

## O esvaziamento axilar ainda é necessário? Impacto do ACOSOG Z0011 Trial e conduta adotada na Disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo

O esvaziamento axilar faz parte do tratamento cirúrgico do câncer de mama desde a descrição da mastectomia radical por William Halsted em 1894, justificado pelo excelente controle regional e potencial impacto na sobrevida global.

Foi apenas em 2001, durante o evento *The Philadelphia Proceedings of the Consensus Conference*<sup>1</sup>, que a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) foi considerada válida para uso clínico em substituição à linfonodectomia axilar nos carcinomas mamários T1 e T2 e axila clinicamente negativa. A introdução dessa técnica possibilitou o estadiamento axilar com menor morbidade cirúrgica sem interferir na sobrevida global e recorrência locorregional. O *American Society of Clinical Oncology* e *National Comprehensive Cancer Network* estabeleceram a biópsia do linfonodo sentinela como a técnica preconizada nas pacientes com axila clinicamente negativa, e o esvaziamento axilar foi recomendado somente quando identificado metástase no linfonodo sentinela<sup>2,3</sup>.

Meta-análise abrangendo 69 estudos, incluindo 8.059 pacientes submetidas à BLS e posterior dissecação axilar, identificou doença axilar adicional em 53% dos casos com linfonodo sentinela com macrometástase, 20% na presença de micrometástase e 12% com células tumorais isoladas<sup>4</sup>. O esvaziamento axilar quando há metástase no linfonodo sentinela assegura a remoção total dos linfonodos acometidos, com implicações terapêuticas (quimioterápica e radioterápica), objetivando controle locorregional e melhora na sobrevida global. Além do adequado estadiamento e avaliação prognóstica baseado no *American Joint Committee on Cancer Staging*.

Entretanto, a linfonodectomia em pacientes com linfonodo sentinela metastático vem sendo questionada após o resultado do ACOSOG Z0011, publicado em 2010<sup>5</sup>, o qual não revelou diferença estatística significativa na recorrência locorregional e na recorrência local entre pacientes submetidas ao esvaziamento axilar ou ausência de tratamento axilar. Esses dados questionaram a necessidade do esvaziamento axilar no controle locorregional.

A contribuição da terapia local axilar na sobrevida global também é controversa, e o objetivo principal do estudo ACOSOG Z0011 foi determinar o efeito do esvaziamento axilar na sobrevida global em pacientes com metástase no linfonodo sentinela tratados com cirurgia conservadora, radioterapia mamária e terapia sistêmica. O resultado foi publicado em 2011, no JAMA, e a partir desse estudo, a linfonodectomia axilar em pacientes com metástase no linfonodo sentinela está sendo questionada.

Foram incluídas no estudo mulheres com câncer de mama invasivo T1 ou T2, axila clinicamente negativa e linfonodo sentinela positivo diagnosticado por hematoxilina e eosina (H&E). Foram randomizadas 445 pacientes para receber esvaziamento axilar (EA) e 446 pacientes a não realizar tratamento axilar, apenas a BLS. Foram excluídas do estudo pacientes com três ou mais linfonodos sentinelas positivos, tratamento neoadjuvante e pacientes submetidas à mastectomia.

A média de linfonodos removidos foi de 17 linfonodos no esvaziamento axilar e 2 na BLS. O linfonodo sentinela positivo foi diagnosticado por H&E e a micrometástase foi identificada em 37,5% das pacientes do grupo EA e 44,8% do grupo BLS ( $p=0,05$ ). No grupo EA, 27,3% tinham metástases adicionais nos linfonodos ressecados, e 10% das pacientes com diagnóstico de micrometástase apresentavam macrometástase nos demais linfonodos.

O tratamento sistêmico foi realizado em 96% das pacientes do grupo EA e 97% do grupo BLS. Não houve diferença entre os grupos em relação à terapia hormonal, à quimioterapia ou ambas.

Em seguimento médio de 6,3 anos, a biópsia do linfonodo sentinela sem tratamento adicional comparada com o esvaziamento axilar não resultou estatisticamente em inferioridade na sobrevida global e na sobrevida livre de doença. De fato, a sobrevida global em 5 anos foi de 92,5% com a BLS (IC95% 90–95,1) e 91,8% (IC95% 89,1–94,5) com o EA,  $p=0,25$ . O *hazard ratio* para sobrevida global foi 0,79 (IC90% 0,56–1,11) e 0,87 (IC90% 0,62–1,23), após o ajuste para idade e terapia adjuvante.

