise epidemiológica, que serão os subsídios usados nas iniciativas de saúde pública, que avaliarão a incidência, efetividades dos programas de rastreamento e tratamento, e fatores de risco no Brasil e no mundo.

Os cânceres de mama, em geral, são considerados como de crescimento relativamente lento, porém tumores com características similares ao diagnóstico podem evoluir de maneira diferente em pacientes diferentes. Atualmente, algumas questões para estas taxas de crescimento diferentes começam a poder ter resposta, como tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos regionais, tipo histológico e ploidia; entretanto, ainda há muitos fatores não identificados que também podem influenciar os diferentes desfechos.

Os primeiros sistemas de avaliação dos estágios incluíam apenas análise dos dados clínicos, divididos em “operáveis” e “não operáveis” e classificados em local, regional e metastático⁸. Entretanto, as limitações destes estadiamentos em prever as possíveis evoluções em cada situação, levaram ao desenvolvimento de sistemas de avaliação mais detalhados^{9, 10, 11}. Esses novos sistemas de avaliação são baseados na medida clínica do tumor, acometimento ou não da pele adjacente, extensão do acometimento dos linfonodos regionais pela doença e evidência de implantes em órgãos distantes no momento do diagnóstico.

O sistema TNM classifica os tumores segundo os principais atributos morfológicos que influenciam no prognóstico: tamanho do tumor, presença e extensão de envolvimento linfático locorregional, e a presença de metástases¹². Este sistema foi recomendado em 1958 pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) e em 1977 a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), publicou seu primeiro manual de

estadiamento do câncer, baseado no sistema TNM; a partir de 1987, foi desenvolvido um sistema universal, que permitiu modificações ao longo do tempo de modo a otimizar as definições de estadiamento e prognóstico. Atualmente, os sistemas de estadiamento da UICC e AJCC são idênticos, facilitando as colaborações internacionais de pesquisa. No ano de 2002, na 6ª edição, houve grandes mudanças promovidas pela *American Cancer Society* em associação com o *American College of Surgeons*, resultado de alguns anos de evolução¹³. Atualmente na 7ª edição, houve poucas mudanças em relação à anterior, mantendo o princípio de flexibilidade do sistema de estadiamento pela inclusão de novos dados prognósticos¹.

No futuro, os sistemas de estadiamento poderão incluir novas tecnologias, como a análise molecular e genética das amostras dos tumores, assim como novas técnicas patológicas. Essa discussão já vem sendo levantada pelo Instituto Europeu de Oncologia de Milão, que sugere modificações no atual TNM_{uicc} baseada em cinco aspectos principais: uso de maior rigor e menor ambiguidade nas expressões, levando a uma melhor compreensão dos pacientes; referência à exata medida do tumor ao invés de categorias de tamanho; especificação do número de linfonodos examinados e do *status* linfonodal do tumor; descrição do sítio de metástase; e descrição dos receptores hormonais^{24, 25, 26}. O TNM_{ieo} pretendeu desenvolver uma classificação com maior precisão nas informações nela contida, para médicos e pacientes, mantendo a semelhança com a classificação TNM_{uicc} para poder comparar e validar os novos estudos.

Os sistemas de estadiamento clínico e patológico vem sendo usados em conjunto mostrando boas informações de prognóstico. Os parâmetros obtidos clinicamente são historicamente usados pela facilidade na obtenção dos dados, servindo para orientar a abordagem terapêutica inicial. A história e exame clínico, perfis laboratoriais e exames das amostras de biópsias guiam as decisões sobre a melhor opção de tratamento no momento do diagnóstico. Entretanto, hoje em dia grande parte dos tumores são diagnosticados em estágios muito iniciais, na sua fase pré-clínica. Dessa forma, a importância do estadiamento patológico baseado na análise do tumor primário e linfonodos regionais cada vez mais tem mostrado maior acurácia como preditor de sobrevida, pois possibilitam agrupar os pacientes com prognósticos similares levando ao melhor planejamento dos tratamentos subsequentes.

