

**LUCAS BARBOSA DA SILVA**

---

---

**DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA  
COM <sup>99m</sup>Tc-FITATO EM PACIENTES COM  
CARCINOMA INVASOR DO COLO UTERINO**

---

---

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Doutor.**

**Botucatu-SP**

**2004**

**LUCAS BARBOSA DA SILVA**

---

---

**DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA COM  
<sup>99m</sup>Tc-FITATO EM PACIENTES COM  
CARCINOMA INVASOR DO COLO UTERINO**

---

---

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para obtenção do título de Doutor.**

**Área de concentração: Ginecologia**

**Orientador: Prof. Paulo Traiman**

**Co-orientador: Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho**

**Botucatu-SP**

**2004**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Silva, Lucas Barbosa da.

Detecção do linfonodo sentinela com  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino / Lucas Barbosa da Silva. – 2004.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2004.

Orientador: Paulo Traiman

Co-orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho

Assunto CAPES: 40101150

1. Colo uterino - Câncer - Tratamento

CDD 616.99466

Palavras-chave: Câncer do colo uterino; Gamma-probe;  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato; Linfonodo sentinela; Linfocintilografia

Aos meus pais, Renato e Maria Lúcia,  
pela dedicação, amor e incentivo incondicionais ao longo de minha vida.

A minha avó Maria,  
grande incentivadora e a maior responsável por me tornar médico.

Aos meus irmãos Júlio e Lauro, meu padrinho Sérgio e madrinha Júlia,  
pessoas marcantes e essenciais na minha vida.

Ao Dr. Creso Machado Pinto,  
pela influência decisiva na escolha da minha especialidade.

À Dra. Telma M.F.F.Rossi,  
pelo exemplo profissional de humanismo, competência e humildade  
a ser seguido.

À Lívia, minha namorada e fiel companheira,  
pelo amor, carinho e compreensão dispensados nos momentos de alegria e  
tristeza, vitórias e dificuldades.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Paulo Traiman, a quem sou profundamente grato, pela oportunidade de trabalhar sob a sua orientação. E também:

Aos professores José Renan da Cunha Melo e Sérgio Augusto Triginelli. Atualmente, a despeito dos aviltantes salários e falta de incentivo federal, poucas pessoas honram a função de Professor nas universidades públicas. Esses dois professores fazem-nos acreditar que ainda vale a pena dedicar-se à vida acadêmica, produzindo e transferindo conhecimento para outras gerações.

Ao colega Agnaldo Lopes da Silva Filho, pela amizade e companheirismo nas longas viagens a Botucatu e nas disciplinas cursadas no Doutorado; e pelo exemplo a ser seguido, apesar de sua pouca idade, de enorme competência técnica e excepcionais qualidades morais e profissionais.

Ao Dr. Creso Machado Pinto e Dra. Telma M. F. F. Rossi, por despertarem minha vocação e por serem os meus maiores exemplos de dedicação ao ensino e humanismo na prática médica. Durante a nossa formação profissional, temos a oportunidade de trabalhar e aprender com pessoas que marcam para sempre a nossa carreira.

À Dra. Márcia Prado Boaventura, minha querida preceptora na Residência de Ginecologia Oncológica da Fundação Mário Penna, pelo apoio incondicional a esta pesquisa, pelos ensinamentos técnico-cirúrgicos e pelos “puxões de orelha” oportunos e essenciais quando residente.

À colega Rejane Martins Ribeiro pela ajuda na seleção das pacientes, auxílio nas cirurgias e amizade e companherismo durante a Residência de Ginecologia Oncológica.

Aos cirurgiões ginecológicos do Hospital Mário Penna, Dr. Délzio Bicalho e Dr. Geraldo Henrique, pelos ensinamentos técnico-cirúrgicos e pelo auxílio na cirurgia das pacientes da pesquisa.

À equipe da Ecograf Núcleo Diagnóstico - Divisão de Medicina Nuclear, nas pessoas do Dr. Cristiano Ferrari Siqueira e Dra. Carla Flávia de Lima, que acreditaram desde o começo na viabilidade deste projeto, realizando os exames linfocintilográficos sem ônus e sempre me recebendo com extrema gentileza e disponibilidade.

Ao Serviço de Medicina Nuclear Medcenter S.A., na pessoa do Dr. Adelanir Barroso, possuidor de uma das maiores experiências em linfonodo sentinela no Brasil e cuja participação veio abrilhantar e engrandecer a pesquisa.

Aos colegas Maurício Bechara Noviello, Admário Silva Santos Filho, Eduardo Batista Cândido, pelo apoio, amizade e possibilidade de uma convivência diária bem humorada e descontraída.

Aos Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu: Ana Glória Pontes, Eliana Aguiar Petri Nahás, Laurival Antônio De Lucca, Gilberto Uemura e Jorge Náhas Neto, que me receberam com cortesia e amizade.

Aos Professores do Departamento de Patologia da UFMG e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Dr. Dairton Miranda e Dr. Moisés Salgado Pedrosa, pela avaliação das peças cirúrgicas e preparo das amostras teciduais. Essa colaboração foi essencial para a realização desta tese.

À Profa. Helenice Gobbi e suas simpáticas e prestativas assistentes, pela colaboração na realização da avaliação imunohistoquímica dos linfonodos sentinelas com as pancitoqueratinas AE1/AE3 em busca de micrometástases.

À Cristiane Abe, secretária de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, pela disponibilidade e ajuda.

À Profa. Magda Barbosa Roquette P. Taranto pela realização da revisão do português e pela formatação da tese segundo as normas da ABNT.

Aos pacientes, principais personagens e razão de toda a nossa dedicação e estudo.

A Deus e à Ciência, por guardarem os segredos a serem desvendados.

.

“Através da busca, nós poderemos aprender e conhecer melhor as coisas.

Mas, com relação à verdade absoluta, nenhum homem a conheceu,  
pois não passa de uma entrelaçada teia de conjecturas.”

**Xenophanes, século VI D.C.**

“Eu deixarei o pouco que aprendi ir adiante até o dia  
em que alguém melhor do que eu possa descobrir a verdade,  
e no seu trabalho poder provar e refutar o meu erro.

Neste momento eu me regozijarei  
por ter sido um meio pelo qual esta verdade veio à luz.”

**Albrecht Dürer 1528**

“Nada acontece que não tenha sido antes um sonho”.

**Carl Sandburg**

“Se você procurar bem, você acaba encontrando.

Não a explicação (duvidosa) da vida,  
mas a poesia (inexplicável) da vida.”

**Carlos Drummond da Andrade**



# RESUMO

**Objetivo:** Investigar a viabilidade da detecção do linfonodo sentinela (LNS) utilizando o mapeamento linfático radioisotópico com  $^{99m}\text{Tc}$ -Técncio-fitado em pacientes submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica para tratamento de câncer de colo uterino. **Método:** Entre julho de 2001 e fevereiro de 2003, 56 pacientes com câncer de colo uterino estádios (FIGO) I (n=52) e II (n=4) foram submetidas à detecção do linfonodo sentinela por meio da linfocintilografia pré-operatória ( $^{99m}\text{Tc}$ -fitato injetado no colo uterino às 3, 6, 9 e 12h, na dose de 55-74MBq e volume de 0,8ml) e do mapeamento linfático intra-operatório com *gamma probe*. A histerectomia radical foi abortada em três casos devido à infiltração parametrial constatada durante a cirurgia, sendo realizada somente a ressecção dos linfonodos sentinelas. As demais 53 pacientes foram submetidas à histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. Os linfonodos sentinelas foram identificados utilizando-se o *gamma probe* e foram enviados para avaliação histopatológica durante o procedimento cirúrgico. **Resultados:** Das 56 pacientes selecionadas, o linfonodo sentinela foi detectado em 52 (92,8%), num total de 120 detectados pela linfocintilografia (média de 2,2 por paciente) e no per-operatório pelo *gamma probe*. Na cadeia ilíaca externa foram identificados 44% deles, 39% na fossa obturatória, 8,3% na bifurcação das ilíacas e 6,7% na cadeia ilíaca comum. Em 31 pacientes (59%), ele foi identificado unilateralmente e em 21 (41%) bilateralmente. Metástase linfonodal foi confirmada em 17 (32%) casos. Em 10 (59%), somente o linfonodo sentinela apresentava metástase. Os 98 que se apresentaram negativos à hematoxilina-eosina foram encaminhados para avaliação imunohistoquímica para citoqueratina. Cinco (5,1%) micrometástases foram identificadas por essa técnica. A sensibilidade do linfonodo sentinela foi de 82,3% (intervalo de confiança –IC – 95%=56,6-96,2), o valor preditivo negativo de 92,1% (IC 95%=78,6-98,3) e a sua acurácia em identificar a presença de metástase linfonodal na cadeia linfática pélvica foi de 94,2%. **Conclusões:** A linfocintilografia pré-operatória e o mapeamento linfático intra-operatório com  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato teve alta taxa de sucesso na detecção do linfonodo sentinela em pacientes submetidas à histerectomia radical.

Palavras-chave: câncer do colo uterino; linfonodo sentinela; *gamma probe*,  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato, linfocintilografia

## ABSTRACT

**Objective:** Investigate the feasibility of sentinel lymph node identification using radioisotopic lymphatic mapping with technetium-99m-labeled phytate in patients undergoing radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of cervical cancer. **Methods.** Between July 2001 and February 2003, 56 patients with cervical cancer FIGO stages I (n = 52) and II (n = 4) underwent sentinel lymph node detection with preoperative lymphoscintigraphy ( $^{99m}\text{Tc}$ -labeled phytate injected into the uterine cervix, at 3, 6, 9 and 12 o'clock, at a dose of 55-74 MBq in a volume of 0.8 ml) and intraoperative lymphatic mapping with a handheld gamma probe. Radical hysterectomy was aborted in three cases because parametrial invasion was found intraoperatively, and we performed only sentinel node resection. The remaining 53 patients underwent a radical hysterectomy with complete pelvic lymphadenectomy. Sentinel nodes were detected using a handheld gamma-probe and removed for pathological assessment during the abdominal radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **Results:** In 56 eligible patients, the sentinel node was detected in 52 patients (92,8%). A total of 120 sentinel lymph nodes were detected by lymphoscintigraphy (mean 2.27 nodes per patient) and intraoperatively, by gamma probe. Forty-four percent of sentinel nodes were found in the external iliac area, 39% in the obturator region, 8,3% in interiliac region and 6,7% in the common iliac area. In thirty-one patients (59%), unilateral sentinel nodes were found. The remaining 21 patients (41%) had bilateral sentinel nodes. Microscopic nodal metastases were confirmed in 17(32%) of cases. In 10(59%) of these patients, only sentinel nodes had metastases. The 98 sentinel nodes that were negative on hematoxylin and eosin were submitted to cytokeratin immunohistochemical analysis. Five (5,1%) micrometastases were identified with this technique. The sensitivity of the sentinel node was 82,3% (IC95%=56,6-96,2) and the negative predictive value was 92,1% (IC95%=78,6-98,3). The accuracy of sentinel node in predict the lymph node status was 94,2%. **Conclusions.** Preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative lymphatic mapping with  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled phytate were highly successful at identifying sentinel nodes in patients undergoing radical hysterectomy.

Key-words: cervical cancer, sentinel lymph node, gamma probe,  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato, lymphoscintigraphy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABC** Avidina-biotina-peroxidase
- ADASP** Associação dos Diretores de Anatomia Patológica e Cirúrgica dos Estados Unidos
- CAPES** Centro de Apoio à Pesquisa
- cc** Cilindrada
- CCE** Carcinoma de células escamosas
- CNPq** Conselho Nacional de Pesquisa
- COEP** Comitê de Ética e Pesquisa
- DAB** 3,3 Tetra-Hidrocloreto Diaminobenidina
- EUA** Estados Unidos da América
- FAPESP** Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo
- FIGO** Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
- GOG** Gynecology Oncology Group
- HE** Hematoxilina e eosina
- HPV** Vírus papiloma humano
- IC** Intervalo de confiança
- IgG** Imunoglobulina G
- IHQ** Imunohistoquímica
- ILV** Invasão linfovascular
- IPEN** Instituto Paulista de Energia Nuclear
- keV** Kiloeletrovolt
- LAG** Linfoangiografia bipedal
- LEAP** Low Energy All Purpose
- LNS** Linfonodo sentinela
- MBq** Milibecquerel
- mCi** MiliCurie
- µm** Micrômetro
- NIC** Neoplasia intra-epitelial cervical

- OMS** Organização Mundial de Saúde
- RNM** Ressonância Nuclear Magnética
- SST** Solução salina tamponada
- TC** Tomografia computadorizada
- PET** Tomografia por emissão de pósitrons
- UCLA** Universidade da Califórnia - Los Angeles
- UFMG** Universidade Federal de Minas Gerais
- US** Ultra-sonografia
- VPN** Valor Preditivo Negativo
- VPP** Valor Preditivo Positivo

## LISTA DE FIGURAS, QUADRO E TABELAS

FIGURA 1	Representação esquemática da drenagem linfática do colo uterino.....	31
FIGURA 2	Administração de radiofármaco para detecção do linfonodo sentinela.....	38
FIGURA 3	Gama-câmara ADAC modelo Vertex plus, utilizada para a realização de linfocintilografia radioisotópica e marcação pré-operatória do linfonodo sentinela.....	40
FIGURA 4A	Marcação do linfonodo sentinela na pele.....	40
FIGURA 4B	Linfocintilografia radioisotópica de colo uterino revelando dois linfonodos sentinelas.....	40
FIGURA 5A	Identificação de linfonodo sentinela ilíaco externo esquerdo pelo <i>gamma probe</i> .....	42
FIGURA 5B	Medição da radioatividade no linfonodo sentinela <i>ex vivo</i> pelo <i>gamma probe</i> .....	42
FIGURA 6	Técnica de processamento do linfonodo sentinela.....	44
FIGURA 7	Representação esquemática do princípio da imunohistoquímica pelo método avidina-biofina-peroxidase.....	46
FIGURA 8A e 8B	Micrometástase de carcinoma de colo uterino em linfonodo sentinela (LNS) corado por imunohistoquímica (IHQ) (A-aumento de 100x, B-aumento de 400x).	49
FIGURA 9	Resultado da avaliação imunohistoquímica (IHQ) de 98 linfonodos sentinelas (LNS) negativos à coloração pela hematoxilina-eosina (HE).....	57
FIGURA 10A	Linfocintilografia revelando linfonodo sentinela detectado em cadeia ilíaca externa esquerda pelo <i>gamma probe</i> .....	64
FIGURA 10B	Linfocintilografia revelando linfonodo sentinela detectado em cadeia obturatória direita pelo <i>gamma probe</i> .....	64

FIGURA 11	Linfocintilografia de colo uterino revelando dois linfonodos sentinelas detectados em cadeia ilíaca comum esquerda e paraórtica pelo <i>gamma probe</i> .....	65
FIGURA12 A	Inclusão benigna de epitélio glandular corada pela imunohistoquímica (IHQ).	73
FIGURA12 B	Micrometástase de carcinoma de colo uterino em linfonodo sentinela (LNS) sob a forma de células neoplásicas isoladas (setas) corada pela imunohistoquímica (IHQ).	73
FIGURA 13	Organograma da seleção de pacientes para tratamento quimiorradioterápico ou cirúrgico (Modificado de DARGENT e ENRIA, 2003)..	77
QUADRO 1	Vantagens e desvantagens das técnicas de detecção do linfonodo sentinela.....	60
TABELA 1	Localização anatômica do linfonodo sentinela, utilizando <sup>99m</sup> Tc-fitato em 52 pacientes com carcinoma invasor do colo uterino (IA2-IIA FIGO 1994).....	54
TABELA 2	Associação do resultado histopatológico do linfonodo sentinela com a presença de metástases linfonodais, pela coloração hematoxilina-eosina, em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino (n=52).....	55
TABELA 3	Associação do resultado histopatológico do linfonodo sentinela com a presença de metástases linfonodais, pela coloração hematoxilina-eosina, em 74 cadeias linfáticas pélvicas dissecadas.....	56
TABELA 4	Aplicação da biópsia do linfonodo sentinela no câncer de colo uterino: Síntese dos principais estudos disponíveis na literatura e comparação com o presente estudo.....	68
TABELA 5	Avaliação intra-operatória das técnicas de detecção do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de colo uterino: revisão da literatura.....	76

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Fatores prognósticos no câncer de colo uterino.....	20
2.2 Métodos de imagem na avaliação de metástase linfonodal.....	21
2.3 Tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino.....	23
2.3.1 Linfadenectomia pélvica.....	24
2.3.2 Complicações da linfadenectomia.....	25
2.4 Linfonodo sentinela (LNS).....	26
2.5 Drenagem linfática do colo uterino.....	29
3 OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos.....	34
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	35
4.1 Casuística.....	36
4.1.1 Critérios de inclusão.....	36
4.1.2 Critérios de exclusão.....	36
4.2 Métodos.....	37
4.2.1 Estadiamento do tumor	
4.2.2 Linfocintilografia radioisotópica e marcação do linfonodo sentinela..	37
4.2.2.1 Radiofármaco, dose usual e via de administração.....	37
4.2.2.2 Técnica de aquisição de imagens linfocintilográficas.....	39
4.2.3 Técnica cirúrgica.....	41
4.2.4 Identificação intra-operatória do linfonodo sentinela.....	41

4.2.5 Avaliação histológica da peça cirúrgica.....	43
4.2.6 Pesquisa de micrometástase no linfonodo sentinela, pela técnica de imunohistoquímica.....	45
4.2.6.1 Técnica de avidina-biotina-peroxidase.....	45
4.2.6.2 Interpretação das reações de imunohistoquímica.....	48
4.3 Análise estatística.....	50
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Características gerais da amostra.....	52
5.2 Linfocintilografia e detecção do linfonodo sentinela.....	53
5.3 Estudo histopatológico do linfonodo sentinela pela hematoxilina e eosina.....	54
5.4 Estudo histopatológico do linfonodo sentinela pela imunohistoquímica..	56
6 DISCUSSÃO.....	58
7 CONCLUSÕES.....	79
REFERÊNCIAS.....	81
GLOSSÁRIO.....	99
ANEXOS E APÊNDICES.....	100



# 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma do colo uterino representa um grande problema de saúde pública mundial, com incidência anual de 471.000 casos e 233.000 mortes<sup>1</sup>. A maior parte ocorre nos países em desenvolvimento devido à precariedade dos programas de rastreamento<sup>2</sup>. Ao contrário do que ocorre nos países mais desenvolvidos, a taxa de mortalidade por câncer do colo do útero continua moderadamente alta no Brasil e aumentou cerca de 33,1% no período de 1979 a 2000<sup>3</sup>. O Ministério da Saúde estima que em 2003, no Brasil, ocorreram 16.480 novos casos e 4110 óbitos por câncer de colo uterino<sup>3</sup>.

