

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA**

**PESQUISA DO LINFONODO AXILAR SENTINELA  
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM  
ESTÁDIOS INICIAIS: INTRODUÇÃO DE UMA NOVA  
TÉCNICA EM NOSSO MEIO**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor em Medicina.

**NILTON LEITE XAVIER**

**Orientador:**

PROF. DR. GILBERTO SCHWARTSMANN

**Co-orientadora:**

PROFA. DRA. SANDRA COSTA FUCHS

PORTO ALEGRE, 2000

## AGRADECIMENTOS

---

Aos meus pais, Policarpo Machado Xavier e Maria Cecília Leite Xavier, in memoriam, que sempre tiveram uma palavra de carinho e incentivo.

Aos meus padrinhos, Rômulo Machado Xavier, médico, já falecido, e Maria Machado Xavier, pela presença e permanente incentivo.

Ao doutor, professor Nilo Pereira Luz, que assistiu ao nascimento dos meus filhos e a quem auxiliei na minha primeira mastectomia radical à Halsted, com técnica modificada pelo Dr. João Sampaio Goés Jr.

Ao mestre, professor José Silveira Osório, que me ensinou a Mastologia.

Ao mestre, doutor Mario Rigatto, in memoriam, meu paraninfo, modelo e permanente incetivador.

Aos colegas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia que preenchiaram minhas ocasionais ausências por causa do Curso do Doutorado.

Aos funcionários do Serviço de Patologia, Adelmo Soliman e Eliane Rosa Lima, que sempre me auxiliaram na procura dos resultados desta pesquisa e Flavia Rejane Giusti, que agilizou a imuno-histoquímica.

Aos colegas do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Dr. Gilberto Di Napoli, patologista do Laboratório Santa Helena.

Às pacientes que se submeteram à pesquisa, sem as quais teria sido impossível este estudo.

Aos vários médicos residentes que me auxiliaram no atendimento cirúrgico desses pacientes.

Aos colegas Antonio Miceli Barbato, Eleonora Souza Dias, Raquel Prati, Francisca Canovas, Jaqueline Behrend Silva, José de Freitas F<sup>o</sup>., Suzane Matte, Aurélio Antônio Viale do Amaral, Nora Lucia Fraga, José Roberto Zerzetti, que atenderam nossa carta e ou encaminharam algumas pacientes.

Aos colegas do Serviço de Mastologia, Carlos H. Menke, Jorge V. Biazús, José A. Cavalheiro, enfermeira Eliane G. Rabin, ex-R4 mastologistas Rodrigo Cericatto e Roberto K. Amoretti e a médica R4 Bárbara Deboni, que auxiliaram na seleção e no acompanhamento das pacientes.

Ao médico Emmanuel Burck que foi o responsável pelo desenho da Figura 3.

Aos demais colaboradores Beatriz Bohrer do Amaral, da Radimagem, Bernardo Spiro, Osmar L.M. Oliveira e Maria Janilde de Almeida, da Medicina Nuclear, e ao professor Carlos Thadeu Cerski, da Patologia.

Aos professores dos Cursos de pós-graduação que estão mudando, para melhor, a maneira de ver e ser de quem faz o CURSO de DOUTORADO.

# AGRADECIMENTO ESPECIAL

---

Ao meu orientador, professor doutor Gilberto Schwartzmann.

À minha co-orientadora, professora doutora Sandra da Costa Fuchs.

Saibam colegas...

Saibam amigos ...

Pessoas disponíveis e sábias,

Simples e afáveis ...

São as características marcantes de Gilberto e Sandra,  
a quem escrevo muito obrigado!

## DEDICATÓRIA

---

À minha esposa, Maria Izabel da Cunha Xavier, que sempre perdoa minhas ausências – mesmo estando em casa, no computador – e aos meus filhos: Miguel, médico; ao casal, Isabela, bacharel em Comércio Exterior, e André, Juiz de Direito; Ângela, bacharel em Ciências Jurídicas e Sociais, e Miriam, bacharel em Ciências Jurídicas e Sociais.