Atualmente, o câncer de mama é estadiado de acordo com o *American Joint Committee on Cancer and International Union for Cancer Control* (AJCC-UICC)¹. O diagnóstico do câncer de mama, assim como seu estadiamento, depende do rastreamento populacional, diagnóstico de imagem e biópsia da área suspeita da mama, que incluem:

- História e exame físico;
- Mamografia bilateral e ultrassonografia (quando necessário);

- Exames laboratoriais.

A necessidade de avaliação adicional deverá ser avaliada individualmente, após realizada avaliação inicial.

Tumor primário: a avaliação clínica do tumor é importante para decisão quanto ao tratamento cirúrgico inicial ou quanto à decisão de realizar-se tratamento neoadjuvante. Embora a maioria dos cânceres de mama apresente alteração na mamografia, a avaliação adicional com ultrassonografia ou ressonância magnética das mamas pode ser utilizada visando estimar a correta extensão da lesão ou averiguar possível doença contralateral.

Linfonodos: o status linfonodal ainda permanece sendo o mais importante fator prognóstico no câncer de mama inicial e por isso sua correta avaliação é de suma importância para estabelecer a abordagem terapêutica adequada. Os linfonodos axilares recebem 85% da drenagem linfática das mamas¹ e a avaliação histológica apresenta maior acurácia no diagnóstico de doença linfonodal. A avaliação clínica associada a exames de imagem e punção aspirativa por agulha fina pode selecionar pacientes que devem ser submetidas à linfadenectomia axilar sem prévia pesquisa de linfonodo sentinela, mas deve-se ressaltar que a pesquisa de linfonodo sentinela deve sempre ser cogitada já que existem séries onde o exame físico isolado pode levar a falso positivo superior a 50%¹. Envolvimentos da cadeia mamária interna e dos linfonodos supra-claviculares devem ser buscados, o que, apesar de pouco comum nos tumores iniciais, mudará o estadiamento e o prognóstico.

Diversas modalidades propedêuticas não invasivas têm sido estudadas na avaliação dos linfonodos axilares na tentativa de minimizar a necessidade do estudo histológico^{15, 16}. Os métodos de imagem disponíveis no momento são incapazes de detectar as micrometástases linfonodais (metástases menores que 2mm). Entretanto, as micrometástases parecem não alterar o prognóstico nem exigir mudanças no esquema terapêutico adjuvante¹⁸. A mamografia não apresentou bons resultados na avaliação axilar (sensibilidade menor que 40%). Além da dificuldade da diferenciação entre alterações inflamatórias e neoplasias, há a dificuldade técnica em posicionar adequadamente a região axilar no filme¹⁷. A tomografia computadorizada, embora superior ao exame físico, mostrou-se pouco útil na detecção de envolvimento axilar, principalmente devido ao baixo valor preditivo negativo (VPN) de 20%¹⁹. A ressonância nuclear magnética -- contrastada com *ultrasmall superparamagnetic iron oxide* (USPIO) no lugar do gadolínio -- tem sido utilizada na avaliação da axila em pacientes com carcinoma da mama, com sensibilidade de 82%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo (VPP) de 100% e VPN de 89%²⁰. Entretanto, não apresenta no momento uma boa relação custo-benefício. Sugeriu-se a utilização do FDG-PET (2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) – *positron emission tomography* (PET)), pois tem um VPN de 95,3%²⁷. Esse achado não foi confirmado em casos iniciais de câncer de mama, nos quais a PDG-PET obteve sensibilidade de 20%²¹. Outros trabalhos não

acharam diferença significativa entre a ultra sonografia, a PET e a ultra-sonografia associada à PET²². Um trabalho multicêntrico prospectivo recente não recomenda a utilização da PDG-PET no estadiamento axilar pela sua baixa sensibilidade¹⁶.

Avaliação sistêmica: a correta identificação de doença sistêmica é importante fator prognóstico do câncer de mama. Lançaremos mão de exames de imagem e laboratoriais para avaliação inicial e sempre que houver suspeita de doença sistêmica.