O vírus papiloma humano (HPV) exerce papel central na carcinogênese do colo uterino, relacionando-se tanto à neoplasia intraepitelial cervical (NIC) quanto ao carcinoma invasor<sup>4</sup>. Outros fatores relacionam-se com o vírus de forma a potencializar sua ação na célula hospedeira e facilitar o desenvolvimento dos processos de imortalização e carcinogênese<sup>5,6</sup>.

O tratamento proposto do carcinoma invasor do colo uterino nos estádios IB e IIA, pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), pode ser cirúrgico, por histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, radioterapia primária ou quimioirradiação<sup>7</sup>. Essas opções terapêuticas apresentam taxas similares de sobrevida de cinco anos, variando de 87 a 92%. Uma das vantagens do tratamento cirúrgico é o exame histopatológico da peça cirúrgica, que é importante na indicação de terapia adjuvante e no estabelecimento do prognóstico<sup>7-8</sup>. Entretanto, esse procedimento cirúrgico pode apresentar uma série de complicações, tais como linfocistos, linfedema e desordens urológicas (fístulas, atonia vesical, etc). Uma vez que a incidência de metástase linfonodal em

pacientes com câncer de colo uterino IB-IIA varia de 15 a 20%, a linfadenectomia se mostra desnecessária na maioria dessas pacientes. Para se evitar a linfadenectomia de rotina e minimizar suas complicações, resolveu-se estudar a aplicação da biópsia do linfonodo sentinela no colo uterino.

O linfonodo sentinela (LNS) representa o primeiro linfonodo ou grupo de linfonodos da cadeia linfática a receber a drenagem linfática proveniente do tumor. Por isso, ele geralmente é o primeiro a ser acometido pela neoplasia e prediz a presença de metástase na cadeia a que pertence. Durante minha Residência Médica em Mastologia no Hospital das Clínicas da UFMG, em 1999, acompanhei o desenvolvimento da técnica de biópsia do LNS em pacientes com câncer de mama e o início da experiência do Serviço com a mesma. Após o término da Residência, decidi complementar minha formação oncológica na Fundação Mário Penna, na área de Ginecologia Oncológica. Nesse Serviço, atendendo a um grande número de pacientes com câncer de colo uterino e vivenciando a morbidade do tratamento dessas pacientes, resolvi estudar a viabilidade da aplicação da biópsia do LNS nessa neoplasia.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2.1 Fatores prognósticos no câncer de colo uterino

A sobrevida de cinco anos de pacientes com câncer de colo uterino estágio IB varia de 65 a 95%, o que motivou a pesquisa de fatores prognósticos que justificassem essa variação<sup>7,9</sup>. Idade, raça, nível socioeconômico, atividade sexual, imunossupressão e tabagismo são mencionados como condições que influenciariam o prognóstico<sup>2</sup>. Fatores relacionados ao tumor, como estadiamento, volume tumoral, tipo histológico, invasão do corpo uterino, profundidade da invasão estromal, grau de diferenciação, invasão linfovascular, acometimento parametrial e metástase linfonodal são também considerados fatores prognósticos<sup>2,7,10</sup>. As metástases linfonodais representam o fator prognóstico independente mais importante no câncer do colo uterino, influenciando as taxas de recorrência e sobrevida dos pacientes<sup>9-22</sup>.

A frequência de metástases em linfonodos pélvicos é de aproximadamente 0,5% no estágio IA1; 1 a 2% no estágio IA2; 12 a 20% no estágio IB; 16 a 36% no estágio IIB; 35 a 50% no estágio III e acima de 50% no estágio IV. As metástases nos linfonodos paraórticos ocorrem em 4 a 7% no estágio I, 15 a 20% no estágio II, 25 a 30% no estágio III e de 30 a 50% no estágio IV<sup>11-13</sup>. A presença de linfonodos paraórticos positivos sem acometimento dos linfonodos pélvicos ocorre em cerca de 1% dos casos<sup>12</sup>.

O Gynecologic Oncology Group (GOG), avaliando prospectivamente 545 pacientes, mostrou uma sobrevida livre de doença de três anos de 85,6% para pacientes com linfonodos pélvicos negativos e de 74,4% naquelas com linfonodos

positivos<sup>14</sup>. O número de linfonodos pélvicos acometidos também influencia as taxas de sobrevida. Tanaka; Sawada; Murata (1984) evidenciaram uma taxa de sobrevida de cinco anos de 62% nas pacientes com um linfonodo metastático, 36% naquelas com dois linfonodos acometidos, 20% para três ou quatro linfonodos acometidos e de 0% para cinco ou mais linfonodos acometidos<sup>10</sup>. Chih-Ming Ho *et al.* (2004), em um estudo avaliando 197 pacientes submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, mostraram sobrevida livre de doença de cinco anos de 80,4% para pacientes sem metástase linfonodal, 60,4% para um linfonodo positivo, 58,6% para dois ou três linfonodos positivos e 45,9% para quatro ou mais linfonodos positivos<sup>18</sup>. A análise multivariada evidenciou a presença de metástase linfonodal e a invasão linfovascular como fatores prognósticos independentes<sup>18</sup>.

## **2.2 Métodos de imagem na avaliação de metástase linfonodal**

Os métodos de imagem, como a linfoangiografia bipedal (LAG), ultra-sonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) apresentam limitações na detecção de metástases linfonodais<sup>23</sup>.

A LAG tem acurácia de 84,4% na identificação de metástase linfonodal, com taxa de falso-positivo de aproximadamente 32% e de falso-negativo de aproximadamente 10%<sup>24</sup>. Ela não é capaz de diagnosticar pequenos focos metastáticos no linfonodo nem diferenciar condições benignas como degeneração gordurosa, fibrose ou periadenite, que podem sugerir metástase linfonodal<sup>12, 24,25</sup>.

A TC e a RNM apresentam acurácia de 86% na identificação de metástases em linfonodos pélvicos e paraórticos<sup>26</sup>. Ao contrário da linfoangiografia, que detecta alterações na arquitetura linfonodal, a RNM e a TC identificam as alterações no tamanho dos linfonodos, sendo considerados positivos aqueles maiores que 1cm de diâmetro<sup>26</sup>. Scheidler *et al.* (1997) não encontraram diferenças significativas na utilização da LAG, TC e RNM na detecção de metástases linfonodais em pacientes com câncer de colo uterino<sup>27</sup>. A TC e a RNM, por serem menos invasivas do que a LAG, e também por avaliarem a extensão loco-regional da doença, são consideradas métodos complementares na avaliação clínica das pacientes com câncer cervical invasor<sup>27</sup>. A RNM propicia melhor avaliação do volume tumoral, da infiltração estromal e parametrial e da extensão loco-regional da doença do que a TC<sup>27-31</sup>.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é um novo método de imagem baseado na utilização de radionuclídeos que se desintegram emitindo pósitrons (partículas com carga positiva)<sup>25,32</sup>. Um análogo da glicose marcado com o radionuclídeo (2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glicose) é usado para detectar sítios da neoplasia, já que as células neoplásicas são ávidas consumidoras de glicose. O PET “scan” vem se mostrando um método promissor na avaliação de metástase linfonodal e extensão loco-regional do câncer cervical quando comparado com a TC e com a RNM<sup>32-35</sup>. Rose; Adler; Rodriguez (1999) realizaram PET em 32 pacientes com câncer cervical estágio IIB-IVA antes do estadiamento linfonodal cirúrgico<sup>32</sup>. Na avaliação dos linfonodos paraórticos, o PET teve sensibilidade de 75%, especificidade de 92%, valor preditivo positivo (VPP) de 75% e valor preditivo negativo (VPN) de 92%<sup>32</sup>. Belhocine *et al.* (2003) atribuíram papel

promissor à Medicina Nuclear no estadiamento do câncer cervical, seja através do PET ou do mapeamento linfático e biópsia do linfonodo sentinela<sup>35</sup>.

A linfadenectomia pélvica com análise histopatológica minuciosa dos linfonodos continua sendo o padrão-ouro na detecção de metástases linfonodais. O estadiamento clínico preconizado pela FIGO falha progressivamente na medida em que a doença avança: a taxa de insucesso é de 25% no estágio I e II e de 65 a 90% no estágio IIIB<sup>25</sup>. Por isso, alguns autores preconizam a realização de métodos de imagem ou do estadiamento cirúrgico da doença<sup>36-38</sup>. La Potta *et al.* (1986) encontraram somente 52% de correlação entre o estadiamento clínico e o cirúrgico<sup>36</sup>. Lagasse *et al.* (1979) verificaram falha no estadiamento clínico em 24% das pacientes do estágio I e 67% do estágio IVA<sup>37</sup>. A falha ocorre geralmente na avaliação da infiltração parametrial e do acometimento linfonodal. Por isso, alguns autores preconizam a realização de linfadenectomia extraperitoneal ou estadiamento cirúrgico laparotômico ou laparoscópico<sup>36-39</sup>.

### **2.3 Tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino**

O tratamento cirúrgico do câncer de colo uterino baseia-se na histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica<sup>11</sup>. A histerectomia radical consiste na remoção do útero e do tecido peritumoral, constituído pelos paramétrios, paracolpos e margens vaginais. O procedimento foi inicialmente descrito em 1895 por Clark e Reis<sup>40</sup>, mas é creditado a Wertheim o refinamento e a padronização da técnica cirúrgica<sup>41-42</sup>. Em 1911, quando Wertheim publicou sua série de 500



casos, ele apresentou uma taxa de mortalidade operatória de 10% e uma sobrevivência de cinco anos de 40%<sup>41</sup>. Joe V. Meigs acrescentou à técnica uma meticulosa e mais extensiva linfadenectomia pélvica, pois Wertheim removia somente os linfonodos aumentados e de forma não sistemática<sup>43-44</sup>.

O termo histerectomia radical ou cirurgia de Wertheim-Meigs é genérico e inadequado para descrever a extensão do procedimento cirúrgico<sup>45</sup>. Para padronizar essa cirurgia, Piver; Rutledge; Smith (1974) descreveram cinco classes de histerectomia radical que se diferem no local de ligadura das artérias uterinas e vesicais superiores, na dissecação ureteral e na extensão da ressecção parametrial e vaginal<sup>45</sup>.

### **2.3.1 Linfadenectomia pélvica**

Considerando que os linfonodos pélvicos representam o sítio mais comum de metástase dos tumores cervicais uterinos, tem sido creditado à linfadenectomia pélvica um papel terapêutico em determinadas situações clínicas.<sup>46-47</sup>. O número e sítios dos linfonodos removidos diferenciam a linfadenectomia sistemática da seletiva (por amostragem). Na primeira, são realizadas a exploração cirúrgica e a dissecação de todos os grupos linfonodais pélvicos, enquanto na segunda realiza-se somente a dissecação dos linfonodos aumentados de volume ou dos grupos linfonodais principais (obturadores e ílíacos externos)<sup>48</sup>.

A linfadenectomia pélvica sistemática é parte integrante da abordagem cirúrgica de pacientes com carcinoma invasor do colo uterino em estádios iniciais (estádio IA2 a IIA, FIGO 1994) e localmente avançados (estádios IB2, IIB e III), submetidos à cirurgia após quimioterapia neoadjuvante ou quimiorradiação<sup>48</sup>. A dissecação minuciosa dos linfonodos pélvicos inclui a remoção de todo o tecido linfático ao redor dos vasos pélvicos<sup>48</sup>. A parametrectomia é considerada parte integrante dessa linfadenectomia devido ao número inconstante de linfonodos parametriaes<sup>49</sup>. A veia circunflexa profunda do íleo representa o limite distal da linfadenectomia pélvica<sup>50</sup>.

### **2.3.2 Complicações da linfadenectomia**

A complicação intra-operatória mais comum da linfadenectomia pélvica é a lesão vascular seguida de hemorragia, podendo ocorrer em até 10% dos casos<sup>48</sup>. A lesão venosa é mais comum e mais grave do que a arterial, devido às características de sua parede vascular mais delgada e de maior diâmetro<sup>48</sup>. A lesão do nervo obturatório ocorre em 1% das pacientes, podendo ocasionar limitação na adução do membro inferior, além de parestesia e dor na porção medial da coxa<sup>46</sup>.

O linfocisto ocorre em 10 a 25% das pacientes, sendo a maioria assintomática<sup>51</sup>. Os sintomas, ocorrendo em 5 a 10% das pacientes, incluem febre, dor, íleo prolongado, edema de membro inferior e trombose venosa profunda<sup>51-52</sup>. Alguns estudos randomizados têm demonstrado diminuição na incidência dos linfocistos

e febre pós-operatória em pacientes não submetidas ao fechamento do peritônio parietal posterior após a linfadenectomia pélvica e paraórtica em comparação às pacientes submetidas à drenagem pélvica por aspiração contínua<sup>53-56</sup>.

A trombose venosa profunda ocorre em 3 a 5% das pacientes e pode associar-se à presença de linfocistos<sup>48</sup>. O edema de membros inferiores é mais freqüente após a linfadenectomia sistemática, ocorrendo em 4 a 20% dos casos<sup>56</sup>. O linfedema pode agravar-se com a radioterapia pélvica adjuvante, ocasionando perda funcional do membro inferior<sup>57</sup>. A trombose da artéria ilíaca externa é uma complicação grave, acometendo até 0,5% das pacientes<sup>48</sup>.

## **2.4 Linfonodo sentinela**

A importância do acometimento linfonodal nas neoplasias malignas foi constatada há quase um século por Moynihan, que declarava que “a cirurgia das doenças malignas não é uma cirurgia de órgãos; ela é a anatomia do sistema linfático”<sup>58</sup>. A técnica de mapeamento linfático para a localização dos linfonodos que drenam o tumor foi desenvolvida na metade do século XX na Universidade da Califórnia, em Los Angeles (UCLA), com o emprego inicial de corantes e, posteriormente, com o uso de radioisótopos por meio da linfocintilografia<sup>59</sup>.

Em 1977, Cabanas adotou o termo “linfonodo sentinela” (LNS) ao descrever um linfonodo ou um grupo deles localizado medial e superiormente à junção safenofemoral em pacientes com carcinoma do pênis<sup>60</sup>. Acreditava-se que o

linfonodo sentinela apresentava localização anatômica fixa e representaria o sítio preferencial de disseminação linfática do tumor, precedendo o acometimento dos demais linfonodos.

Wong; Cagle; Morton (1991), em um estudo experimental, mostraram que o LNS poderia apresentar localização variável na cadeia linfática<sup>61</sup>. Morton *et al.* (1992) descreveram a técnica de mapeamento linfático intra-operatório e linfadenectomia seletiva em pacientes com melanoma cutâneo, com a utilização de corantes azuis (azul patente e azul isosulfam)<sup>62</sup>. Um ano após, Alex e Krag (1993) introduziram o uso de radiocolóides contendo 99m-tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) e uma sonda de captação de energia gama (*gamma probe*) na detecção do LNS em pacientes com melanoma<sup>63</sup>. Krag *et al.* (1993); Giuliano; Guenther; Morton (1994) foram os pioneiros na biópsia do LNS em pacientes com câncer de mama com o uso de radiocolóides e corantes, respectivamente<sup>64-65</sup>.

A técnica de biópsia do LNS passou a ser utilizada em tumores sólidos que drenam para linfonodos profundos, como o câncer colo-retal, câncer de próstata e câncer de colo uterino<sup>67-73</sup>. É uma técnica minimamente invasiva, que identifica os principais linfonodos a serem dissecados na cadeia linfática, evitando a morbidade da linfadenectomia radical. Um número menor de linfonodos é encaminhado para avaliação histológica, permitindo uma quantidade maior de cortes seriados em busca de metástases ocultas<sup>66-73</sup>.

A identificação de metástases menores que 2 mm constitui uma das principais contribuições da biópsia do LNS. Huvos *et al* (1971) utilizaram o termo

“micrometástase” para descrever tais lesões<sup>74</sup>. São consideradas micrometástases desde o achado de uma célula metastática isolada no linfonodo até a presença de milhares de células neoplásicas<sup>75-77</sup>. Metástases linfonodais com diâmetro superior a 2mm ou presença de metástases em dois ou mais linfonodos são denominadas macrometástases<sup>75-77</sup>.

Duas técnicas são utilizadas, isoladamente ou em conjunto, para a identificação do LNS: a) o uso de corantes (azul patente V, azul isosulfan ou azul de metileno) que permitem a identificação do LNS pela sua migração pela via linfática e coloração azul-esverdeada do LNS; b) o uso de radioisótopos, que utiliza colóides marcados com tecnécio (<sup>99m</sup>Tc-albumina, <sup>99m</sup>Tc-enxofre coloidal, <sup>99m</sup>Tc-fitato) e identifica o LNS pela sua contagem radioativa pelo detector de radiação gama denominado *gamma probe*<sup>66-73</sup>. O tecnécio (Tc) constitui um emissor gama puro de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) de 6 horas e energia (E) de 140 kiloeletrovolt (keV) obtido através da eluição do gerador de Molibdênio/Tecnécio<sup>66-73</sup>. O fitato marcado com tecnécio metaestável (<sup>99m</sup>Tc) é um radiocolóide desenvolvido no Brasil, de baixo custo e fácil disponibilidade. Esse marcador já foi utilizado em pacientes com câncer de mama, melanoma e câncer de vulva, com resultados similares aos de outros radiofármacos na identificação do LNS<sup>78</sup>.

A biópsia do LNS representa um método promissor na avaliação da metástase linfonodal no câncer de colo uterino. Essa técnica propiciaria melhor seleção das candidatas ao tratamento cirúrgico ou radioterápico, diminuindo a morbidade da associação dessas duas modalidades terapêuticas<sup>79-80</sup>. Pacientes com LNS metastático seriam encaminhadas à radioterapia com útero *in situ*, diminuindo as

taxas de complicações. Além disso, o estudo do LNS contribui para a melhor compreensão da drenagem linfática do colo uterino e dos mecanismos de disseminação linfática do câncer cervical<sup>73</sup>.

## **2.5 Drenagem linfática do colo uterino**

A drenagem linfática da pelve feminina segue o trajeto dos vasos pélvicos e ocorre geralmente de forma previsível e seqüencial. O útero drena para os plexos linfáticos parauterinos situados nos paramétrios, onde podem estar presentes dois a cinco linfonodos paracervicais ou parametriaes<sup>11,81-84</sup>.