A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 83,9% (IC95% 80,2–87,9) com a BLS e 82,2% (IC95% 78,3–86,3) com o EA,  $p=0,14$ . O *hazard ratio* sem ajuste foi de 0,82 (IC95% 0,58–1,17) e 0,88 (IC95% 0,62–1,25), após o ajuste. A recorrência local em 5 anos foi 1,6% no grupo BLS e 3,1% no grupo EA ( $p=0,11$ ), não revelando diferença na recidiva entre os dois grupos.

O estudo apresenta algumas limitações, como o diagnóstico por H&E e acometimento axilar mínimo em 41% das pacientes (isto é, que apresentavam micrometástase no linfonodo sentinela). A terapia sistêmica adjuvante é um ponto importante a ressaltar, pois 95% receberam quimioterapia com antraciclinas e taxanos, hormonoterapia ou ambas, e está bem estabelecido que o tratamento sistêmico diminui a recorrência local/regional.

Outra limitação foi a avaliação do *status* do HER 2. O estudo iniciou-se em 1999, quando o teste não era realizado de rotina e desconhecia-se a efetividade do trastuzumabe nesse tipo biológico. Entretanto, presume-se que a distribuição dos casos HER 2 positivos tenha sido equilibrada entre os dois braços do estudo.

A radioterapia também poderia estar mascarando os dados, uma vez que os campos tangenciais mamários incidem na maior parte no nível I da axila e numa porção do nível II, atingindo 95% da dose preconizada para tratamento em 51% do nível I e 26% do nível II<sup>6</sup>, e contribuindo para a prevenção de recorrência local no grupo submetido somente à biópsia do linfonodo sentinela.

The University of Texas MD Anderson Cancer Center modificou a conduta cirúrgica axilar com o resultado do Z0011 Trial, utilizando os critérios de elegibilidade usados no ensaio clínico<sup>7</sup>. Exceção foi feita ao subtipo histológico carcinoma lobular invasivo, representado somente em 7% da população estudada e avaliada por aquela instituição como critério de exclusão para omitir a dissecação axilar. Consideraram que biologia tumoral do carcinoma lobular é diferente da do ductal invasivo e julgaram a análise do Z0011 limitada para esse tipo histológico.

Outra crítica importante é o potencial viés de seleção das pacientes envolvidas no estudo; destarte, 70% tinham tumores T1, 83% apresentavam positividade para receptor de estrogênio e 35% tinham somente micrometástase no linfonodo sentinela. Esses dados enfatizam que pacientes com câncer de mama inicial e prognóstico favorável foram preferencialmente randomizadas. No entanto, a homogeneidade dos dois braços do estudo fala contra esse viés.

A morbidade cirúrgica do linfonodo sentinela *versus* da linfonodectomia é um dos pontos fundamentais na escolha do tratamento axilar. As principais complicações da cirurgia axilar são: dor, hematoma, seroma, linfedema, infecção, parestesia e lesão do plexo braquial, com consequente redução da qualidade de vida. A biópsia do linfonodo sentinela apresentou menor morbidade cirúrgica, na ordem de 25%, contra 70% na linfonodectomia, e o linfedema foi a principal complicação, ocorrendo em 5 e 13% na BLS e no EA, respectivamente ( $p<0,001$ )<sup>8</sup>. A biópsia do linfonodo sentinela resultou ainda em menor permanência hospitalar, retorno precoce às atividades cotidianas e melhora da qualidade de vida, beneficiando as pacientes submetidas a esse tratamento.

O American College of Surgeons Oncology Group Z0011 concluiu que o esvaziamento axilar não afetou significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de doença nas pacientes com câncer de mama T1-T2 e metástase no linfonodo sentinela, tratadas com cirurgia conservadora, terapia sistêmica e radioterapia mamária.

Os dados enfatizam que a linfonodectomia axilar deva ser realizada quando o estudo adicional dos linfonodos axilares realmente possa alterar a proposta do tratamento adjuvante. A implantação dessa prática cirúrgica beneficiaria milhares de mulheres com diminuição da morbidade do esvaziamento axilar e da melhora da qualidade de vida, sem diminuição na sobrevida.