Embora exames de imagem como tomografia computadorizada, cintilografia óssea e tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) sejam usados para avaliação sistêmica devemos lembrar dos resultados falso positivos, do custo elevado e dos inconvenientes da realização desses exames¹⁶. Tais recursos devem ser usados de maneira racional e de modo que venham trazer benefícios e não aumentar o tempo entre diagnóstico e o tratamento proposto.

As revisões sistemáticas não identificaram benefício em investigar-se com métodos de imagem os pulmões, fígado e ossos em pacientes de tumor inicial estágio I⁴.

Em pacientes estágio I, identificaram-se doença em 0,5% de cintilografias ósseas, 0% em ultrassonografia de fígado e 0,1% em radiografias de pulmão. Em paciente estágio II esses valores aumentaram para 2,4%, 0,4%, e 0,2% respectivamente e em pacientes estágio III, 8,3%, 2,0% e 1,7%, o que não justifica tal pesquisa em todas as pacientes². Baseado nisso, o *The Cancer Ontario Guidelines Initiative* não recomenda o estadiamento com cintilografia óssea, ultrassonografia de fígado e radiografia de tórax para estágio I da doença; Recomenda o estadiamento completo para estágio III e cintilografia óssea para estágio II¹⁴. Estudos adicionais são recomendados em pacientes sintomáticos ou com grande probabilidade de doença à distância (dor óssea, sintomas abdominais, níveis função hepática anormais ou fosfatase alcalina alterada) e todos aqueles estágio III ou IV³. Tomografia computadorizada e imagem por ressonância magnética de abdome e pelve são os testes de maior sensibilidade para detecção de metástases, mas aumentam demasiadamente custos, resultados falso-positivos e exposição à radiação, no caso das primeiras.

O uso da PET-CT pode ser indicada como exame único para avaliação de metástases em pulmão, osso e fígado em pacientes em estágio III ou estágio II com significativo envolvimento nodal³, embora mais estudos sejam necessários⁵.

Receptores hormonais tem dado oportunidade de seleção de pacientes candidatas à terapia hormonal, nos casos de positividade para receptores de estrogênio e progesterona, e, para pacientes com positividade para HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor*), terapia anti-HER2. Não há dados que suportem o uso rotineiro de marcadores tumorais como CA15-3, CA27.29 e CEA no diagnóstico e estadiamento do câncer de mama⁶.

As análises das assinaturas moleculares com avaliação de 21 ou 70 genes, *Oncotype Dx*[®] e *Mammaprint*[®], respectivamente, tem potencial para uso clínico na estratificação prognóstica e seleção de pacientes candidatas a tratamento sistêmico²³.

Como rotina, o Instituto Nacional de Câncer (INCa) estratifica as pacientes em grupos para otimizar o emprego dos exames de estadiamento (Tabela 1)⁷.

GRUPO I: lesões impalpáveis;

GRUPO II: tumores palpáveis até estágio II;

GRUPO III: tumores com estágio IIIA em diante em pacientes candidatas a tratamento neo-adjuvante ou paliativo;

GRUPO IV: pacientes após tratamento neo-adjuvante, em preparo para cirurgia.

TABELA 1

RECOMENDAÇÕES POR GRUPOS				
GRUPO EXAME	I	II	III	IV
Mamografia bilateral	Sim	Sim	Sim	Não
Hemograma completo	Sim	Sim	Sim	Sim
Glicemia de jejum	Sim	Sim	Sim	Sim
Creatinina	Sim	Sim	Sim	Sim
Função hepática	Não	Sim	Sim	Sim
Rx de tórax	Sim	Sim	Sim	Sim
Eletrocardiograma	Se > 40 anos*	Se > 40 anos*	Sim	Sim
Ecocardiograma	Não	Não	Se > 40 anos* [†]	Se > 40 anos* [†]
US/TC abdômen	Não	Não	Sim	Não
CO	Não	Não	Sim	Não
Risco cirúrgico	Sim	Sim	Não	Sim

US: ultrassonografia; TC: tomografia computadorizada; CO: cintilografia óssea; Rx: radiografia. * ou alteração clínica que indique; † se possibilidade de uso de adriamicina sistêmica. Adaptado de: Ministério da Saúde (Brasil) / INCa⁷.