Cada plexo drena bilateralmente por uma via principal e vias acessórias. A via principal percorre o paramétrio (ligamento cardinal), segue a artéria uterina, cruza a artéria vesical inferior e o nervo obturatório e drena para os linfonodos obturadores, ilíacos externos mediais e interilíacos. Nessa localização anatômica, sobre a veia ilíaca externa, numa posição intermediária entre a cadeia obturatória e ilíaca externa, situa-se o linfonodo de Leveuf e Godard<sup>82</sup>. Esses dois autores franceses realizaram em 1923 um estudo anatômico da drenagem linfática do colo uterino por meio da injeção do corante azul gerota no colo uterino de cadáveres femininos e observaram que esse linfonodo era o primeiro a ser corado em 118 dos 120 casos. Nesses outros dois casos, identificaram vias linfáticas colaterais de drenagem. Uma via acessória segue paralelamente ao ureter e termina num linfonodo localizado no nível da artéria ilíaca interna e suas tributárias (artéria uterina, obturatória ou glútea superior). A segunda via linfática

acessória, no ligamento útero-sacro, segue paralelamente ao plexo nervoso hipogástrico superior e termina num linfonodo localizado próximo à veia íliaca comum esquerda, anteriormente à junção lombossacral, na cadeia sacral (FIG. 1)<sup>81-84</sup>. Dargent; Martin; Mathevel. (2000), por meio da biópsia laparoscópica do LNS após injeção cervical de azul patente, mostraram que em 90% das pacientes com câncer de colo uterino (estádios IA2-IIB) o LNS situava-se conforme descrito por Leveuf e Godard<sup>82,85</sup>.

Benedetti-Panici *et al.* (1992) realizaram um estudo da disseminação linfática do câncer de colo uterino em 225 pacientes (estádios IB-IVA) submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica e paraórtica sistemática. Os grupos linfonodais que apresentaram metástases isoladas com maior frequência foram os obturadores superficiais, seguidos dos ilíacos externos e os comuns<sup>86</sup>. Os linfonodos parametriais foram identificados nos ligamentos cardinal e vesicouterino em 59% das pacientes, com taxa de 8% de metástase. Esses achados confirmaram os resultados de um estudo envolvendo a necropsia de 420 pacientes com câncer de colo uterino, realizado por Henriksen em 1949<sup>87</sup>.

Apesar da drenagem linfática do colo uterino usualmente processar-se de forma ordenada, em algumas situações ela pode seguir diretamente para os linfonodos hipogástricos, pré-sacrais ou paraórticos devido à presença de bloqueios na drenagem linfática associados a trajetos colaterais e retrógrados<sup>81-87</sup>. Reiffenstuhel (1964) descreveu canais linfáticos eferentes do colo uterino diretamente para os linfonodos interilíacos, ilíacos externos, ilíacos comuns, sacrais, paraórticos, glúteos superiores e inferiores e retais<sup>88</sup>.

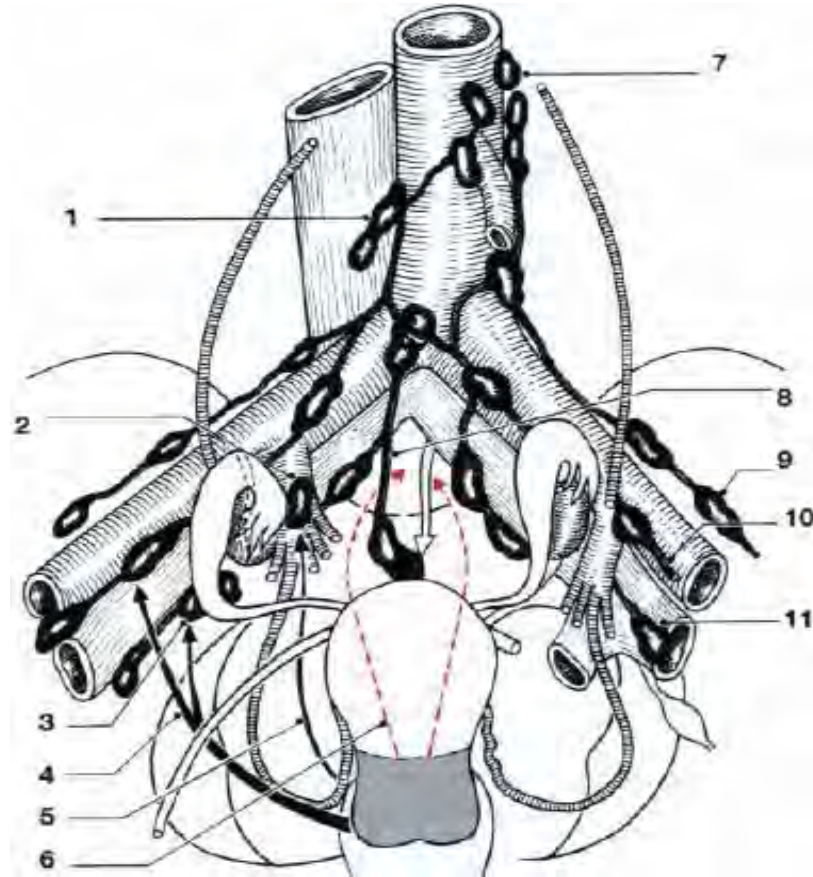


FIGURA 1 –Representação esquemática da drenagem linfática do colo uterino.

1- Grupo linfático pré-cava; 2- Linfonodo hipogástrico; 3- Linfonodo de Leveuf e Godard; 4- Via linfática externa (via principal); 5- Via íliaca interna; 6- Via pré-sacra (via acessória); 7- Grupo ganglionar mesentérico inferior; 8- Linfonodos pré-sacrais; 9- Cadeia íliaca externa = linfonodos laterais; 10- cadeia íliaca externa = linfonodos intermediários ou interilíacos; 11- Cadeia íliaca externa = linfonodos mediais (extraído de Kamina P. «Anatomie gynécologique et obstétricale», 4<sup>a</sup> éd. Malone, Paris.1984).



A biópsia do LNS no câncer de colo uterino pode melhor definir os padrões de disseminação linfática, identificando os grupos linfonodais primariamente acometidos. Este estudo pretendeu analisar a aplicabilidade clínica da biópsia do LNS em pacientes com câncer do colo uterino, utilizando o fitato marcado com tecnécio metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a técnica de biópsia de linfonodo sentinela utilizando a linfocintilografia com fitato marcado com tecnécio metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ) em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a utilização da biópsia de linfonodo sentinela como teste diagnóstico da presença de metástases nos linfonodos pélvicos em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino IA2-IIA.
- Avaliar a localização anatômica do linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino IA2-IIA.
- Avaliar a detecção de micrometástases no linfonodo sentinela pela marcação imunohistoquímica das citoqueratinas (AE1/AE3) nos linfonodos livres de metástase ao exame histopatológico, pela coloração com hematoxilina-eosina.

# 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

## **4.1 Casuística**

Estudo transversal (levantamento amostral) realizado em 56 mulheres atendidas no ambulatório Carlos Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e ambulatório de Ginecologia Oncológica do Hospital Mário Penna no período de julho/2001 a fevereiro/2003, aprovado pelo Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde (parecer número 986/04 – ANEXO A).

### **4.1.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes com diagnóstico de carcinoma invasor do colo uterino, nos estádios IA2-IIA (FIGO1994), com indicação de histerectomia radical e linfadenectomia pélvica.

### **4.1.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes submetidas à radioterapia ou quimioterapia previamente à cirurgia.
- Ausência de detecção do LNS pela linfocintilografia pré-operatória ou no per operatório, pelo *gamma probe*.

## **4.2 Métodos**

### **4.2.1 Estadiamento do tumor**

O estadiamento do câncer de colo uterino foi realizado de acordo com as recomendações da FIGO (1994), através de exame pélvico bimanual<sup>89,90</sup> (ANEXO B).

### **4.2.2 Linfocintilografia radioisotópica e marcação do LNS**

As pacientes provenientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Hospital Mário Penna realizaram a linfocintilografia pré-operatória no dia anterior à cirurgia no Serviço de Medicina Nuclear Ecograf S.A. e Serviço de Medicina Nuclear Medcenter S.A., respectivamente. A realização dos exames foi padronizada da seguinte forma:

#### **4.2.2.1 Radiofármaco, dose usual e via de administração**

- Diluição de 0,37mCi (10 MBq) de <sup>99m</sup>Tc-fitato (IPEN, São Paulo – SP, Brasil) em 0,8ml de SF0,9% ou água bidestilada(ABD).
- Injeção de 0,2ml em quatro pontos ao redor da lesão (3, 6, 9 e 12h), com agulha 25 x 7 cilindradas (cc). A profundidade da injeção foi de aproximadamente 5 a 10mm da superfície epitelial (FIG. 2).

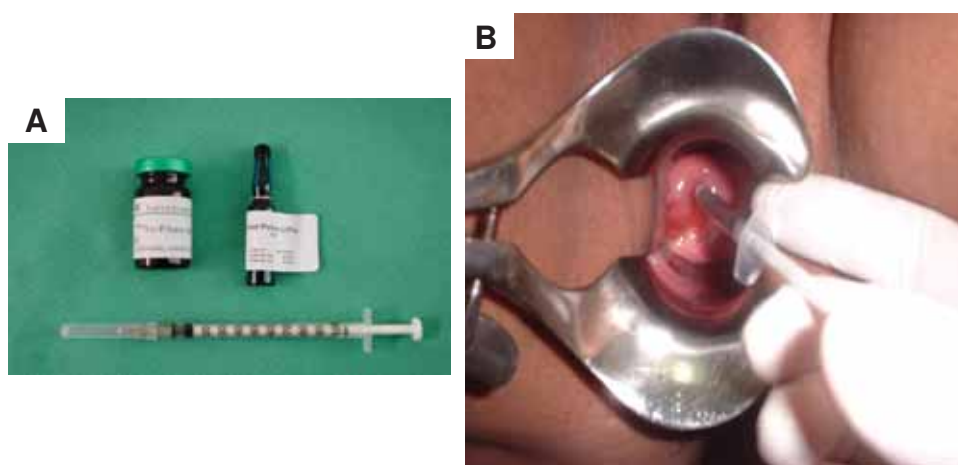


FIGURA 2 - Administração de radiofármaco para detecção do linfonodo sentinela.

A-Material utilizado para detecção do LNS:  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato 10MBq 0,8ml; azul patente a 2,5% 2ml e seringa de insulina 1ml. B - Injeção peritumoral (3, 6, 9 e 12h) no colo uterino do- $^{99m}\text{Tc}$ -fitato 10 MBq 0,8ml.

#### **4.2.2.2 Técnica de aquisição de imagens linfocintilográficas**

Utilizou-se a gama-câmara ADAC modelo Vertex plus (FIG. 3) de duplo detector, com colimador de baixa energia e propósitos gerais (LEAP- “Low Energy All Purpose”) e janela de energia centrada em 140 keV (+/- 15%), com a paciente em decúbito dorsal horizontal nas projeções anterior e laterais da pelve. As imagens dinâmicas e estáticas foram obtidas da seguinte forma:

- Imagens dinâmicas: início imediato após a injeção e remoção do espéculo, 20 frames de 60 segundos, matriz 64 x 64.
- Imagens estáticas: 500 Kcounts/frame, até identificação do linfonodo sentinela.

Realizou-se marcação na pele da paciente da projeção do linfonodo sentinela nas incidências anterior e lateral, utilizando-se caneta dermográfica (FIG. 4).





FIGURA 3 - Gama-câmara ADAC modelo Vertex plus, utilizada para a realização da linfocintilografia radioisotópica e marcação pré-operatória do linfonodo sentinela.

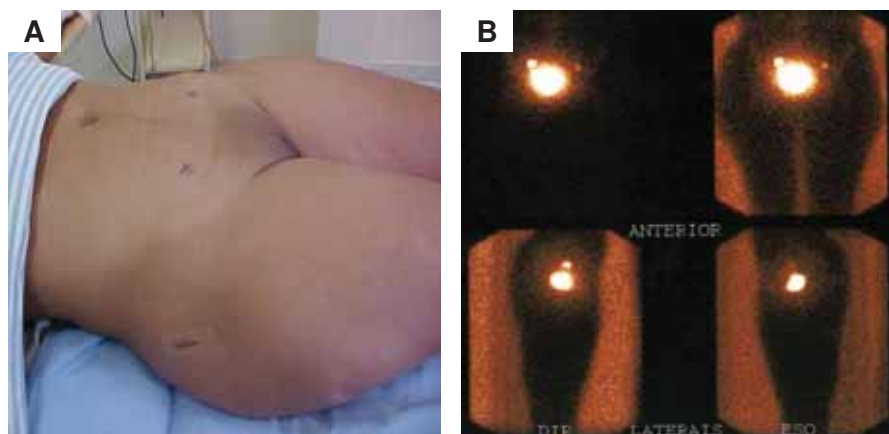


FIGURA 4A - Marcação do linfonodo sentinela na pele.

FIGURA 4B - Linfocintilografia radioisotópica de colo uterino revelando dois linfonodos sentinelas.

### 4.2.3 Técnica cirúrgica

As pacientes com câncer de colo uterino foram submetidas a laparotomia mediana ou transversa, inventário da cavidade peritoneal, linfadenectomia pélvica e histerectomia radical, conforme a técnica de Piver III<sup>45</sup> (APÊNDICE B).

### 4.2.4 Identificação intra-operatória do linfonodo sentinela

Após a abertura dos espaços retroperitoneais avasculares paravesicais e pararretais, foi identificado o linfonodo com maior contagem radioativa por meio de pesquisa com o *gamma probe* (modelo CAPINTEC) - (FIG. 5a). Realizaram-se a exérese do linfonodo e a medição da radioatividade *ex vivo* (FIG. 5b). Foi considerado LNS quando a contagem da radioatividade era pelo menos 10 vezes maior que a radioatividade de fundo. Em seguida, foi realizada a linfadenectomia completa até a bifurcação das artérias ilíacas comuns. Toda a área de dissecação foi reavaliada com o *gamma probe* em busca de radioatividade residual. Os LNS foram enviados separadamente para exame anatomopatológico após a descrição detalhada de sua localização anatômica e o nível máximo de radioatividade medido pelo *gamma probe*. O limite proximal de dissecação na linfadenectomia pélvica foram a porção média dos vasos ilíacos comuns e o limite distal à veia circunflexa profunda do íleo.

O procedimento foi considerado tecnicamente inadequado quando nenhum LNS foi identificado pela linfocintilografia e pelo *gamma probe*. Nesses casos a

paciente foi excluída do estudo. O resultado falso-negativo foi caracterizado quando todos os LNS identificados na cadeia linfática pélvica eram histologicamente negativos, entretanto, outros linfonodos (não-sentinelas) da mesma cadeia apresentaram metástase. A cadeia linfática pélvica foi definida como todos os linfonodos dissecados das cadeias íliaca interna e externa, obturatória, íliaca comum, parametrial e sacral. Consideraram-se duas cadeias linfáticas pélvicas (direita e esquerda) por paciente.

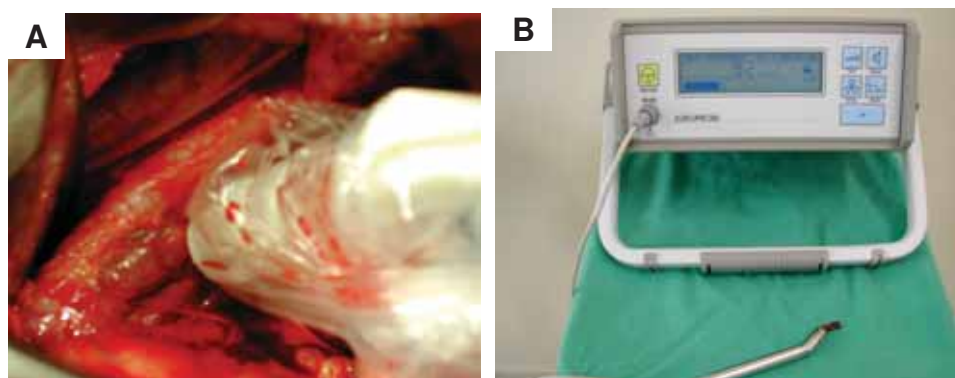


FIGURA 5A - Identificação de linfonodo sentinela íliaco externo esquerdo pelo *gamma probe*.

FIGURA 5B - Medição de radioatividade no linfonodo sentinela *ex vivo* pelo *gamma probe*.

#### 4.2.5 Avaliação histológica da peça cirúrgica

As amostras fixadas em formaldeído a 10% foram desidratadas em etanol a concentrações crescentes, variando de 70 a 99% (60min cada), depois imersas em xilol (2 x 60min) e em parafina a 60° (idem). A seguir, foram incluídas em blocos de parafina que foram solidificados por pelo menos 24 horas.

O estudo histológico foi realizado pela hematoxilina e eosina (HE) e o tumor foi classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>91</sup>. A análise histopatológica da peça cirúrgica seguiu as recomendações da Associação dos Diretores de Anatomia Patológica e Cirúrgica dos Estados Unidos (ADASP) para o estudo dos espécimes cirúrgicos contendo neoplasias cervicais uterinas<sup>92-93</sup>. O tamanho do tumor foi estimado na peça cirúrgica de histerectomia radical, assim como o grau de diferenciação tumoral, a presença de invasão linfovascular, de acometimento parametrial e de metástase linfonodal.

- Tamanho tumoral: avaliado através da mensuração clínica, utilizando-se uma régua milimetrada e considerando-se a sua maior dimensão, tendo o seu valor expresso em centímetros.
- Invasão linfovascular: caracterizada pela presença de células tumorais compactas, associadas ou não a linfócitos, no espaço luminal recoberto por células endoteliais achatadas (invasão linfática) ou pela presença de células tumorais associadas a hemácias no lúmen de vasos sanguíneos (invasão vascular)<sup>94</sup>.
- Grau de diferenciação: a determinação do grau de diferenciação histológica foi baseada no Sistema de Broders<sup>12,95</sup>. De acordo com a quantidade de

queratina celular, grau de atipia celular e atividade mitótica, o tumor foi classificado em: bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) ou pouco diferenciado (G3).

- Invasão parametrial: definido pela extensão direta do tumor primário para o paramétrio.
- Metástase linfonodal: definido pela presença de células do tumor primário nos linfonodos pélvicos<sup>93</sup>. Os linfonodos não sentinelas foram seccionados em seu maior diâmetro, incluídos em parafina e receberam um ou dois cortes histológicos corados pela HE. O LNS foi analisado por um único patologista, sendo submetido a cortes seriados com intervalo de 2 e 3mm de espessura e corados pelo HE<sup>96-100</sup> (FIG. 6).