No *San Antonio Breast Cancer Symposium*, realizado em dezembro de 2011, debateu-se o tratamento cirúrgico axilar e as mudanças implantadas em vários centros com o resultado do ACOSOG Z0011. Galimbert et al apresentaram os resultados do Internacional *Breast Cancer Study Trial 23-01*, ensaio clínico comparando o esvaziamento axilar *versus* o não esvaziamento em pacientes com axila clinicamente negativa e micrometástase no linfonodo sentinela. As características demográficas do estudo incluíram 56% das pacientes na pós-menopausa com idade média de 54 anos, 77% com tumores menores de 2 cm, 89% com tumores receptores de estrogênio positivo e 75% com receptores de progesterona positivo. Foram randomizadas 934 pacientes em dois grupos: linfonodectomia ou somente biópsia do linfonodo sentinela. Diferente do ACOSOG Z0011, 25% realizaram mastectomia total e 75% quadrantectomia. O resultado em 49 meses de seguimento demonstrou alta sobrevida global e baixa incidência de recorrência locorregional no grupo sem tratamento axilar, corroborando os dados vigentes e justificando a omissão do esvaziamento axilar em pacientes com axila minimamente comprometida.

A cirurgia mamária sofreu processo de mudança na década de 70, após os resultados do NSABP B6 e Milan I, e os defensores da cirurgia conservadora justificavam a opção do tratamento menos agressivo pelo fato de não influenciar na sobrevida global. O mesmo ocorreu com o esvaziamento axilar que, inicialmente, foi substituído pela biópsia do linfonodo sentinela, e os resultados atuais permitem a omissão da linfonodectomia em pacientes com sentinela negativo e também positivo, dentro dos critérios do Z0011. Permanece, assim, a tendência ao tratamento local mais conservador e a indicação mais ampla do tratamento sistêmico e das terapias-alvo, baseados na biologia molecular do tumor.

A Disciplina de Mastologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) alterou sua conduta cirúrgica, e desde junho de 2011, as pacientes com os critérios estabelecidos no ACOSOG Z0011 não são submetidas ao esvaziamento axilar. A avaliação intraoperatória é realizada com o objetivo de averiguar as margens cirúrgicas do espécime, permitindo a cirurgia conservadora, e o linfonodo sentinela é analisado posteriormente. Todas as pacientes realizam tratamento sistêmico com antraciclina e taxanos; trastuzumabe na presença de HER 2 superexpresso e hormonoterapia na presença de receptores hormonais positivos. A radioterapia mamária complementar à cirurgia conservadora é realizada em 100% dos casos.

A biópsia do linfonodo sentinela substituiu a linfonodectomia em pacientes com tumores iniciais, axila clinicamente negativa e resultado de sentinela negativo. Na presença de metástase em 1 ou 2 linfonodos axilares, também pode-se omitir o esvaziamento axilar se a cirurgia conservadora é associada à radioterapia mamária e ao tratamento adjuvante preestabelecido sem a avaliação axilar adicional. E o esvaziamento axilar ainda é necessário? Sim, é recomendado nos casos de axila clinicamente positiva, quando há três ou mais linfonodos sentinelas positivos, nos casos de linfonodo sentinela positivo após quimioterapia neoadjuvante e quando é indicada a mastectomia.

Há evidências na literatura atual para que se mude a prática cirúrgica nos casos selecionados com linfonodo sentinela metastático, sem alterar a recorrência locorregional, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global; beneficiando as pacientes com menor morbidade cirúrgica e melhora da qualidade de vida.

**Vanessa Monteiro Sanvido**

*Pós-graduanda da Disciplina de Mastologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.*

**Afonso Celso Pinto Nazário**

*Professor Livre-docente e Chefe da Disciplina de Mastologia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP; Chefe do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP; Titular do Departamento de Mastologia do Hospital do Coração (Hcor) – São Paulo (SP), Brasil.*

## Referências

1. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast; 2001 Apr 19-22; Philadelphia, PA; 2002. (Cancer; vol. 94; p. 2542-51).
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: breast, version 2.2008 (2008).
3. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
4. Kim T, Giuliano A, Lyman G. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2006;106(1):4-16.
5. Giuliano EA, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010;252(3):426-32. Discussion 432-3.
6. Reznik J, Cicchetti M, Degaspe B, Fitzgerald T. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(1):163-8.
7. Caudle AS, Hunt KK, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Lucci A, Bedrosian I, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 Study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2407-12.
8. Lucci A, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3657-63. Epub 2007 May 7.