- Ultrassonografia ou tomografia computadorizada abdominal se:
 - Paciente sintomática;
 - Alteração no exame físico;
 - Alteração de provas de função hepática;
- Cintilografia óssea se:
 - Paciente sintomática;
 - Alteração de fosfatase alcalina.
- Outros exames:
 - β-HCG para pacientes na pré-menopausa;
 - os necessários para averiguar alguma co-morbidade e sua situação atual;
 - Outros específicos para pesquisa de possíveis focos metastáticos, caso a paciente apresente alterações clínicas suspeitas.
- Na avaliação pós operatória:
 - Pacientes com estadiamento axilar pN1 ou pN2, com 4 ou mais linfonodos axilares metastáticos: reavaliar com US/TC abdominal e cintilografia óssea.
 - Pacientes com idade a partir de 35 anos, com fatores prognósticos desfavoráveis (grau de diferenciação tumoral, receptores hormonais negativos) também devem ser submetidas a avaliação adicional para doença metastática.

REVISÕES NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Taxas de sobrevida observadas em 211645 pacientes de câncer de mama diagnosticados nos anos de 2001 e 2002 e que entraram no Banco de Dados Nacional de Câncer (Comissão de Câncer do Colégio Americano de Cirurgiões e a Sociedade Americana de Câncer) foram utilizadas para reavaliar o valor prognóstico do sistema TNM. As poucas modificações feitas da 6^a para a 7^a edição buscam incorporar os novos dados de sobrevida e as novas tecnologias desenvolvidas desde a edição anterior¹³. As principais são descritas a seguir.

Alterações na classificação do Tumor (T):

- A medida microscópica é mais precisa para pequenos tumores invasivos que podem ser inteiramente submetidos a um único bloco de parafina;
- A medida grosseira é mais precisa em tumores invasivos maiores que são submetidos a vários blocos de parafina;
- Para pacientes em tratamento neoadjuvante, a medida clínica mais precisa deve ser utilizada para determinar o T clínico à apresentação. O tamanho do T pós-tratamento deve ser estimado baseado na melhor combinação dos achados histológicos grosseiros e microscópicos;
- Doença de Paget associada a câncer primordial deve ser classificado de acordo com o componente invasivo (Tis, T1, etc);
- Doença de Paget não associada a câncer primordial deve ser classificado como “Tis (Paget)”;
- O tamanho de tumores não invasivos, carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS) deve ser avaliado, pois pode influenciar na decisão terapêutica;
- Carcinomas ipsilaterais múltiplos e simultâneos podem ocorrer no mesmo quadrante ou em quadrantes diferentes.

Alterações na classificação dos Linfonodos (N):

- Uma classificação mais rigorosa dos aglomerados de células isoladas e células únicas é agora exigida. Pequenos aglomerados de células não maiores que 0.2 mm, ou não confluentes, ou aglomerados de células confluentes não excedendo 200 células num corte histológico simples de linfonodo são classificadas como células tumorais isoladas;
- Uso do termo (sn) foi elucidado e restringido. Quando 6 ou mais linfonodos sentinelas são identificados no exame grosseiro de amostras patológicas, o termo (sn) é agora omitido;
- Tumores de mama estágio I foram subdivididos em estágio IA e estágio IB; estágio IB inclui pequenos tumores (T1) com micrometástases nos linfonodos exclusivamente (N1mi).

Alterações na classificação das Metástases (M):

- Uma nova categoria M0(i+) foi criada pela presença de células tumorais disseminadas detectáveis na medula óssea ou células tumorais circulantes ou encontradas por acaso em outros tecidos não excedendo 0.2 mm. Entretanto, esta

categoria não altera o grupamento por estágio. Supondo que pacientes não tenham metástases detectáveis clinicamente ou radiologicamente, o estadiamento é feito de acordo com o T e o N.