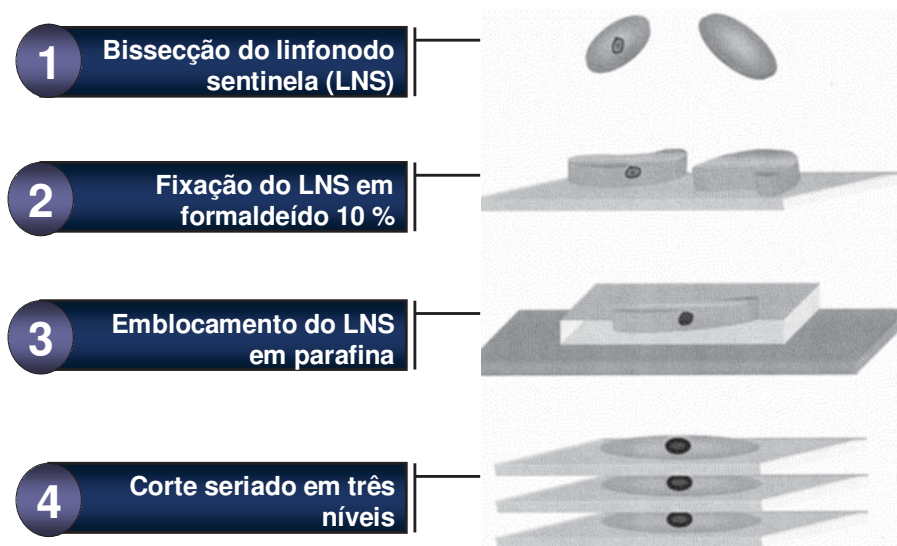


FIGURA 6- Técnica de processamento do linfonodo sentinela.

#### **4.2.6 Pesquisa de micrometástases no linfonodo sentinela, pela técnica de imunohistoquímica**

Os LNS negativos para metástase após análise histopatológica pelo HE foram encaminhados para marcação IHQ das citoqueratinas (AE1/AE3) - (Dako®, Carpinteria,CA).

##### **4.2.6.1 Técnica da avidina-biotina-peroxidase**

A técnica da avidina-biotina-peroxidase é também conhecida por complexo avidina-biotina (ABC) e é fundamentada na grande afinidade da avidina (uma glicoproteína de alto peso molecular) com a biotina (uma vitamina que pode ser conjugada a enzimas, anticorpos e substâncias fluorescentes) - FIG. 7. O tecido é incubado com um anticorpo primário (mono ou policlonal) específico para a proteína em estudo. Em seguida, aplica-se um anticorpo secundário (que tem o anticorpo primário como alvo) previamente ligado a uma molécula de biotina. A avidina atua como amplificador de efeito, pois cada molécula de avidina que se acopla à biotina do anticorpo secundário liga-se simultaneamente a três outras moléculas de biotina conjugadas à peroxidase. A peroxidase atua sobre um corante especial e os sítios antigênicos ficam corados de forma estável, geralmente em tonalidade castanha.

Foram obtidos cortes histológicos seriados de cada caso, com espessura de 4 a 5µm. Os cortes histológicos foram depositados sobre lâminas cobertas com adesivo poli-L-lisina (Sigma Chemical Company, St Louis, Missouri, Estados

Unidos da América - EUA) e aquecidas a 60°C por pelo menos 12 horas. Cortes histológicos de linfonodo normal e metastático foram incluídos em cada bateria de IHQ e utilizados como controle negativo e positivo da reação, respectivamente.

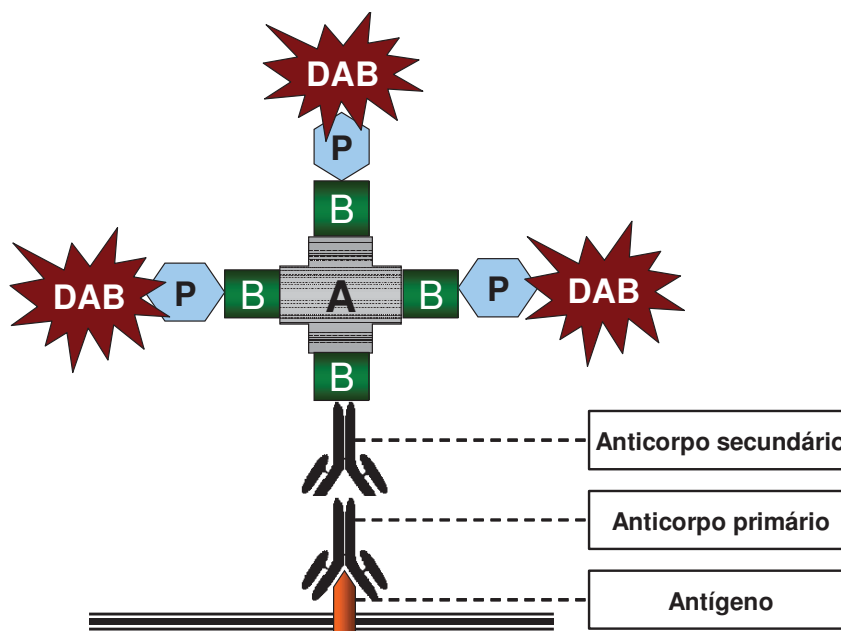


FIGURA 7 - Representação esquemática do princípio da imunohistoquímica pelo método da avidina-biotina-peroxidase.

Observa-se o efeito amplificador da avidina (A) que se liga à biotina (B) do anticorpo secundário e a outras três moléculas de biotina. A peroxidase (P) reage com a 3,3'-diaminobenzidina (DAB), corando os sítios antigênicos.

A seguir, foi empregado o sistema avidina-biotina-peroxidase (ABC), descrito por Hsu; Raine; Fanger (1981)<sup>101</sup>, com pequenas modificações, conforme apresentado na FIG. 7, e descrito abaixo.

Imediatamente antes da reação da técnica de IHQ, os cortes foram desparafinizados, hidratados, imersos em água oxigenada - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (nº Catálogo H1009, Sigma Chemical Comp., St. Louis, Missouri, EUA) a 3% por cinco minutos e lavados em solução salina tamponada (SST), pH 7,4. A recuperação antigênica foi realizada segundo método preconizado por Gown; Wever; Battifora (1993)<sup>102</sup>, sendo os cortes incubados com solução tampão de citrato, pH 6,4, em forno de microondas caseiro (Sharp, modelo RB-4A56 BA, Manaus) por 15 minutos. Posteriormente, os cortes foram submetidos aos anticorpos monoclonais primários pancitoqueratina clone AE1/AE3 (Dako®, Carpinteria, CA) na diluição 1:100 por 60 minutos em câmara úmida à temperatura aproximada de 4°C. Após lavagem em SST, as lâminas foram incubadas por 30 minutos com anticorpo secundário biotilado. O anticorpo secundário utilizado foi a antiimunoglobulina G (IgG) de camundongo, produzido em cavalo (Nº Catálogo BA 2000, VECTOR Corp., Burlingame, Califórnia, EUA). Seguiu-se a aplicação de complexo ABC Elite® (Nº Catálogo PK 6100, VECTOR Corp., Burlingame, Califórnia, EUA) sobre os cortes por 45 minutos. O complexo ABC foi preparado segundo orientação do fabricante, constando de solução com 5ml de SST e duas gotas de A (avidina) e duas de B (biotina). Para a identificação da reação, as lâminas foram tratadas com solução de DAB (Nº Catálogo D5637, Sigma Chemical Comp., St. Louis, Missouri, EUA), na concentração de 1mg/ml, em trizma (Nº Catálogo T1503, Sigma Chemical Comp., St. Louis, Missouri, EUA) e em solução de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 0,1%.



Os cortes foram, então, contracorados com hematoxilina de Harris (Nº Catálogo H9627, Sigma Chemical Comp., St. Louis, Missouri, EUA), a 80%, por 2seg, desidratadas em gradientes sucessivos de álcool, com montagem final com Permount™ (Nº Catálogo SO-P-15, Fisher Scientific, Fair Law, New Jersey, EUA) e lamínula.

#### **4.2.6.2 Interpretação das reações de imunohistoquímica**

As reações foram avaliadas no mesmo microscópio óptico, com 200x de aumento, na mesma intensidade de luz. Para o marcador pesquisado, foi feita análise qualitativa, sendo os resultados da expressão protéica registrados como negativos ou positivos. A análise IHQ no câncer de colo uterino utiliza-se de marcadores para queratina, uma proteína encontrada em células epiteliais do colo uterino e normalmente ausente no linfonodo. As queratinas representam um grupo de proteínas monofilamentares que fazem parte do complexo citoesqueleto da epiderme e da maioria dos tecidos epiteliais. Pelo método IHQ, as células epiteliais imunorreativas para citoqueratina AE1/AE3 exibem reação citoplasmática evidenciada através de coloração castanho-escura, em contraste com as demais células dos linfonodos, que são negativos. Assim, as células epiteliais metastáticas podem ser mais facilmente detectadas pela IHQ devido ao contraste entre o citoplasma castanho-escuro e as demais células negativas<sup>103</sup> (FIG. 8 A e B).

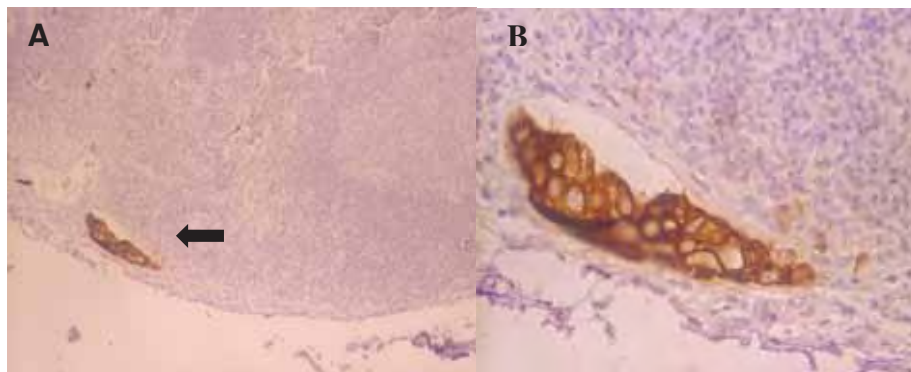


FIGURA 8 A e B –Micrometástase de carcinoma de colo uterino em linfonodo sentinela (LNS) corado por imunohistoquímica(IHQ) (com anticorpos anticitoqueratina AE1/AE3 e contracorado com hematoxilina: A-100x de aumento, B- 400x de aumento).

A coloração castanha no citoplasma indica a presença de micrometástase na região subcapsular sob a forma de ninhos/massas de células epiteliais neoplásicas.

### 4.3 Análise estatística

As fichas preenchidas foram revisadas e suas informações foram codificadas e digitadas em banco de dados no programa SPSS para Windows versão 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA), que desenvolveu os cálculos posteriores. A idade e a paridade foram descritas por meio de suas médias, valores mínimos, máximos e desvio-padrão. As diferenças entre as médias foram feitas pelo teste *t* de Student. Para a avaliação do desempenho da biópsia do LNS no carcinoma invasor do colo uterino para diagnóstico de metástase linfonodais calcularam-se sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN). Para isso, foi considerada como padrão-ouro a presença de metástases em qualquer um dos linfonodos dissecados e avaliados pela HE<sup>104</sup>.

# **5 RESULTADOS**

## 5.1 Características gerais da amostra

O estudo incluiu 56 pacientes com idades variando entre 24 e 73 anos (média  $\pm$  desvio-padrão =  $48,6 \pm 11,5$  anos) e paridade média de  $4,7 \pm 3,2$  (variando de zero a 14 partos). Quatro pacientes foram excluídas do estudo por não ter sido detectado LNS pela linfocintilografia e pelo *gamma probe* após injeção do radiocolóide.

O estadiamento clínico (FIGO, 1994) foi IA2 em dois casos (3,9%), IB1 em 38 casos (67,8%), IB2 em 13 (23,2%) e IIA em três (5,7%). O tamanho tumoral médio foi de  $3,3 \pm 1,6$ cm (variando de 0,7 a 6,0cm). O tumor era bem diferenciado (G1) em duas (3,9%), moderadamente diferenciado (G2) em 39 (75%) e pouco diferenciado (G3) em 11 (21,1%) pacientes. A presença de invasão linfovascular foi observada em 10 casos (19,2%). O número médio de linfonodos pélvicos dissecados foi de  $19 \pm 7,5$  (variando de cinco a 38). Acometimento parametrial foi evidenciado em 10 pacientes (19,2%). A presença de metástases em linfonodos pélvicos foi observada em 17 pacientes (32,7%), com um número médio de linfonodos acometidos ao exame histológico de  $0,82 \pm 1,76$  linfonodos (variando de zero a nove).

Dois pacientes foram submetidas à conização prévia. Em três das 52 pacientes, a histerectomia radical foi abortada por se constatar no per-operatório infiltração parametrial macroscópica, sendo realizadas somente a biópsia do LNS e a exérese dos linfonodos macroscopicamente acometidos ou aumentados de

tamanho. Após confirmação histopatológica da presença de metástases linfonodais, essas pacientes foram encaminhadas para quimioirradiação.

## **5.2 Linfocintilografia e detecção do linfonodo sentinela**

O LNS foi identificado, em 52 pacientes, no pré-operatório pela linfocintilografia radioisotópica e no per-operatório por meio do *gamma probe* (taxa de detecção por paciente de 92,8%). Em quatro pacientes (7,1%) não ocorreu migração e acúmulo focal do radiocolóide, não se identificando o LNS(estudo inadequado).

Foram identificados 120 LNS nos 52 casos, com média de  $2,2 \pm 1,6$  por paciente (variando de um a seis LNS por paciente). O LNS foi identificado bilateralmente (na cadeia linfática direita e esquerda) em 22 mulheres (42%) e unilateralmente (na cadeia linfática direita ou esquerda) em 30 (58%). Se considerar a taxa de detecção por cadeia linfática e não por paciente, o LNS foi identificado em 74 das 104 cadeias (taxa de detecção por cadeia de 71%).

Sua localização mais comum foi na cadeia ilíaca externa (44,2%), seguida da fossa obturatória (39,2%) e bifurcação da ilíaca comum (8,3%) e ilíaco comum (6,7%) - TAB. 1.

**TABELA 1**

Localização anatômica do linfonodo sentinela pela linfocintilografia e *gamma probe*, utilizando  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato, em 52 pacientes com carcinoma invasor do colo uterino (IA2-IIA FIGO, 1994) n=120

<b>Localização</b>	<b>Número de Linfonodos(N)</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
Íliaca externa	53	44,2
Fossa obturatória	47	39,2
Bifurcação (interilíaco)	10	8,3
Íliaco comum	8	6,7
Parametrial	1	0,8
Paraórtico	1	0,8

### **5.3 Estudo histopatológico do linfonodo sentinela pela hematoxilina-eosina**

Foram retirados 992 linfonodos, incluindo-se os 120 LNS, nas 52 pacientes operadas. A média foi de  $19 \pm 7,5$  linfonodos por paciente (variando de cinco a 38). A presença de metástase linfonodal pela coloração HE foi evidenciada em 17 pacientes (32,7%). Esse achado foi identificado em 42 (4,2%) linfonodos dissecados, sendo 22 LNS. Em 10 dessas 17 pacientes com metástase linfonodal (59%), somente os LNS apresentavam metástases na cadeia pélvica. No total, 14 pacientes apresentavam metástase no LNS.

Conforme a TAB. 2, o LNS apresentou sensibilidade de 82,3% (intervalo de confiança – IC 95%=56,6-96,2) e VPN de 92,1% (IC 95%=78,6-98,3). A taxa de falso-negativo foi de 5,3%. A acurácia do linfonodo sentinela em identificar a presença de metástase linfonodal foi de 94,2%.

**TABELA 2**

Associação do resultado histopatológico do linfonodo sentinela com a presença de metástases linfonodais, pela coloração hematoxilina-eosina, em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino (n=52)

Presença de metástases linfonodais (paciente)	Histologia do linfonodo sentinela (paciente)		Total
	Positivo	Negativo	
Sim	14	3	17
Não	0	35	35
Total	14	38	52

Sensibilidade: 82,3% (IC 95%=56,6-96,2); VPN: 92,1% (IC 95%=78,6-98,3); acurácia: 94,2%. biópsia do LNS utilizando <sup>99m</sup>Tc-fitato.

Quando se analisou o desempenho da biópsia do LNS por cadeia linfática e não por paciente, o LNS apresentou, neste estudo, sensibilidade e VPN de 100%, conforme ilustra a TAB. 3.



**TABELA 3**

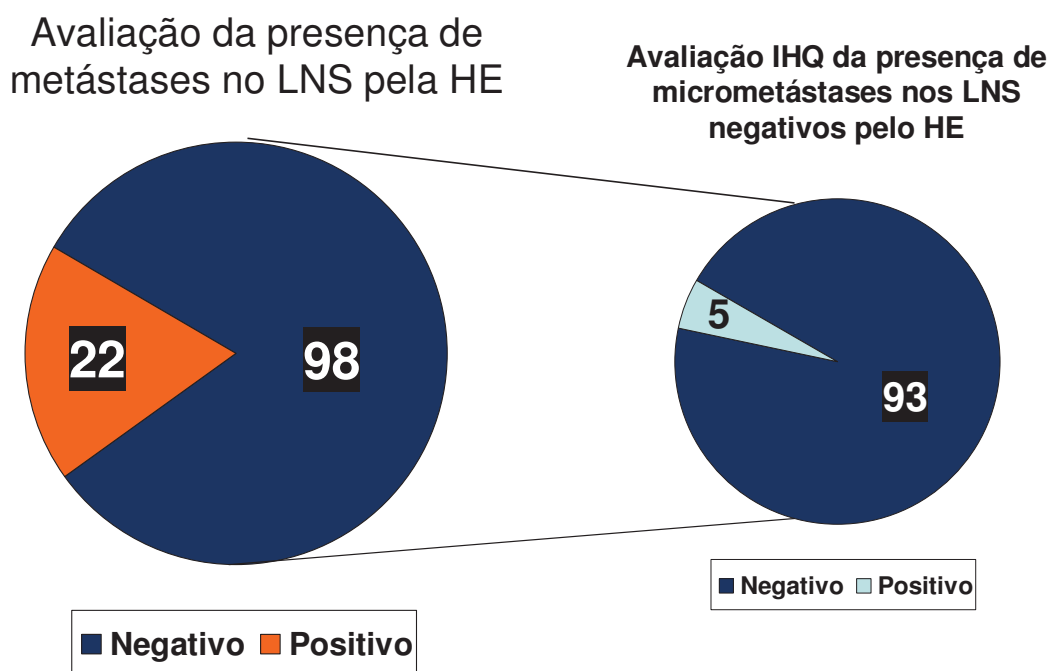
Associação do resultado histopatológico do linfonodo sentinela com a presença de metástases linfonodais, pela coloração hematoxilina-eosina, em 74 cadeias linfáticas pélvicas dissecadas

<b>Presença de metástases linfonodais na cadeia linfática pélvica</b>	<b>Histologia do linfonodo sentinela da cadeia linfática pélvica</b>		<b>Total</b>
	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>	
Sim	16	0	16
Não	0	58	58
Total	16	58	74

Sensibilidade: 100% (IC 95%= 82,9 a 100); VPN: 100% (IC95%= 94,9 a 100);  
 acurácia: 100%.