Alterações na classificação da terapia pós-neoadjuvante (yc ou ypTNM):

Esta nomenclatura é utilizada para casos onde terapias sistêmica e/ou radioterápica são feitas antes da cirurgia (neoadjuvante) ou quando a cirurgia não é realizada. Estes pacientes terão a extensão da doença avaliadas no término da terapia por meios clínicos ou patológicos para fornecer a extensão da resposta e ajudar a direcionar quaisquer tratamentos posteriores. T e N são classificados se utilizando as mesmas categorias para estadiamento clínico ou patológico para a doença, e os achados são registrados com o prefixo apropriado (ycT, ycN, ypT, ypN). O prefixo yc é utilizado para estágio clínico após a terapia, e o prefixo yp é utilizado para o estágio patológico dos pacientes que têm ressecção cirúrgica após terapia neoadjuvante. Assim:

- Tratamento pré-neoadjuvante do T clínico (cT) deve ser baseado em achados clínicos ou de imagem;
- Tratamento pós-neoadjuvante do T deve ser baseado em achados clínicos ou de imagem (ycT) ou de achados patológicos (ypT);
- Uma marcação é agora adicionado ao N clínico para pacientes com linfonodo negativo ou positivo para indicar se o diagnóstico linfonodal veio através do exame clínico, aspiração de agulha fina, core biópsia ou biópsia do linfonodo sentinela;
- O ypT pós-tratamento é o maior foco contíguo de câncer invasivo quando definido histopatologicamente com um adendo para indicar a presença de múltiplos focos tumorais;
- Metástases linfonodais pós-tratamento não maiores que 0.2 mm são classificados como ypN0(+). Entretanto, pacientes com estes achados não são considerados como de resposta patológica completa (pCR);
- O grau da resposta ao tratamento neoadjuvante (completa, parcial, sem resposta) será registrado no arquivo do tumor;
- Pacientes são considerados M1 (estádio IV) se metástases forem detectadas antes da terapia neoadjuvante, independentemente do seu status após terapia neoadjuvante.

Abaixo são reproduzidas as definições da 7ª edição do sistema de estadiamento proposto pela *UICC*, publicado em 2010¹. Após as descrições, a tabela adaptada.

AVALIAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO (T)

As definições para classificação tumoral são as mesmas se avaliadas clinicamente ou patologicamente. A designação cT ou pT indica se os critérios utilizados foram clínicos ou patológicos. A classificação patológica, quando possível, sempre é a desejada.

- Tx – Tumor primário não pode ser avaliado;
- T0 – Não há evidência do tumor primário;
- Tis – Carcinoma *in situ*:
 - Tis(CDIS) – Carcinoma ductal *in situ*;
 - Tis(CLIS) – Carcinoma lobular *in situ*;
 - Tis(Paget) – Doença de Paget mamilar não associado a carcinoma invasivo e/ou carcinoma *in situ* (CDIS e/ou CLIS) no parênquima mamário. O carcinoma no parênquima mamário associado à doença de Paget é classificado com base em tamanho e características da doença do parênquima, embora a presença da doença de Paget deva ser observada.
- T1 – Tumor ≤ 20 mm no maior diâmetro;
 - T1mi – Tumor ≤ 1 mm no maior diâmetro;
 - T1a – Tumor > 1 mm, mas ≤ 5 mm no maior diâmetro;
 - T1b – Tumor > 5 mm, mas ≤ 10 mm no maior diâmetro;
 - T1c – Tumor > 10 mm, mas ≤ 20 mm no maior diâmetro.
- T2 – Tumor > 20 mm, mas ≤ 50 mm no maior diâmetro;
- T3 – Tumor > 50 mm no maior diâmetro;
- T4 – Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica e/ou à pele (ulceração ou nódulos cutâneos)*:
 - T4a – Extensão à parede torácica, excluindo invasão/aderência do músculo pequeno peitoral;

- T4b – Ulceração e/ou nódulos satélites ipsilaterais e/ou edema (incluindo *peau d'orange*) cutâneo, que não preenche critérios para carcinoma inflamatório;
- T4c – Ambos(T4a e T4b);
- T4d – Carcinoma inflamatório**.

Notas:

*invasão apenas da derme não qualifica como T4.

** carcinoma inflamatório está restrito a casos com alterações típicas cutâneas envolvendo 1/3 ou mais da pele mamária. Com relação à presença histológica de carcinoma invasor acometendo linfáticos da derme favorece o diagnóstico, não é obrigatório nem é suficiente para um diagnóstico de carcinoma inflamatório de mama a invasão linfática dérmica sem achados clínicos típicos.

AVALIAÇÃO DOS LINFONODOS REGIONAIS (N)

Os critérios de classificação linfonodal diferem dependendo se os linfonodos são avaliados clinicamente ou patologicamente. São denominados cN ou pN de acordo com a avaliação. A classificação patológica é sempre preferida se estiver disponível.

Os linfonodos regionais incluem os axilares, os intramamários ipsilaterais, os mamários internos e os supraclaviculares. Linfonodos intramamários se localizam dentro do tecido mamário e são classificados junto com os linfonodos axilares e os linfonodos supraclaviculares são classificados como regionais para fins de estadiamento. Metástases para qualquer outro linfonodo incluindo cervical ou contralateral são classificados como doença à distância(M1).

Classificação clínica dos linfonodos regionais

- cNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex.: exérese cirúrgica prévia);
- cN0 – Sem metástases em linfonodos regionais;
- cN1 – Metástases em linfonodos axilares ipsilaterais móveis (níveis I e II);
- cN2 – Metástases em linfonodos axilares ipsilaterais fixos (níveis I e II); ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais clinicamente evidenciados* na ausência de metástases linfonodais axilares clinicamente evidentes:

- cN2a – Metástases para linfonodos axilares ipsilaterais (níveis I e II) fixos uns aos outros ou a outras estruturas;
- cN2b – Metástases apenas para linfonodos mamários internos clinicamente evidenciados^{***}, e na ausência de metástases linfonodais axilares clinicamente evidentes.
- cN3 – Metástases em linfonodos infraclaviculares ipsilaterais(nível III axilar) com ou sem acometimento linfonodal axilar em níveis I e II; ou em linfonodos mamários internos ipsilaterais clinicamente evidenciados^{*} com metástases linfonodais axilares clinicamente evidentes em níveis I e II; ou metástases em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais com ou sem acometimento linfonodal axilar ou mamário interno:
 - cN3a – Metástases para linfonodos infraclaviculares ipsilaterais;
 - cN3b – Metástases para linfonodos mamários internos ipsilaterais e axilares;
 - cN3c – Metástases para linfonodos supraclaviculares ipsilaterais.

Classificação patológica dos linfonodos regionais

- pNx – Linfonodos regionais não podem ser avaliados (previamente removidos ou não removidos para estudo patológico);
- pN0 – Sem metástases linfonodais regionais:
 - pN0 – Sem metástases linfonodais regionais identificadas histologicamente;
 - pN0(i-) - Sem metástases linfonodais regionais identificadas histologicamente, IHQ negativa;
 - pN0(i+) – Células malignas em linfonodo(s) regional(is) não maiores que 0.2 mm (detectados por H&E ou IHQ incluindo ITC);
 - pN0(mol-) – Sem metástases linfonodais regionais histologicamente, achados moleculares negativos (RT-PCR);
 - pN0(mol+) – Achados moleculares positivos(RT-PCR), mas sem metástases linfonodais regionais detectadas por histologia ou por IHQ.
- pN1 – Micrometástases, ou metástases em 1 a 3 linfonodos axilares, e/ou metástases em linfonodos mamários internos detectados por biópsia do linfonodo sentinela, mas sem evidência clínica^{**}:
 - pN1mi – Micrometástases(maior que 0.2 mm e/ou mais que 200 células, mas nenhuma maior que 2.0mm);