#### **5.4 Estudo histopatológico do linfonodo sentinela pela imunohistoquímica**

Foram encaminhados para avaliação IHQ 98 LNS negativos ao HE, sendo evidenciada a presença de micrometástases em cinco deles (5,1%). Os 98 LNS analisados correspondiam a 40 pacientes (76,9%) e os cinco com micrometástases pertenciam a quatro pacientes (10,5%) – FIG. 9.



**FIGURA 9 - Resultado da avaliação imunohistoquímica (IHQ) de 98 linfonodos sentinelas (LNS) negativos à coloração pela hematoxilina-eosina (HE).**

## **6 DISCUSSÃO**

A aplicação da biópsia do LNS em pacientes com câncer de colo uterino é recente, sendo as pesquisas realizadas em nível experimental<sup>105</sup>. Neste estudo foi avaliada a técnica de biópsia de linfonodo sentinela utilizando-se o fitato marcado com tecnécio metaestável (<sup>99m</sup>Tc), visando determinar sua utilização em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino como teste diagnóstico de metástases linfonodais.

O LNS pode ser detectado utilizando-se um corante azul ou um radiocolóide marcado com tecnécio<sup>66-73</sup>. No presente estudo foi utilizado o fitato marcado com tecnécio metaestável (<sup>99m</sup>Tc). A técnica com corante azul apresenta a vantagem de ser mais simples e de menor custo. No entanto, a localização do LNS é feita apenas no per-operatório, exigindo maior curva de aprendizagem. Reações alérgicas ao corante azul, apesar de raras, têm sido descritas<sup>106-111</sup>. A técnica radioisotópica necessita participação do médico nuclear e do equipamento de medicina nuclear (gama-câmara, *gamma probe*), onerando o procedimento. Entretanto, a marcação pré-operatória do LNS através da linfocintilografia orienta o cirurgião quanto ao número e à sua provável localização, facilitando na identificação per-operatória e diminuindo a curva de aprendizagem (QUADRO 1). A técnica radioisotópica apresenta taxa maior de detecção do LNS em comparação à do corante azul. A combinação das duas técnicas simultaneamente é superior à sua aplicação isoladamente<sup>105</sup>.

## QUADRO 1

Vantagens e desvantagens das técnicas de detecção do linfonodo sentinela (LNS)

Técnica	Vantagens	Desvantagens
Corante azul (azul patente, azul isosulfan, azul de metileno)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método mais simples e de menor custo</li> <li>• Requer somente habilidade cirúrgica</li> <li>• Corante visível nos canais linfáticos e linfonodos</li> <li>• Rápida identificação intra-operatória do LNS</li> <li>• Complicações intra-operatórias raras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impossibilidade de localização pré-operatória do LNS</li> <li>• Rápida difusão podendo dificultar na identificação</li> <li>• Não identificação do LNS fora da cadeia linfática habitual</li> <li>• Maior curva de aprendizagem</li> <li>• Menor taxa de detecção do LNS</li> <li>• Reações alérgicas graves, porém, raras</li> </ul>
Linfocintilografia radioisotópica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinação pré-operatória do número e localização dos LNS</li> <li>• Possibilidade de medição quantitativa</li> <li>• Identificação do LNS fora da cadeia linfática habitual</li> <li>• Permite escanear/rastrear toda a cadeia linfática</li> <li>• Menor curva de aprendizagem</li> <li>• Maior taxa de detecção do LNS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior custo (gama-câmara, <i>gama probe</i>, médico nuclear)</li> <li>• Necessidade de entrosamento da equipe multidisciplinar (cirurgião, médico nuclear)</li> <li>• Exposição à radiação</li> <li>• Dificuldade de identificar LNS próximo ao tumor primário devido à interferência da radioatividade do tumor na contagem radioativa do LNS</li> <li>• Localização do LNS dependente do <i>gama probe</i></li> </ul>

O  $^{99m}\text{Tc}$  apresenta meia-vida de seis horas, o que evita a exposição prolongada das pacientes à radiação e permite a identificação de radioatividade no linfonodo sentinela por um período maior que 24 horas. O fitato é uma partícula com 200 a 1000 nanômetros (nm) de diâmetro, maior que a albumina e o enxofre coloidal. Partículas maiores depositam-se nos linfonodos por um período mais prolongado,

permitindo maior intervalo entre a marcação e a cirurgia. No entanto, as partículas menores migram mais rapidamente pela cadeia linfática, marcando um número maior de linfonodos (secundários e terciários)<sup>78,112</sup>.

O colo uterino, por se localizar na linha média do organismo, apresenta geralmente uma drenagem linfática bilateral<sup>82</sup>. A profundidade da injeção do marcador no colo uterino parece influenciar a taxa de bilateralidade na detecção do LNS no câncer de colo uterino. Wydra *et al.* (2003), em um estudo randomizado, avaliaram 60 pacientes com câncer de colo uterino (estádio IB-IIA). Um grupo de pacientes recebeu a injeção do radiocolóide e do corante azul a uma profundidade de 5 a 10mm (injeção estromal profunda) e o outro grupo uma injeção subepitelial (injeção superficial) no colo uterino<sup>113</sup>. A taxa de bilateralidade na detecção do LNS foi menor no grupo de pacientes submetidas à injeção profunda em comparação à injeção superficial (90% *versus* 100%;  $p=0,04$ ). O corante azul apresentou menor taxa de detecção quando injetado profundamente em comparação à injeção superficial (67% *versus* 93%;  $p=0,02$ ). No presente estudo, o LNS foi identificado bilateralmente em 42% das pacientes. Essa menor taxa pode ser explicada pela utilização da injeção de radioisótopo a uma profundidade de 5 a 10mm (injeção estromal profunda).

A literatura mostra taxa de detecção do LNS variando de 60 a 100%<sup>72,73,105</sup>. Na presente pesquisa, o LNS foi identificado em 92,8% das pacientes. Echt *et al.* (1999) foram os primeiros a relatar a identificação do LNS em pacientes com câncer de colo com uma taxa de detecção de somente 15%<sup>114</sup>. O'Boyle *et al.* (2000), utilizando o corante azul isosulfan, obtiveram taxa de detecção de 60%,

que foi menor nas pacientes com estágio IB2 quando comparadas às aquelas com estágio IB1 ( $p= 0,035$ )<sup>116</sup>. Verheijen *et al.* (2000), utilizando a marcação radioisotópica com albumina (<sup>99m</sup>Tc-albumina) e azul patente, apresentaram taxa de detecção de 80% com o *gamma probe*<sup>117</sup>. Malur *et al.* (2001) utilizaram também a técnica de marcação combinada com <sup>99m</sup>Tc-albumina e azul patente em 50 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de câncer de colo uterino<sup>118</sup>. A taxa de detecção do LNS foi de 55% com o azul patente, 76% com o radiocolóide e 90% com as duas técnicas combinadas. Levenback *et al.* (2002), avaliando 39 pacientes, evidenciaram 49% dos LNS marcados com azul patente e radiocolóide, 27% somente com azul e 24% somente com o radiotraçador, demonstrando a necessidade de se combinarem ambas as técnicas para a obtenção de melhores resultados<sup>120</sup>.

A localização do LNS na cadeia linfática é variável<sup>72,73,105</sup>. Plante *et al.* (2003), avaliando 70 pacientes, identificaram o LNS na cadeia ilíaca externa em 33% dos casos, fossa obturatória em 30% e bifurcação da ilíaca comum em 25%<sup>127</sup>. Dargent e Enria (2003), em 100 LNS identificados, localizaram 44% na fossa obturatória e 42% na cadeia ilíaca externa. No presente estudo, a localização mais comum do LNS foi na cadeia ilíaca externa (44,2%), seguido pela fossa obturatória (39,2%) e bifurcação da ilíaca comum (8,3%)<sup>128</sup>.

Apenas seis casos de falso-negativos foram descritos, representando uma taxa de 7 a 12% nos diversos estudos<sup>72,73,105</sup>. Este trabalho apresentou três pacientes (5,3%) nas quais o LNS era histologicamente negativo e havia metástase em outros linfonodos pélvicos (APÊNDICE C). Duas apresentavam acometimento

parametrial microscópico unilateral, sendo o LNS identificado somente na cadeia contralateral à metástase parametrial (FIG. 10a e 10b). Os linfonodos metastáticos localizavam-se na cadeia linfática do mesmo lado da metástase parametrial, onde não foi identificado nenhum. Plante *et al.* (2003) sugeriram que o LNS prediz metástases apenas na cadeia linfática ipsilateral ao mesmo. Consideraram a técnica adequada quando ocorre a identificação de pelo menos um LNS em cada cadeia linfática (direita e esquerda). Dessa forma, esses dois casos não seriam considerados falso-negativos por esses autores, pois não houve metástases em outros linfonodos na cadeia linfática do LNS. A terceira paciente apresentava metástases em três linfonodos obturatórios direitos, dos 30 linfonodos pélvicos dissecados. Foram identificados dois LNS, ílaco comum esquerdo e paraórtico, negativos ao HE. Entretanto, a IHQ revelou micrometástase no LNS ílaco comum esquerdo (FIG. 11).



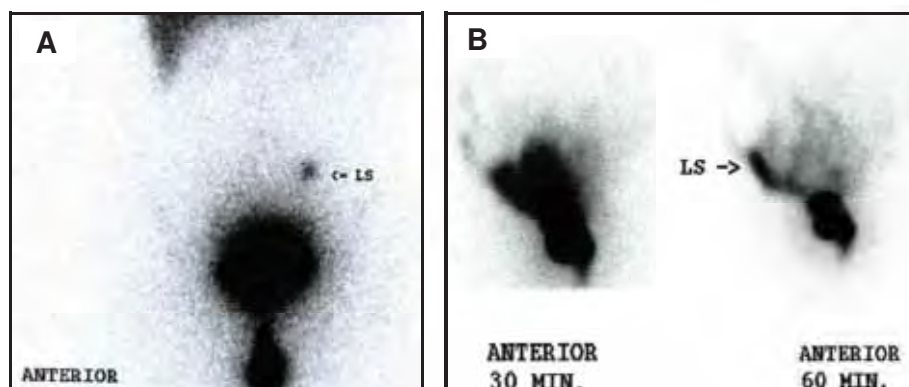


FIGURA 10A - Linfocintilografia revelando linfonodo sentinela detectado em cadeia ilíaca externa esquerda pelo *gamma probe* (a paciente apresentava embolização angiolinfática, comprometimento microscópico do paramétrio direito e metástase em um linfonodo ilíaco externo direito, dos 12 linfonodos dissecados).

FIGURA 10B - Linfocintilografia revelando linfonodo sentinela detectado em cadeia obturatória direita pelo *gamma probe* (a paciente apresentava embolização angiolinfática, infiltração focal do paramétrio esquerdo e metástase em um linfonodo obturatório esquerdo, dos 19 linfonodos dissecados).

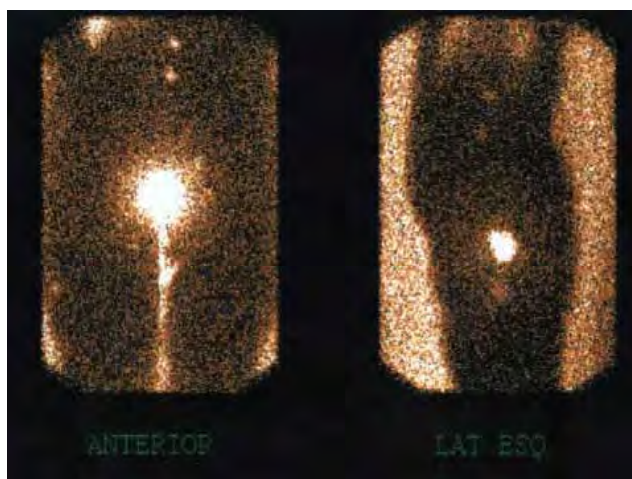


FIGURA 11 - Linfocintilografia de colo uterino revelando dois linfonodos sentinelas detectados em cadeia ilíaca comum esquerda e paraórtica pelo *gamma probe* (a paciente apresentava carcinoma de células escamosas - CCE - grau 2 IB2 com embolização angiolinfática e metástase em três linfonodos obturatórios direitos, dos 30 linfonodos dissecados. A IHQ revelou micrometástase em LNS ilíaco comum esquerdo).

Com o objetivo de diminuir a morbidade das pacientes, o LNS tem sido detectado por meio da videolaparoscopia, com a utilização do *gamma probe* laparoscópico<sup>121-128</sup>. Dargent; Martin; Mathevet (2000) foram os primeiros a utilizar essa abordagem em pacientes com câncer de colo uterino<sup>85</sup>. Dargent e Enria (2003), avaliando 70 pacientes submetidas à biópsia videolaparoscópica do LNS após injeção cervical de azul patente, identificaram 139 LNS<sup>128</sup>. A taxa de falha foi de 10% e associou-se ao local de injeção do corante (os fórnices vaginais ao

invés da injeção intracervical), à dose administrada (menores volumes, mais falhas) e à conização prévia. A presença de metástase no LNS foi evidenciada em 19 pacientes e não houve resultado falso-negativo. Plante *et al.* (2003) realizaram biópsia laparoscópica do LNS em 70 pacientes com câncer de colo uterino (estádio IA-IIA)<sup>127</sup>. A taxa de detecção do LNS com o azul patente foi de 87% e a combinação deste com o radiotraçador foi de 93%. Não ocorreram resultados falso-negativos. A sua taxa de detecção do LNS bilateralmente foi de 60%. No subgrupo de pacientes submetidos à técnica combinada (n=29), a taxa de detecção bilateral do LNS aumentou de 55 para 72% ( $p=0,03$ ). Os autores sugeriram que a taxa de detecção do LNS deveria ser relatada por lado de dissecação (cadeia direita e esquerda) e não por paciente, devido à importância da identificação bilateral do LNS. O presente estudo identificou o LNS bilateralmente em 42% das pacientes, com taxa de detecção por cadeia de 71% (73 das 104 cadeias dissecadas).

Niikura *et al.* (2004) publicaram recentemente o primeiro estudo da biópsia do LNS utilizando a combinação do <sup>99m</sup>Tc-fitato com o azul patente em 20 pacientes com câncer de colo uterino IB1-IIA. Um total de 46 LNS (média de 2,3, variação de 1-5) foi identificado em 18 pacientes (taxa de detecção de 90%). Onze (24%) foram detectados somente pela radioatividade e dois (4%) somente pelo azul patente. A sensibilidade, especificidade e VPN foram de 100%<sup>130</sup>.

Marchiolè *et al.* (2004) questionaram a validade da biópsia do LNS em diagnosticar a presença de metástase linfonodal no carcinoma cervical. Esses autores realizaram a biópsia do LNS em 29 pacientes com carcinoma cervical

IA2-IB1 submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica laparoscópica. Todos os LNS e não-sentinelas removidos foram submetidos à análise histopatológica por meio da multisseção e IHQ em busca de micrometástases. Três pacientes apresentaram macrometástase no LNS na avaliação intra-operatória por corte e congelação. Nas demais 26, a secção seriada em conjunto com a análise IHQ revelou micrometástases em cinco (19%). Duas dessas pacientes (8%) apresentavam micrometástases no LNS; entretanto, outras três (12%) apresentavam micrometástase em linfonodos não-sentinelas com os LNS histologicamente negativos. A taxa de falso-negativo foi de 12% e o VPN de 87,5%. Os autores formularam três hipóteses para esses achados. A primeira relacionou-se à utilização da técnica de detecção do LNS com corante azul patente em 27 das 29 pacientes do estudo. Essa técnica detecta menor número de LNS quando comparada com a radioisotópica ou ambas em conjunto. Portanto, é possível que os resultados falso-negativos fossem detectados como LNS se a técnica radioisotópica tivesse sido utilizada. A segunda hipótese refere-se à perda de tecido que ocorre com o corte e congelação do linfonodo e poderia comprometer a análise histopatológica final do LNS pela parafina. A terceira hipótese, a mais defendida por eles, seria de que o conceito de LNS não poderia ser aplicado no câncer cervical. O colo uterino não apresentaria um ou dois canais linfáticos primários de drenagem, mas uma rede de canais que drenaria simultaneamente para vários linfonodos pélvicos e que não poderiam ser identificados totalmente pelas técnicas de detecção do LNS. Esse é o primeiro estudo a realizar-se nos linfonodos não-sentinelas, o mesmo protocolo de análise histopatológica aplicado no LNS<sup>131</sup>.

A TAB. 4 mostra as diversas experiências na literatura com a aplicação da biópsia do LNS no câncer de colo uterino em comparação com os dados do presente estudo.