- pN1a – Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares, pelo menos 1 metástase maior que 2.0 mm;
- pN1b – Metástases em linfonodos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectadas por biópsia do linfonodo sentinela, mas não clinicamente evidenciadas^{**};
- pN1c – Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectadas por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente evidenciadas^{**}.
- pN2 – Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares, ou em linfonodos mamários internos clinicamente evidenciados^{****} na ausência de linfonodos axilares metastáticos:
 - pN2a – Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares(pelo menos 1 foco tumoral maior que 2.0 mm);
 - pN2b – Metástases em linfonodos mamários internos clinicamente evidenciados^{***} na ausência de linfonodos axilares metastáticos.
- pN3 – Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares; ou em linfonodos infraclaviculares(nível III axilar); ou em linfonodos mamários internos clinicamente evidenciados^{***} na presença de 1 ou mais linfonodos axilares níveis I e II; ou em mais que 3 linfonodos axilares e nos linfonodos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectadas por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente evidenciadas^{**}; ou em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais:
 - pN3a - Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares(pelo menos 1 foco tumoral maior que 2.0mm); ou metástases em linfonodos infraclaviculares(nível III axilar);
 - pN3b - Metástases em linfonodos mamários internos clinicamente evidenciados^{***} na presença de 1 ou mais linfonodos axilares positivos; ou em mais que 3 linfonodos axilares e em linfonodos mamários internos com micrometástases ou macrometástases detectadas por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente evidenciadas^{**}
 - pN3c – Metástases em linfonodos supraclaviculares ipsilaterais.

Notas:

*A classificação é baseada em linfadenectomia axilar com ou sem biópsia de linfonodo sentinela. Quando a classificação é baseada meramente em biópsia de linfonodo

sentinela sem linfadenectomia axilar posterior é designada (sn) para “linfonodo sentinela” em inglês - por exemplo, pN0(sn).

** *Não evidenciado clinicamente* é definido como *não evidenciado por estudos de imagem* (excluindo linfocintigrafia) ou *não evidenciado por exame clínico*.

*** *Clinicamente evidenciado* é definido como *evidenciado por estudos de imagem* (excluindo linfocintigrafia) ou *por exame clínico* e tendo características altamente suspeitas para malignidade ou uma macrometástase patológica presumida baseada em punção aspirativa por agulha fina com estudo citopatológico. A confirmação de doença metastática clinicamente detectada por aspiração de agulha fina sem biópsia excisional é designado p sufixo (f), por exemplo, cN3a(f). Biópsia excisional de um linfonodo ou biópsia de um linfonodo sentinela, na ausência de um pT, é classificado como um N clínico, por exemplo, cN1. Informação a respeito da confirmação do status linfonodal será designada em fatores sítio-específicos como clínico, aspiração de agulha fina, core biópsia, ou biópsia de linfonodo sentinela. Classificação patológica (pN) é utilizada para excisão ou biópsia de linfonodo sentinela apenas em conjunto com um T patológico.

**** Células tumorais isoladas (*isolated cell clusters*, ITC) são definidas como pequenos aglomerados de células não maiores que 0.2 mm, ou células tumorais únicas, ou um aglomerado de menos que 200 células num corte histológico único. Células tumorais isoladas podem ser evidenciadas por métodos histológicos de rotina ou imunohistoquímicos. Linfonodos contendo apenas células tumorais isoladas são excluídas da contagem total de linfonodos positivos para fins de classificação N, mas devem ser incluídos na contagem total de linfonodos avaliados.

AVALIAÇÃO DE METÁSTASES (M)

- M0 – Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância (sem M0 patológico; usar M clínico para completar grupo de estadiamento);
- cM0(i+) - Sem evidência clínica ou radiológica de metástases à distância, mas presença de focos de células tumorais microscópica ou molecularmente detectadas na circulação sanguínea, medula óssea ou outros linfonodos não-regionais que não são maiores que 0.2 mm num paciente sem sinais ou sintomas de metástases;
- M1 - Metástases detectáveis à distância evidenciadas por meios clínicos e radiológicos e/ou histológicos maiores que 0.2 mm.