**TABELA 4**  
**Aplicação da biópsia do linfonodo sentinela no câncer de colo uterino:**  
**Síntese dos principais estudos disponíveis na literatura e comparação com o presente estudo**

<b>Autor</b>	<b>Método / Procedimento cirúrgico</b>	<b>Nº Pacientes Média/ Total LNS</b>	<b>LNS</b>	<b>Metástase no LNS</b>	<b>Localização do LNS</b>	<b>Taxa de detecção LNS (%)</b>	<b>Falso negativo (%/ nº)</b>
Echt <i>et al.</i> , 1999(114)	Corante Azul / laparotomia	13	2LNS	NR	NR	15,4	0
Medl <i>et al.</i> , 2000 (115)	Corante Azul / laparotomia	3 2-3/8	2-3/paciente	Todos positivos	Na artéria ilíaca externa e fossa obturatória	100	0
O'Boyle <i>et al.</i> , 2000 (116)	Corante Azul / laparotomia	20 1,15 / 23	23 LNS em 12 pacientes	3 LNS	Íliaca externa (26%) e interilíaco (30%)	60	0
Dargent; Martin; Matheve, 2000I (85)	Corante Azul / laparotomia	35 1,8 / 63	63 LNS em 35 pacientes	11 LNS	Interilíaco (linfonodo de "Leveuf e Godard" – 84%)	100	0
Verhejein <i>et al.</i> , 2000(117)	Linfocintilografia corante azul / laparotomia	10 1,8 / 18	18SLN em 8 pacientes	1 paciente	Íliaca externa(33%) e fossa obturatória (27%)	80	0
Kamprath; Possover; Schneidera., 2000 (121)	Linfocintilografia/ laparoscopia*	18 2,1 / 33	33 LNS em 16 pacientes	1 paciente	NR	89	0
Malur <i>et al.</i> , 2001(118)	Linfocintilografia corante azul / Laparotomia e laparoscopia	41 9 2 / 105	132 LNS em 35 pacientes	3 LNS	Na origem da artéria uterina (25,7%) e na divisão da artéria ilíaca comum (24,7%)	83(RC) 55,5(azul)	0(RC) 16,6 (1 paciente-Azul)
Levenback <i>et al.</i> , 2002(120)	Linfocintilografia corante azul / laparotomia	39 3,3 / 132	Em 34 pacientes (RC) em 5 pacientes (Azul)	5 LNS	Interilíaco(23,4%), fossa obturatória (22,7%), ilíaca externa (15,1%)	85(RC) 76(azul) 100(C)	0
Lambaudie <i>et al.</i> , 2003(122)	Linfocintilografia corante azul / laparoscopia	12 3,1 / 35	35 LNS em 11 pacientes	3 LNS	NR	91,7(C) 83(RC)	2,5 (1 paciente)
Van Dam <i>et al.</i> , 2003(123)	Linfocintilografia / laparotomia e laparoscopia	25 1,6 / 31	31 LNS em 21 pacientes	5 pacientes	Na divisão da artéria ilíaca comum (37%), fossa obturatória (24%), ilíaca comum (16%) e ilíaca externa (6%)	84	0

Continua

Lantzsc	Linfocintilografia / laparotomia	14 2 / 26	26 LNS em 14 pacientes	2 LNS em 1 paciente	Varável ( ilíaca externa, ilíaca interna,	93	0
---------	----------------------------------	--------------	------------------------	---------------------	---	----	---

h <i>et al.</i> , 2001 (124)					parametrial e fossa obturatória)		
Barranger <i>et al.</i> , 2003 (125)	Linfocintilografia Corante azul / laparoscopia	13 1,7 / 20	24LNS em 12 pacientes	4 LNS em 2 pacientes	NR	92,3 (C)	0
Buist <i>et al.</i> , 2003 (126)	Linfocintilografia corante azul / laparoscopia	25 2,8 / 55	55 LNS em 25 pacientes	13 LNS em 9 pacientes	Íliaca externa (39,7%), fossa obturatória (32,8%), íliaca interna (17,2%)	100 (C) 97 (RC) 88 (azul)	11 (1 paciente)
Plante <i>et al.</i> , 2003 (127)	Linfocintilografia corante azul / laparoscopia	70 1,9 / 135	135 LNS em 61 pacientes	29 LNS em 12 pacientes	Íliaca externa(33%), fossa obturatória (30%), bifurcação (25%)	93 (C) 79 (azul)	0
Dargent e Enria, 2003 (128)	Corante azul / laparoscopia	70 2,0 / 129	129 LNS em 63 pacientes	19 LNS	Íliaca externa (83,7%), hipogástrica (9,3%), íliaca comum (7,0%)	90	0
Marting-Palones <i>et al.</i> , 2004 (129)	Linfocintilografia corante azul / laparotomia e laparoscopia	25 2,4 / 61	61 LNS em 25 pacientes	4 LNS	Interilíaco (41%), íliaca externa (20%), íliaca comum (15,5%), fossa obturatória (7%)	100 (C)	0
Nikura <i>et al.</i> , 2004 (130)	Linfocintilografia/ laparotomia	20 2,3 / 46	46 LNS em 20 pacientes	4 LNS em 2 pacientes	Íliaca externa (45,6%), obturatória (32,6%) e parametrial (15,2%)	90	0
Silva <i>et al</i> (presente estudo, em publicação)	Linfocintilografia / laparotomia	56 2,2 / 120	120 LNS em 52 pacientes	22 LNS em 14 pacientes	Íliaca externa(44%), fossa obturatória (39%), bifurcação (8,3%), íliaca comum (6,7%)	92,8	0

RC=radiocolóide; C= técnica combinada; NR= não relatado

A detecção de metástase linfonodal depende do tamanho do linfonodo e da lesão metastática, da qualidade técnica do processamento tecidual, das técnicas de coloração e análise histológica do material pelo patologista<sup>132</sup>. A técnica geralmente empregada consiste na realização de um ou dois cortes no maior diâmetro do linfonodo e coloração pelo HE. No entanto, ela apresenta baixa sensibilidade para a detecção de micrometástases devido à pequena dimensão

dessas lesões<sup>93,132</sup>. O tamanho médio das micrometástases detectadas pela marcação IHQ de anticitoqueratina é de 0,1mm, em contraste com 1,0mm da coloração pelo HE<sup>133</sup>. Estima-se que um único corte avalie apenas 1% do linfonodo<sup>133</sup>. Um número maior de cortes associado à utilização de técnicas IHQ aumenta a taxa de detecção de micrometástases<sup>135-137</sup>. No câncer de mama, a avaliação IHQ de cortes seriados identifica metástases em 25 a 30% das pacientes anteriormente classificadas como axila negativa pelas técnicas convencionais<sup>135-136</sup>. Entretanto, a secção seriada associada à IHQ é inviável de ser realizada rotineiramente devido ao alto custo, trabalho e tempo dispensados<sup>138</sup>. Quando se trata de um pequeno número de linfonodos, como ocorre na biópsia do LNS, essa prática torna-se mais aceitável e viável.

Hipoteticamente, o método mais efetivo seria a secção seriada de todo o linfonodo. Esse método resultaria em um número enorme de lâminas, inviável na prática diária. A secção completa de um linfonodo com a espessura de 4mm resultaria em 1000 cortes de 4µm de espessura. Os protocolos de processamento do LNS tentam encontrar o equilíbrio entre a técnica convencional e a multiseção do linfonodo, no intuito de obter o máximo de informação numa relação custo-eficácia aceitável<sup>138</sup>.

A avaliação histopatológica do LNS é um tema de debate e controvérsias em todas as neoplasias em que a técnica é aplicada<sup>96-100</sup>. Não existe um consenso ou um protocolo padrão para a análise do LNS. A maioria dos autores realiza cortes seriados do LNS e IHQ com anticorpos anticitoqueratina. Entretanto, o número de cortes, o intervalo entre eles e em qual deles se realiza a análise IHQ não estão

definidos<sup>100</sup>. No câncer de mama, onde existe a maior experiência com o LNS, os protocolos de exame histopatológico são variáveis<sup>97</sup>. A avaliação do LNS em pelo menos três níveis, em intervalos de 50 a 100µm, pode detectar de 70 a 90% das micrometástases<sup>96</sup>.

O Comitê de Patologia Cirúrgica do Colégio Americano de Patologistas recomenda submeter todo o LNS (biseccionado) à preparação de cortes seriados com coloração HE em três níveis do espécime emblocado e cortes no intervalo entre esses níveis para a análise IHQ de citoqueratina<sup>139</sup>. Turner *et al.* (1999) recomendaram a análise com IHQ da citoqueratina do LNS em dois níveis do bloco de parafina. Esses autores acreditam que a realização de um número menor de cortes com intervalos maiores entre eles seja mais eficiente na detecção de micrometástases do que múltiplos cortes em pequenos intervalos<sup>140</sup>.

Roberts e Cochran (2003) preconizaram a realização de cortes seriados no LNS em um intervalo de 2,0mm ao longo do eixo longitudinal. Seis cortes histológicos seriados são preparados para coloração pelo HE (corte #1,3 e 5) e para IHQ (corte #2,4 e 6). Os cortes com HE são examinados primeiramente e a IHQ para pancitoqueratinas (AE1, AE3) é feita nos cortes #2 e 4 se nenhum depósito metastático ou células neoplásicas são detectados no HE. O #6 é utilizado para o controle negativo da IHQ<sup>100</sup>.

Uma abordagem prática que foi utilizada neste estudo foi o fatiamento de todo o LNS em blocos de 2-3mm de espessura. Cada bloco foi seccionado e corado pelo HE. Quando negativo para metástase, realizou-se uma reação IHQ no mesmo. A



probabilidade de não se detectarem metástases maiores ou iguais a 2mm é mínima.

A IHQ representa uma técnica relativamente simples e específica, que permite a visualização facilitada das micrometástases através da coloração em destaque das células epiteliais em preparados positivos. A sensibilidade do método permite a identificação de uma célula tumoral entre 10.000 a 100.000 linfócitos<sup>141</sup>. Além disso, ela permite discriminar células benignas (como histiócitos ativados, células endoteliais reativas ou células névicas, que geralmente não são encontrados no linfonodo e podem sugerir metástase à coloração pelo HE), distinguindo-as das neoplásicas propriamente ditas<sup>100</sup>.

Embora a IHQ possua excelente sensibilidade para diagnosticar células epiteliais presentes nos linfonodos, algumas vezes podem ocorrer resultados falso-positivos decorrentes da interpretação errônea de outras estruturas presentes nos linfonodos, que podem se corar pelo método:

- a) células fibroblásticas reticulares que se distinguem das células tumorais pelas suas características citológicas benignas e o seu arranjo em rede<sup>100</sup>.
- b) células dendríticas presentes em linfonodos em estado reacional. Elas se distinguem pela sua morfologia característica, apresentação como células isoladas ao longo do linfonodo e fraca tonalidade da coloração pela IHQ<sup>96</sup>.
- c) macrófagos fagocitando hemossiderina mostram citoplasma de coloração acastanhada.

d) citoqueratinas podem ocasionalmente ser expressas por outras neoplasias não epiteliais, mas a coloração detectada é fraca. Um índice de 7% dos melanomas pode ser positivo para citoqueratinas pela IHQ<sup>96</sup>.

A presença de células metastáticas detectadas na IHQ implica sua comparação morfológica com as células correspondentes nos cortes com HE e tumor primário<sup>100</sup>. A FIG. 12 A mostra uma inclusão benigna de epitélio glandular no LNS, com coloração pela IHQ.

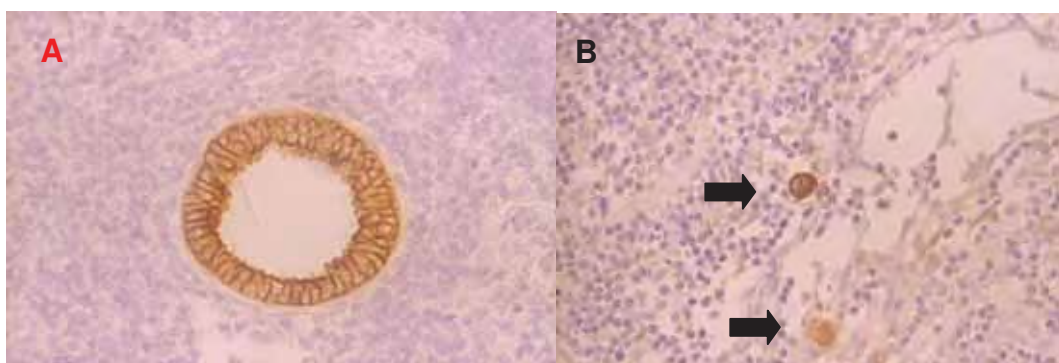


FIGURA 12 A-Inclusão benigna de epitélio glandular corada pela imunohistoquímica (IHQ) (com anticorpos anticitoqueratinas AE1/AE3 - Aumento 400x).

FIGURA 12 B-Micrometástase de carcinoma de colo uterino em linfonodo sentinela (LNS) sob a forma de células neoplásicas isoladas (setas) corada pela imunohistoquímica (IHQ) (com anticorpos anticitoqueratinas AE1/AE3 - Aumento 400x).

Uma das principais contribuições da biópsia do LNS é a sua capacidade de identificar metástases menores que 2mm. Embora não haja um consenso universalmente aceito na definição de micrometástase, o “American Joint Committee For Cancer Staging” (AJCC) define-a como metástases menores que 2,0mm de diâmetro<sup>74-77</sup>. Alguns autores sugeriram uma distinção entre micrometástase e a presença de células tumorais isoladas circulantes no linfonodo (FIG. 12B)<sup>76</sup>. O significado clínico dessas células detectadas somente pela IHQ ainda é incerto<sup>142-143</sup>. Sugeriu-se que essas “imunometástases” não tenham significado clínico por representarem células epiteliais benignas em trânsito ou células tumorais inviáveis resultantes da manipulação do tumor primário<sup>144-145</sup>. No câncer de mama, as micrometástases identificadas pelo HE foram consideradas por alguns autores como fator prognóstico, influenciando na sobrevida livre e global da doença de forma menos evidente que as macrometástases<sup>146-147</sup>. Diante desses achados, o AJCC desenvolveu categorias distintas de acometimento linfonodal baseado no volume do tumor para o câncer de mama: macrometástase maior que 2,0mm (pN1a); micrometástase de 0,2 a 2,0mm detectadas pelo HE (pN1mi); e células tumorais isoladas menores que 0,2mm e detectadas pela IHQ (pN0i+)<sup>77</sup>.

A taxa de detecção de micrometástases no LNS no câncer de colo uterino é de até 11%<sup>72, 73, 105</sup>. Entretanto, os estudos que realizam cortes seriados e IHQ em todos os linfonodos pélvicos apresentam uma taxa de detecção de micrometástases de até 20%<sup>147-150</sup>. Não existem estudos avaliando o valor desse achado como fator prognóstico<sup>147-149</sup>. A presente pesquisa evidenciou 98 LNS negativos ao HE provenientes de 40 pacientes (77,0%). A IHQ mostrou

micrometástases em cinco deles (5,1%), pertencentes a quatro pacientes (10,5%). Todas elas eram portadoras de CCE e apresentavam invasão linfovascular (ILV).

A análise per-operatória do LNS por meio do corte e congelação apresenta limitações. O processo de congelação pode ocasionar perda tecidual ou artefatos comprometendo a avaliação histopatológica pela parafina. Outras desvantagens são o custo e a duração do procedimento e a realização de múltiplos cortes do LNS enquanto a paciente está sob anestesia, o que o torna impraticável na maioria dos hospitais<sup>150</sup>.

No câncer de mama, a avaliação per-operatória do LNS pela citologia por “imprint” tem sido proposta como uma alternativa ao corte e congelação. Apresenta sensibilidade de 22 a 96% e especificidade de até 100%<sup>151</sup>. Nesse procedimento, o linfonodo é bisseccionado e ambas as superfícies de corte são aplicadas sobre uma lâmina de vidro e coradas pelo HE ou IHQ. A citologia por “imprint” apresenta a vantagem de não danificar o espécime para posterior análise pela parafina. Barranger *et al.* (2004) avaliaram-na na detecção de metástase no LNS em 36 pacientes com câncer cervical IA2-IIB submetidas à biópsia laparoscópica, seguido de linfadenectomia pélvica laparoscópica. Oito pacientes (22%) apresentaram metástase no LNS. A citologia por “imprint” detectou somente um LNS metastático, apresentando sensibilidade de 8,3%, especificidade de 100%, acurácia de 85,7%, VPP de 100% e VPN de 85,5%. Os autores concluíram que não se trata de um bom método para análise per-operatória do LNS em pacientes com câncer cervical. Apesar das desvantagens já citadas, o corte e congelação tem sido considerado método de escolha para a análise intra-operatória do LNS

em pacientes com câncer de colo uterino, com sensibilidade variando de 20 a 96%<sup>150</sup> (TAB. 5).

TABELA 5

Avaliação intra-operatória do linfonodo sentinela (LNS) em pacientes com câncer de colo uterino: revisão da literatura

Autor	Nº de Pacientes	Método de detecção do LNS	Método de avaliação intra-operatória do LNS	Técnica de secção permanente	Taxa de metástase no LNS	Taxa de micrometástase no LNS	S (%)	E (%)
Buist <i>et al.</i> , 2003 (126)	36	Azul e RC	CC	HE + IHQ	30,7	3,8	96	100
Lambaudie <i>et al.</i> , 2003 (122)	12	Azul e RC	CC	HE + IHQ	25	8,3	66,7	100
Rhim <i>et al.</i> , 2002 (119)	26	Azul e RC	CC	HE	19,2	NR	20	100
Plante <i>et al.</i> , 2003 (127)	70	Azul e RC	CC	HE + IHQ	17,1	1,4	66,7	100
Barranger <i>et al.</i> , 2004 (150)	36	Azul e RC	CI	HE + IHQ	22,2	11,1	8,3	100

CI: citologia por “imprint”; CC: corte e congelação; S: sensibilidade, E: especificidade.

Os estudos, realizados em nível experimental, mostraram que a biópsia do LNS é capaz de diagnosticar metástase linfonodal em pacientes com câncer de colo uterino inicial. Entretanto, a viabilidade e a segurança dessa técnica levando à substituição da linfadenectomia pélvica sistemática pela biópsia do LNS

necessitam de estudos prospectivos, com maior seguimento e número de pacientes. Caso a biópsia do LNS no colo uterino reproduza os resultados comprovados nos cânceres de mama e de vulva, pode-se vivenciar uma nova abordagem cirúrgica das pacientes com câncer cervical. Através da biópsia do LNS por via laparoscópica, as pacientes são selecionadas para tratamento quimiorradioterápico ou cirúrgico, conforme ilustrado no organograma da FIG. 13, elaborado por Dargent e Enria (2003)<sup>128</sup>.

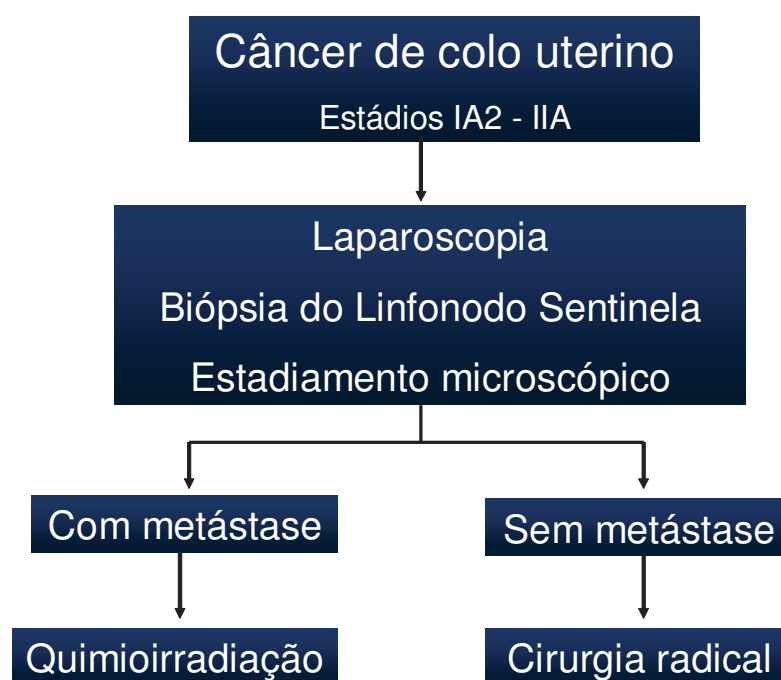


FIGURA 13 – Organograma da seleção de pacientes para tratamento quimiorradioterápico ou cirúrgico (Modificado de Dargent e Enria, 2003)<sup>128</sup>.

A detecção de micrometástases no LNS pela IHQ anticitoqueratina utiliza uma metodologia simples, com a vantagem de poder ser realizada em tecidos parafinados. No entanto, é necessária uma padronização na forma de processamento e corte do LNS, numa relação custo-eficácia aceitável e que possa ser realizada pelos diversos centros oncológicos. O desenvolvimento de novas técnicas de biologia molecular, como o “microarray”, pode aumentar a taxa de detecção de micrometástases no LNS por meio do estudo de outros marcadores moleculares de metástase linfonodal (CK19, HPV18-E6, HPV16-E6/E7)<sup>137</sup>.

Outra questão importante a ser respondida refere-se ao impacto das micrometástases na sobrevida das pacientes com câncer de colo uterino. Somente estudos prospectivos multicêntricos e com maior seguimento das pacientes poderá avaliar o significado prognóstico dessas lesões e individualizar o tratamento dessas pacientes.

A biópsia do LNS põe também em debate o valor do estadiamento clínico no câncer de colo uterino. Essa neoplasia constitui o único tumor maligno que acomete a genitália interna feminina e permanece ainda com estadiamento clínico pela FIGO, apesar de suas falhas e limitações<sup>89-90</sup>. Com a biópsia laparoscópica do LNS, pode-se detectar com maior acurácia a presença de infiltração parametrial, vesical, no septo retovaginal, além das metástases linfonodais<sup>25</sup>. Isso propiciará estadiamento mais fidedigno e tratamento mais individualizado e menos mórbido das pacientes.

# 7 CONCLUSÕES



- A detecção do linfonodo sentinela por meio da injeção cervical peritumoral com fitato marcado com tecnécio metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ) em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino IA2-IIA (FIGO1994) é factível e apresentou taxa de detecção por paciente de 92,8% e por cadeia dissecada de 71%.
- A biópsia do LNS com  $^{99m}\text{Tc}$ - fitato apresentou uma sensibilidade e Valor Preditivo Negativo de 82,3% e 92,1%, respectivamente, podendo servir como teste diagnóstico para a presença de metástases linfonodais em pacientes com carcinoma invasor de colo uterino IA2-IIA (FIGO1994).
- A localização mais comum do LNS foi na cadeia íliaca externa, seguido pela fossa obturatória e bifurcação da íliaca comum.
- A IHQ para citoqueratinas (AE1/AE3) detectou micrometástases em 5,1% dos LNS negativos à análise histopatológica pelo HE.

# REFERÊNCIAS\*

\* International Committee of Medical Journal Editors – Grupo de Vancouver, desenvolvida pela US National Library of Medicine (JAMA, 1997; 227:927-34).

1. Stewart, B.W.; Kleihues, P. editors. World cancer report. Lyon: **IARC Press**; 2003.
2. Waggoner, S.E. Cervical cancer. **Lancet**, 2003; 361: 2217-25.
3. BRASIL, Ministério da Saúde, 2003. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em URL: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 10 out. 2003.
4. Ferenczy, A.; Franco, E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. **Lancet Oncol** 2002; 3: 11-6.
5. Araujo Souza, P.S.; Villa, L.L. Genetic susceptibility to infection with human papillomavirus and development of cervical cancer in women in Brazil. **Mutat Res** 2003; 544:375-83.
6. Pinto, A.P.; Túlio, S.; Cruz, O.R. HPV Cofactors in cervical carcinogenesis. **Rev Assoc Med Bras** 2002; 48: 73-8.
7. ACOG. Practice Bulletin. Diagnosis and treatment of Cervical Carcinoma. **Am J Obstet Gynecol**, 2002; 99:855-67.
8. Landoni, F. *et al.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. **Lancet** 1997; 350:535-40.
9. Creasman, W.T.; Kohler, M.F. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? **Gynecol Oncol** 2004; 92: 525-9.
10. Tanaka, Y.; Sawada, S.; Murata, T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. **Acta Radiol** 1984; 23:455-9.

11. Shingleton, H.M.; Thompson, J.D. Cancer of the Cervix. In: Rock, J.A.; Thompson, J.D. Te Linde's Operative Gynecology. **Lippincott-Raven**, 1997: 1413-26.
12. Hatch, K.D. Cervical cancer. In: Berek, J.S.; Hacker, N.F. (ed): Practical Gynecologic Oncology. **Williams and Wilkins**, ed 3, 2000.
13. Sakuragi, N. *et al.* Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. **Cancer** 1999; 85: 1547-54.
14. Delgado, G. *et al.* Prospective surgical-pathological study of disease free interval in patients with Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. **Gynecol Oncol** 1990; 38:352-7.
15. Sevin, B.U. *et al.* Surgically defined prognostic parameters in patients with early cervical carcinoma. **Cancer** 1996; 78: 1438-46.
16. Kamura, T. *et al.* Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. **Cancer** 1992; 69: 181-6.
17. Piver, M.S. e Chung, W.S. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. **Obstet Gynecol** 1975; 46: 507-10.
18. Chih-Ming Ho *et al.* Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. **Gynecol Oncol** May 2004; Vol 93: 458-464.
19. Takeda, N. *et al.* Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2002; 81: 1144-51.

20. Inoue, T. e Mortia, K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stage IB, IIA, IIB. **Cancer** 1990; 65: 1923-27.
21. Hsu, C.; Cheng, Y.; Su, S. The prognosis of uterine cervical cancer with extensive lymph node metastases. **Am J Obstet Gynecol** 1972; 114: 954-62.
22. Burghardt, E. *et al.* Prognostic factors and operative treatment of stage IB to IIB cervical cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1987; 156: 988-96.
23. Follen, M. *et al.* Imaging in cervical cancer. **Cancer** 2003; 98:2028-38.
24. Hacker, N.F.; Berek, J.S. Surgical staging of cervical cancer. In: Surwit, E.A.; Alberts, D.S. eds. Cervix cancer. **Martinus Nijhoff**, 1987:43-7.
25. Schneider, A.; Hertel, H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2004; 16:11-8.
26. Subak, L.L. *et al.* Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. **Obstet Gynecol** 1995; 86: 43-50.
27. Scheidler, J. *et al.* Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer: A meta-analysis. **JAMA** 1997; vol 278(13): 1096-101.
28. Williams, A.D. *et al.* Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy:a comparison of CT,MR imaging, and positron emission tomography. **Am J Roentgenol** 2001; 177: 343-8.
29. Sheu, M. *et al* MR staging of clinical stage I and Ila cervical carcinoma: a reappraisal of efficacy and pitfalls. **Eur J Radiol** 2001; 38:225-31.

30. Beyersdorff, D. *et al.* Nodal involvement in cancer of the uterine cervix: value of lymphography and MRI. **Eur J Gynaecol Oncol** 1995; 16:274-7.
31. Walsh, J.W.; Goplerud, D.R. Prospective comparison between clinical and CT staging in primary cervical carcinoma. **AJR** 1981; 99: 384-91.
32. Rose, P.G. *et al.* Positron emission tomography for evaluating paraaortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathological study. **J Clin Oncol** 1999; 17: 41-5.
33. Williams, A.D. *et al.* Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. **Am J Roentgenol** 2001; 177(2): 343-8.
34. Reinhardt, M.J. *et al.* Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. **Radiology** 2001; 218 (3): 776-82.
35. Belhocine, T. *et al.* Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine. **Critical Reviews in Oncology/Hematology** 2003; 46(3): 275-84.
36. La Polla, J.P. *et al.* The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1986; 24: 194-9.
37. Lagasse, L.D. *et al.* Pretreatment lymphangiography and operative evaluation in carcinoma of the cervix. **Am J Obstet Gynecol** 1979; 134: 219-24.
38. Cosin, J.A. *et al.* Pretreatment Surgical Staging of Patients with Cervical Carcinoma: The case for Lymph Node Debulking. **Cancer** 1998; 82 (11): 2241-48.

39. Querleu, D.; Leblanc, E.; Castelain, B. .Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. **Am J Obstet Gynecol** 1991; 164: 579-85.
40. Mikuta, J.J. A history of the centennial of the first radical hysterectomy and its developer, Dr. John Clark. **J Pelvic Surg** 1995; 1:3-7.
41. Wertheim, E. Die erweiterte abdominale operation bei carcinoma colli uteri (auf grund von 500 fallen). **Urban** 1911.
42. Wertheim, E. The extended abdominal operation for carcinoma of the cervix. **Am J Obstet Gynecol** 1912; 66:169-74
43. Meigs, J.V. Carcinoma of the cervix: the Wertheim operation. **Surg Gynecol Obstet** 1944; 78:195-200.
44. Meigs, J.V. The wertheim operation for carcinoma of the cervix. **Am J Obstet Gynecol** 1945; 49:542-8.
45. Piver, M.S.; Rutledge, F.; Smith, J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1974; 44:265-71.
46. Munkarah, A.R. The benefit of lymph node debulking in metastatic cervical cancer: A research bias or an actual effect? **Gynecol Oncol** 2002; 87:161-62.
47. Kupets, R.; Thomas, G.M.; Covens, A. Is there a role for pelvic lymph node debulking in advanced cervical cancer? **Gynecol Oncol** 2002; 87:163-70.
48. Benedetti-Panici, P.; Maneschi, F.; Cutillo, G. Pelvic and aortic lymphadenectomy. **Surg Clin North Am** 2001; 81:841-58.
49. Girardi, F. *et al.* The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. **Gynecol Oncol** 1989 34:206-11.

50. Hoffman, M.S. *et al.* Distal external iliac lymph nodes in early cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1999; 94 (3): 391-94.
51. Petru, E. *et al.* Pelvic and para-aortic lymphocysts after radical surgery because of cervical and ovarian cancer. **Am J Obstet Gynecol** 1989; 161: 937-41.
52. Lopes, A.; Hall, J.R.; Monaghan, J.M. Drainage following radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: Dogma or need? **Obstet Gynecol** 1995; 86: 960-65.
53. Morice, P. *et al.* Retroperitoneal drainage after complete para-aortic lymphadenectomy for gynecologic cancer: a randomized trial. **Obstet Gynecol** 2001, 97(2): 243-47.
54. Franchi, M. *et al.* Nonclosure of peritoneum at radical abdominal hysterectomy and pelvic node dissection: A randomized study. **Obstet Gynecol** 1997, 90:622-27.
55. Pastner, B. Closed-suction drainage versus no drainage following radical abdominal hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for stage IB cervical cancer. **Gynecol Oncol** 1995, 57: 232-34.
56. Benedetti-Panici, P. *et al.* A randomized study comparing retroperitoneal drainage with no drainage after lymphadenectomy in gynecologic malignancies. **Gynecol Oncol** 1997; 65: 478-82.
57. Martimbeau, P.W.; Kjorstad, K.E.; Kolstad, P. Stage I carcinoma of the cervix, the Norwegian Radium Hospital, 1968-1970: Results of treatment and major complications:I. Lymphedema. **Am J Obstet Gynecol** 1978; 131: 389-94.



58. Moynihan, B. The surgical treatment of cancer of the sigmoid flexure and return. **Surg Gynecol Obstet** 1908; 6: 463-66.
59. Osbourne, M.; Rosenbaum-Smith, S.M. The historical background of lymphatic mapping. In: Sentinel Lymph Node Biopsy. Ed. H S Cody. **Martin Dunitz**, 2002; 1-10.
60. Cabanas, R.M. Na approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer** 1977; 39:456-66.
61. Wong, J.H.; Cagle, L.; Morton, D.L. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a felin model. **Am J Surg** 1991; 214:637-42.
62. Morton, D.L. *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Arch Surg** 1992;127:392-9.
63. Alex, J.C.; Krag, D.N. Gamma probe guided localization of lymph nodes. **J Surg Oncol** 1993; 2: 137-43.
64. Krag, D.N. *et al.* Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. **J Surg Oncol** 1993;2:335-40.
65. Giuliano, A.E.K.D.; Guenther, M.; Morton, D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann Surg** 1994; 220:391-401.
66. Mansel, R.E.; Khonji, N.I.; Clarke, D. History, present status and future of sentinel node biopsy in breast cancer. **Acta Oncologica** 2000; 39, 3: 265-68.
67. Lim, B.R.; Wong, H.J. Sentinel lymphadenectomy in gynecologic and solid malignancies other than melanoma and breast cancer. **Surg Clin North Am** 2000; 80, 6.
68. Koops, H.S. *et al.* Sentinel node biopsy as a surgical staging method for solid cancers. **Radiotherapy and Oncology** 1999; Vol. 51(1):1-7.

69. Maffioli, L. *et al.* State of the art of sentinel node biopsy in Oncology. **Tumori** 2000; 86: 263-72.
70. Cafiero, F. e Gipponi, M. Sentinel lymph-node in solid neoplasm: A decade of clinical applications. **J Surg Oncol** 2004; 85: 99-101.
71. Gipponi, M. *et al.* New fields of application of the sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of solid neoplasms: Review of literature and surgical perspectives. **J Surg Oncol** 2004; 85: 171-9.
72. Torné, A. e Puig-Tintoré, L.M. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2004; 16: 57-64.
73. Barranger, E, *et al.* Sentinel lymph node procedure in uterine cancers: review of the literature. **Ann Chirurgie** 2003; 128(10): 680-87.
74. Huvos, A.G. *et al.* Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. **Ann Surg** 1971; 173: 44-6.
75. Fleming, I.D. American Joint Committee on Cancer, American College and American Cancer Society, AJCC Cancer Staging Manual. (Fifth ed.), Philadelphia: **Raven**, 1997.
76. Hermanek, P. *et al.* International union against cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. **Cancer** 1999, 86 (12): 2668-73.
77. Greene, F.L. American Joint Committee on Cancer and American Cancer Society, AJCC Cancer Staging Manual.(Sixth ed.), New York: **Springer**, 2002.
78. Tavares, M.G.M. *et al.* The use of 99mTc-phytate for sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. **Eur J Nucl Med** 2001, 28 (11): 1597-604.

79. Landoni, F. *et al.* Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIIa cervical cancer. **Lancet** 1997; 350: 535-40.
80. Sedlis, A. *et al.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 1999; 73: 177-83.
81. Kamina, P. Anatomie clinique de l'appareil genital féminin. Encycl Méd. Chir. Paris-France: **Gynécologie** 10-A-10, 1993.
82. Leveuf, J.; Godard, H. Les lymphatiques de l'utérus. **Rev Chir** 1923; 5:219-48.
83. Body, G. *et al.* Cancer du col de l'utérus. Encycl Méd. Chir. Paris-France: **Gynécologie** 600-A-10, 1988.
84. Body, G. *et al.* Le traitement du cancer du col. Encycl Méd. Chir. Paris-France: **Gynécologie** 600-A-20, 1990.
85. Dargent, D.; Martin, X.; Mathevet, P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2000; 79, 411-15.
86. Benedetti-Panici, P. *et al.*: Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. **Obstet Gynecol** 1992; 79:498-505.
87. Henriksen, E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus: a study of 420 necropsies. **Am J Obstet Gynecol** 1949; 58: 924-29.
88. Reiffenstahl, G. The lymphatics of the female genital organs. Philadelphia: **JB Lippincott**, 1964.

89. Benedet, J.L.; Ngan, H.Y.S.; Hacker, NF. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers by **FIGO Committee on Gynecologic Oncology and IGCS Guidelines Committee**. Second edition. November 2003.
90. Shepherd, J.H. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. **Br J Obstet Gynaecol** 1996; 103: 405-6.
91. Poulsen, H.; Taylor C. Histological typing of female genital tract tumors. Geneva: **WHO**; 1975.
92. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP Recommendations for the Reporting of Surgical Specimens Containing Uterine Cervical Neoplasm. **Am J Clin Pathol** 2000; 114: 847-51.
93. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP recommendations for the processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. **Am J Surg Pathol** 2001; 25: 961-3.
94. Sakuragi, N. *et al.* A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. **Cancer** 2000; 88: 2578-83.
95. Zaino, R.J. *et al.* Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. **Cancer** 1992; 69: 1750-8.
96. Treseler, P.A.; Tauchi, P.S. Pathologic analysis of the sentinel lymph node. **Surg Clin North Am** 2000; 80: 1695-718.
97. Yared, M.A. *et al.* Recommendations for Sentinel Lymph Node Processing in Breast Cancer. **Am J Surg Pathol** 2002; 26(3): 377-82.

98. Silverberg, S.G. Sentinel Node Processing: Recommendations for Pathologists. **Am J Surg Pathol** 2002; 26(3): 383-85.
99. Krag, D.N. e Weaver, D.L. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumors. **Semin Oncol** 2002; 29: 274-79.
100. Roberts, A.A.; Cochran, A.J. Current management of sentinel lymph nodes: perspectives from pathology. **Current Diagnostic Pathology** 2003; 9(3): 199-210.
101. Hsu, S.M.; Raine, L.; Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled (PAP) procedures. **J Histochem Cytochem** 1981; 29: 577-80.
102. Gown, A.M.; Wever, N.; Battifora, H. Microwave-based antigenic unmasking: a revolutionary new technique for routine immunohistochemistry. **App Immunohistochem** 1993; 1: 256-66.
103. Pantell, K.; Otte, M. Occult micrometastasis: enrichment, identification and characterization of single disseminated tumour cells. **Semin Cancer Biol** 2001, Vol 11: 327-37.
104. Gordis, L. Assessing the validity and reliability of diagnostic and screening tests, pp.58-76. In: Epidemiology. Philadelphia: **W.B.Saunders Company**, 1996.
105. Torné, A. e Puig-Tintoré, L.M. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2004; 16: 57-64.
106. Hoskin, R.W. e Granger, R. Intraoperative decrease in pulse oximeter readings following injection of isosulfan blue. **Can. J. Anaesth.**2001; 48: 38–40.