TABELA 2

GRUPAMENTO POR ESTÁGIOS			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Qualquer T	N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adaptado de: *American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7th ed., 2010*¹.

Referências bibliográficas:

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds). *American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer Staging Manual*, 7th edition, Springer-Verlag, New York 2010. p.347.
2. [Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. *Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline*. CMAJ 2001; 164:1439.](#)
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology™. *Breast Cancer*. Version 2.2011.
4. [Crump M, Goss PE, Prince M, Girouard C. *Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes*. J Clin Oncol 1996; 14:66.](#)
5. [Ell PJ. *The contribution of PET/CT to improved patient management*. Br J Radiol 2006; 79:32.](#)
6. [Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer*. J Clin Oncol 2007; 25:5287.](#)
7. Ministério da Saúde (Brasil). *Tratamento do Câncer de Mama: Rotinas Internas do Instituto Nacional de Câncer/INCA*. Coordenação de Assistência, Hospital de Câncer III, Rio de Janeiro, RJ, 2010.
8. Steinthal, C: *Dauerheilung des brustkerbses*. Beitr Z Kin Chir, 47: 226, 1905.
9. Portmann, U. *Clinical and pathological criteria as a basis for classifying cases of primary cancer of the breast*. Cleve Clin Q, 10: 41, 1943.
10. Haagensen, C, Stout, A: *Carcinoma of the breast: II. Criteria of operability*. Ann Surg, 157: 157-179, 1963.
11. Haagensen, CD et al. *Treatment of early mammary carcinoma: a cooperative international study*. Ann Surg, 157: 157-179, 1963.
12. Denoix, P. *De l'importance d'unomenclature uniflee dans petude du cancer*. Ver Med Franc, 28: 130-132, 1947.
13. Greene, F et al. *AJCC cancer staging manual*, 6th ed., New York, Springer, 2002.
14. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. *Baseline Staging Tests in Primary Breast Cancer*. Canadian Medical Association Journal, May 15, 2001; 164 (10).

15. Michel SC, Keller TM, Frohlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B. et al. *Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement.* Radiology 2002; 225:527-36.
16. Wahl RI, Siegel Ba, Coleman Re, Gatsonis CG, *Prospective multicentric study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group.* J Clin Oncol, 2004; 22:277-85.
17. Pamilo M, Soiva M, Lavast EM. *Real-time ultrasound, axillary mammography, and clinical examination in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients.* J Ultrasound Med 1989; 8:115-20.
18. Millis RR, Springall R, Lee AH, Ryder K, Rytina ER, Fentiman IS. *Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer.* Br J Cancer 2002; 86:396-401.
19. March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman L. *CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma.* J Comput Assist Tomogr 1991; 15:440-4.
20. Michel SC, Keller TM, Frohlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B. et al. *Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement.* Radiology 2002; 225:527-36.
21. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uza S. *Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer.* Ann SurgOncol 2003; 10:622-7.
22. Ohta M, Tokuda Y, Saitoh Y, Okumura A, Kubota M, Makuuchi H. et al. *Comparative efficacy of positron emission tomography and ultrasonography in preoperative evaluation of axillary lymph node metastases in breast cancer.* Breast Cancer 2000; 7:99-103.
23. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. *Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer.* J Clin Oncol. 2006;24(23):3726-34.
24. Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, et al. *Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research.* Breast 15:3-8, 2006.
25. Veronesi U, Zurrada S, Viale G, Galimberti V, Arnone P, Nolè F. *Rethinking TNM: a breast cancer classification to guide to treatment and facilitate research.* Breast Journal 15: 291-5, 2009.

26. Veronesi U, Zurrada S, Viale G, Galimberti V, Arnone P, Nolè F. *Breast cancer classification: time for change*. J Clin Oncol 2009, 27: 2427-28.
27. Greco M, Crippa F, Agresti R, Seregni E, Gerali A, Giovanazzi R. et al. *Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management*. J Natl Cancer Inst 2001, 93:630-5.