107. Woltsche-Kahr, I. *et al.* Anaphylatic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. **Eur J Surg Oncol** 2000; 26(3):313-14.
108. Mullar, M.H. *et al.* Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 2001; 27(2):218-19.
109. Vervloet, D.; Pradel, M.; Castelain, M. Patent blue dye. In: Drug Allergy (Third ed.). **Pharmacia Upjohn**, 1999:206-7.
110. Kalvino, K.; Saarni, H. Immediate reactions to patent blue dye. **Contact Dermatitis** 1981; 7:171-2.
111. Pevny, I.; Carl, H. Allergy to dyes used in lymphangiography. **Contact Dermatitis** 1985; 12: 54-5.
112. De Cicco, C. *et al.* Optimization of axillary lympho-scintigraphy to detect the sentinel node in breast cancer. **Tumori** 1997; 83: 539-41.
113. Wydra, D. *et al.* The influence of depth of marker administration on sentinel node detection in cervical cancer. **Nucl Med Cent East Eur** 2003; 6(2):131-3.
114. Echt, M.L. *et al.* Detection of sentinel lymph node with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. **South Med. J.** 1999; 92 204–8.
115. Medl, M. *et al.* First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. **Anticancer Res.** 2000; 20: 1133–4.
116. O'Boyle, J.D. *et al.* Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. **Gynecol. Oncol.** 2000; 79: 238–43.
117. Verheijen, R.H.M. *et al.* Sentinel node detection in cervical cancer. **Obstet. Gynecol.** 2000; 96: 135–8.

118. Malur, S. *et al.* Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. **Gynecol. Oncol.** 2001; 80: 254–7.
119. Rhim, C.C. *et al.* Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. **J Korean Med Sci** 2002; 17: 507-11.
120. Levenback, C. *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **J Clin Oncol.** 2002; 20: 688–93.
121. Kamprath, S.; Possover, M.; Schneider, A. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. **Am J Obstet. Gynecol.** 2000; 182: 1648.
122. Lambaudie, E. *et al.* Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. **Gynecol. Oncol.** 2003; 89: 84–7.
123. Van Dam, P.A. *et al.* Intraoperative sentinel node identification with technetium-99 m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13: 182–6.
124. Lantzsch, T. *et al.* Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. **Br J Cancer** 2001; 85: 791–4.
125. Barranger, E. *et al.* Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. **Cancer** 2003; 97(12): 3003-9.

126. Buist, M.R. *et al.* Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 90(2): 290-6.
127. Plante, M. *et al.* Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 91(3): 494-503.
128. Dargent, D.; Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique-preliminary results and future developments. **Critical Reviews in Oncology/Hematology** 2003; 48(3):305-10.
129. Martinez-Palones, J.M. *et al.* Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. **Gynecol Oncol** 2004; 92: 845-50.
130. Niikura, H. *et al.* Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate and patent blue. **Gynecol Oncol** 2004; 94(2): 528-32.
131. Marchiolè, P. *et al.* Sentinel lymph node biopsy is not accurate in predicting lymph node status for patients with cervical carcinoma. **Cancer** 2004; 100(10): 2154-9.
132. Zhang, P.J. *et al.* Effectiveness of multiple level sectioning in detecting axillary nodal micrometastases in breast cancer. **Arch Pathol Lab Med** 1998; 122: 687-90.
133. Turner, R.R. *et al.* Pathological features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast cancer in a sentinel lymph node. **Cancer** 2000; 89: 574-81.



134. Dowlatshashi, K. *et al.* Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. A preliminary study. **Cancer** 1999; 86: 990-6.
135. Nasser, I.A. *et al.* Occult axillary lymph node metastases in “node-negative” breast carcinoma. **Hum Pathol** 1993; 24:950-7.
136. McGuckin, M.A. *et al.* Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. **Br J Cancer** 1996; 73: 88-95.
137. Cserni, G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. **J Clin Pathol** 1999; 52: 922-24.
138. Tímar, J. *et al.* Molecular Pathology of Tumor Metastasis. **Pathol Oncol Research** 2002; 8: 204-17.
139. Cibull, M.L. Handling sentinel lymph node biopsy specimens. A work in progress. **Arch Pathol Lab Med** 1999; 123: 620-1.
140. Turner, R.R. *et al.* Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. **Am J Surg Pathol** 1999; 23: 263-7.
141. Keene, A.S.; Demeure, M.J. The clinical significance of micrometastases and molecular metástases. **Surgery** 2001; 129:1-5.
142. Allweis, T.M. *et al.* Current Controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. **The Breast** 2003, 12(3):163-71.
143. Kelley, M.C.; Hansen, N.; McMasters, K.M. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Am J Surg** 2004; 188(1):49-61.
144. Carter, B.A. *et al.* Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. **Am J Clin Pathol** 2000; 113: 259–65.

145. Yeatman, T.J.; Cox, C.E. The significance of breast cancer lymph node micrometastases. **Surg Oncol Clin North Am** 1999;8: 481–96.
146. Turner, R. Sentinel node biopsy for breast cancer: pathological aspects. In: Sentinel Lymph Node Biopsy. Ed. H S Cody. London: **Martin Dunitz**, 2002:191-208.
147. Van Trappen, P. *et al.* Molecular quantification and mapping of lymph node micrometastasis in cervical cancer. **Lancet** 2001; 357:15-20.
148. Juretzka, M.M. *et al.* Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. **Gynecol Oncol** 2004; 93(1): 107-11.
149. Lentz, S.E. *et al.* Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early stage cervical cancer patients. **Gynecol Oncol** 2002; 84:519-26.
150. Barranger, E. *et al.* Value of intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 94(1): 175-80.
151. Chao, C. *et al.* Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. **Am J Surg** 2001;182(6): 609-15.

## GLOSSÁRIO

**Apoptose** Morte celular programada.

**Becquerel(simb:Bq)** Unidade de medida de radioatividade definida como a atividade de um material radioativo no qual se produz uma desintegração nuclear por segundo.

**Colóide** Sistema físico-químico que apresenta duas fases, uma das quais, a fase dispersa, está extremamente subdividida e imersa na outra, a fase dispersora.

**Curie(simb:Ci)** Unidade de medida de radioatividade correspondente à atividade de uma amostra na qual o número de desintegrações por segundo é de  $3,700 \times 10^{10}$ .

**E6** Região 6 *early* (precoce) do genoma do vírus do papiloma.

**E7** Região 7 *early* (precoce) do genoma do vírus do papiloma.

**Microarray** Experimento bioquímico, automatizado, que produz grandes quantidades de dados sobre expressão gênica.


**Pósitrons** Elétron positivo(simb:  $e^+$ )

**Radionuclídeo** Átomo que apresenta radioatividade e é caracterizado por um número de massa e um número atômico determinados e que tem vida média suficientemente longa para permitir a sua identificação com um elemento químico.

**Radiocolóide** Colóide que apresenta radioatividade.

**Radioisótopo** O mesmo que radionuclídeo.

ANEXO A - Parecer da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa – CONEP–  
MS

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

**PARECER N.º 986/2004**

**Registro CONEP: 9746** (Este n.º deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

**Registro CEP: 09/2003** **Processo n.º 25000.016158/2004-64**

**Projeto de Pesquisa:** "Detecção do linfonodo sentinela em pacientes portadoras de carcinoma invasor do colo uterino".

**Pesquisador Responsável:** Dr. Lucas Barbosa da Silva.

**Instituição:** Fundação Mário Ferraz.

**Área Temática Especial:** Novos procedimentos.

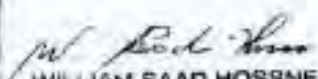
Após se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP n.º 632/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a- Foram atendidas as solicitações do referido parecer
- b- O projeto, de modo geral, preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.
- c- O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

**Situação:** Projeto aprovado

Brasília, 02 de junho de 2004.

  
**WILLIAM SAAD HOSSNE**  
Coordenador da CONEP/CNS/MS

**ANEXO B - Estadiamento do carcinoma de colo uterino (FIGO 1994):**

Estádio I: o carcinoma está restrito ao colo do útero.

IA: câncer invasor identificado apenas microscopicamente. A invasão é limitada ao estroma com uma profundidade máxima de 5mm e diâmetro inferior a 7mm.

IA1: invasão do estroma inferior a 3mm em profundidade e inferior a 7mm em diâmetro.

IA2: invasão do estroma superior a 3mm e inferior a 5mm em profundidade, com diâmetro inferior a 7mm.

IB: lesões clínicas confinadas ao colo ou lesões pré-clínicas maiores que o estágio IA.

IB1: lesões clínicas menores que 4cm.

IB2: lesões clínicas maiores que 4cm.

Estádio II: o carcinoma ultrapassa o colo, mas não se estende à parede pélvica lateral. O tumor envolve o terço superior da vagina.

IIA: sem óbvio acometimento do paramétrio.

IIB: acometimento óbvio do paramétrio, não atingindo a parede pélvica lateral.

Estádio III: o carcinoma estende-se à parede pélvica lateral. No toque retal não se evidencia espaço livre de neoplasia entre o tumor e a parede lateral da pelve. O terço inferior da vagina é acometido. Todos os casos com hidronefrose ou insuficiência renal devem ser incluídos, exceto se atribuídas a outras causas.

IIIA: tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica lateral.

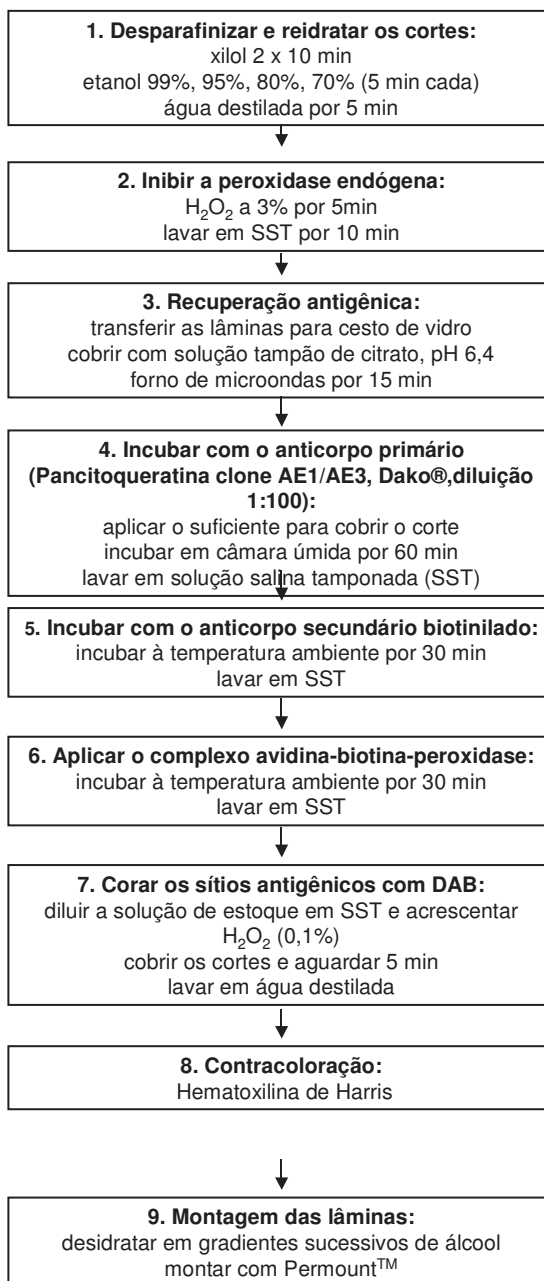
IIIB: tumor estende-se à parede pélvica lateral ou causa hidronefrose ou insuficiência renal.

Estádio IV: tumor invade a mucosa da bexiga ou reto ou ultrapassa a pelve óssea.

IVA: disseminação do tumor aos órgãos pélvicos adjacentes (bexiga e reto).

IVB: disseminação do tumor à distância.

**ANEXO C - Protocolo de coloração pela IHQ(método “LSAB”:*Labelled Streptavidin Biotin Method*)**



**APÊNDICE A - Consentimento Livre e Esclarecido:****CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****ESTUDO DA DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE  
COLO UTERINO****1. IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE:**

Nome:

Registro:

Idade:

Endereço:

Telefone:

Carteira de identidade:

**2. DECLARO QUE:**

O Dr. Lucas Barbosa da Silva explicou-me e eu entendi que vou participar de uma pesquisa médica com o objetivo de avaliar a detecção do linfonodo sentinela no colo uterino. O linfonodo é uma estrutura responsável pela defesa (imunidade) do organismo contra microorganismos e é sede de proliferação de células cancerosas. O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor.

Eu serei submetida a uma cirurgia para a retirada do útero, chamada histerectomia radical, para tratamento do câncer do colo uterino.

A participação nesta pesquisa não modifica o tratamento proposto para a minha doença, apenas realizarei um exame no dia anterior à cirurgia denominado linfocintilografia radioisotópica. Nesse exame será feita a marcação do linfonodo sentinela com um composto radioativo para ser identificado durante a cirurgia.

**2a. DESCRIÇÃO TÉCNICA DOS PROCEDIMENTOS:**

Serão realizadas quatro injeções no colo uterino com um composto radioativo e um corante azul que migram pelos canais linfáticos e marcam o(s) primeiro(s) linfonodo(s) da cadeia linfática pélvica, chamado(s) linfonodo(s) sentinela(s). Ele(s) é(são) identificado(s) através do exame denominado linfocintilografia do colo uterino. Nesse exame eu ficarei, após a injeção no colo do útero, numa câmara chamada gama-câmara, que detecta a radioatividade injetada no meu corpo e depositada no(s) linfonodo(s) sentinela(s). Durante a cirurgia para a retirada do útero, ele(s) é(são) identificado(s) na cadeia linfática pélvica através de uma sonda de captação de radioatividade gama chamada *gamma probe* e através da coloração azul esverdeada pelo corante azul patente.

**2b. OBJETIVO DOS PROCEDIMENTOS:**

O objetivo deste estudo é o melhor conhecimento da drenagem linfática no câncer do colo uterino e disseminação desse tumor, com a possibilidade de desenvolvimento de novos tratamentos no futuro.

**2c. DESCRIÇÃO DOS INSUCESSOS:**

O único insucesso possível é a não identificação do linfonodo sentinela.

**2d. DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DOS MÉTODOS:**

Não haverá aumento do risco de complicações devido à realização da linfocintilografia radioisotópica e à pesquisa durante a cirurgia do(s) linfonodo(s) sentinela(s) com o *gamma probe*. A exposição à radioatividade encontra-se bem abaixo dos limites aceitáveis, segundo dados da literatura. Existem relatos de reações alérgicas ao corante azul patente numa proporção de 0,1 a 2,5% dos pacientes. Essas reações vão desde a dificuldade de respirar e falta de ar associada à chieira (chamado de broncoespasmo), ao inchaço repentino do corpo e mucosas associado à coceira generalizada (chamada de urticária e edema mucocutâneo) até a queda da pressão arterial, resfriamento e rouidão de mãos



e pés e perda dos sentidos denominado choque anafilático. As complicações serão as mesmas relacionadas ao procedimento cirúrgico (histerectomia radical).

## **2e. DESCRIÇÃO DA ANESTESIA:**

Foi-me explicado que eu terei que me submeter à anestesia para a realização da cirurgia proposta. O tipo de anestesia vai depender do procedimento realizado, podendo ser bloqueio (anestesia peridural ou raquidiana) ou geral.

## **2f. DESTINO DA PEÇA OPERATÓRIA:**

A peça cirúrgica será encaminhada à Anatomia Patológica para ser examinado.

3. Foram-me devidamente explicados: a intervenção, os riscos (complicações) e as possibilidades alternativas de um modo claro (fácil entendimento para uma pessoa leiga, ou seja, não médica ou profissional de saúde).

4. Recebi todas as informações que desejava conhecer e a possibilidade de fazer perguntas e questionar dúvidas.

5. Também entendi que, a qualquer momento e sem necessidade de dar qualquer explicação, poderei revogar o consentimento que agora presto.

6. Assim, declaro, agora, que estou satisfeita com a informação recebida e que compreendo o alcance e os riscos do tratamento.

7. Reservo-me expressamente o direito de revogar, a qualquer momento, meu consentimento antes que o procedimento objeto deste documento se realize.

8. Por tal razão, e nestas condições, **consinto** em participar desta pesquisa e que um fragmento da peça cirúrgica seja encaminhado para estudo, conforme proposto.

Endereço de contato (Dr Lucas Barbosa da Silva): r. Frei Luís de Souza nº 25  
apto 302 -João Pinheiro, BH–MG CEP 30530-310 – F.(31)489.6627 - 96432952

De pleno acordo:

Cidade:

Data:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do médico

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

Declaro que tenho conhecimento de que é possível, a qualquer momento antes da cirurgia, revogar o meu consentimento.

Revogo o consentimento prestado no dia ..... e afirmo que não desejo prosseguir na pesquisa e tratamento que me foram propostos e que dou como finalizado nesta data.

Cidade:

Data:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do médico

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

\_\_\_\_\_  
Testemunha

**APÊNDICE B - Descrição cirúrgica da histerectomia radical:**

1. Laparotomia mediana infra e supra-umbilical ou transversa a Maylard, Cherney ou Pfannenstiel, com avaliação das estruturas abdominais e pélvicas.
2. No caso de preservação dos ovários (idade inferior a 45 anos), realizamos ligadura em bloco das tubas uterinas, dos ligamentos largo e suspensor do ovário bilateralmente e, após, realizamos abertura lateral do peritônio parietal com dissecação dos espaços parauterinos. Os ovários foram marcados com agrafe em suas bordas e fixados retroperitonealmente nas goteiras parietocólicas. Nas pacientes com idade inferior a 45 anos, realizamos anexectomia bilateral através da ligadura dos ligamentos redondos e infundíbulos pélvicos e abertura lateral do peritônio parietal, com dissecação dos espaços paravesical e pararectal e identificação dos ligamentos cardinal e útero-sacro.
3. Identificação do ureter no espaço retroperitoneal e, em seguida, dissecação do túnel do ureter com ligadura do ligamento vesicouterino e do pilar vesical e liberação do ureter até a sua penetração na musculatura vesical.
4. Abertura do septo reto-vaginal com separação do reto da porção proximal da vagina anteriormente e do ligamento útero-sacro lateralmente.
5. Ligadura do ligamento cardinal no seu terço lateral próximo à parede pélvica lateral.
6. Ligadura dos paracolpos com abertura da cavidade vaginal e retirada do terço superior da vagina, útero e anexos em monobloco.
7. Fechamento da vagina com sutura contínua.

8. Linfadenectomia pélvica iniciando a dissecação pela cadeia linfonodal dos vasos ilíacos comuns, passando aos vasos ilíacos externos, internos e fossas obturatórias. A linfadenectomia foi realizada após a identificação e dissecação dos linfonodos sentinelas através do *gamma probe*. Não realizamos peritonização e nem drenagem contínua com Porto-vac do retroperitônio e pelve.
9. Síntese da parede abdominal por planos.
10. Sutura da pele.