# SUMÁRIO

---

Lista de abreviaturas e símbolos .....	7
Lista de figuras .....	8
Lista de quadros .....	9
Lista de tabelas .....	10
Lista de anexos .....	11

## **Primeira parte**

Introdução .....	12
Revisão da literatura .....	14
Justificativa .....	21
Objetivo geral .....	21
Objetivos específicos .....	21
Referências bibliográficas .....	22

## **Segunda parte (artigo em inglês)**

Tese de doutorado (artigo em inglês) .....	30
Abstract .....	31
Introduction .....	32
Methods .....	33
Results .....	36
Discussion .....	37
References .....	41

## **Terceira parte (artigo em português)**

Tese de doutorado (artigo em português) .....	48
Resumo .....	49
Introdução .....	50
Pacientes e métodos .....	51
Resultados .....	55
Discussão .....	56
Referências bibliográficas .....	64

## **Anexos**

Texto para coleta de dados .....	71
Termo de consentimento informado .....	72

# LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

---

## 1. Abreviaturas

AE1-AE2 = anticorpos antiqueratina para células da mama  
IC 95% = intervalo de confiança em 95%  
H&E (HE) = coloração histológica com hematoxilina e eosina  
IHC = IHQ, sendo esta em português  
IHQ = coloração por imuno-histoquímica  
LNax = os linfonodos da axila (todos)  
N, n, n<sup>o</sup> = número de casos  
LN = linfonodos axilares, exceto o linfonodo sentinela  
LND = linfonodos dissecados (é a soma do SLN com LN)  
LNS = linfonodo sentinela, em português, singular ou plural  
<sup>99m</sup>Tc = radioisótopo tecnécio  
PCR = reação em cadeia da polimerase (biologia molecular)  
RC = razão de chances  
SLN = linfonodo sentinela em inglês  
VPN = valor preditivo negativo

## 2. Abreviaturas e símbolos

LNax+ = linfonodos axilares positivos com metástase.  
LNS+ = linfonodo sentinela positivo com metástase  
LNS- = linfonodo sentinela negativo sem metástase  
≤ 2 mm = significa menor do que ou igual a 2 milímetros  
> 2 mm = significa que é maior do que 2 milímetros

## 3. Símbolos

∅ = diâmetro do tumor  
— = sem informação ou não-realizado

## LISTA DE FIGURAS

---

- Figura 1** Gama-probe, enluvado, na axila, logo acima do azul injetado na pele, que marca o tumor da mama esquerda (QSE), imediatamente antes da incisão cirúrgica ..... 67
- Figura 2** Visor com 6465 contagens / minuto mostrando o “ponto quente” do linfonodo sentinela (LNS). O conjunto das figuras 1 e 2 constitui-se no Neoprobe® 1500 produzido pela Neoprobe Corporation, Dublin, OH, e utilizado neste estudo ..... 67
- Figura 3** Esquema da técnica de injeção, tanto com o radiofármaco quanto com o corante azul, em torno e acima do nódulo da mama. Injeta-se com agulha fina e seringa de 3,0 ml para haver rendimento da solução de 2,0 ml ..... 67
- Figura 4** Ferida operatória e o gama-probe, recoberto com tubo plástico estéril e luva cirúrgica, sendo usado e confirmando o local do LNS com alta contagem de irradiação gama ..... 68
- Figura 5** Vê-se, no meio da gordura axilar, o linfonodo tinto pelo azul patente V sódico; no caso, “quente e azul” ..... 68
- Figura 6** Peça cirúrgica, cortada ao meio, de uma setorectomia, onde se vê o tumor brancacento e, em torno dele, o tecido tingido de azul, como foi estabelecido neste estudo ..... 68
- Figura 7** Imagem de uma linfocintilografia mamária, para o mapeamento dos linfonodos de drenagem da área tumoral. Vê-se além de dois pontos, na axila, um terceiro na região da mamária interna. O fígado (SRE) mostra alguma captação do <sup>99m</sup>Tc ..... 69



# LISTA DE QUADROS

---

## Quadro 1 Resumo histórico da linfo e cintilografia até o LNS do câncer de mama.. 16

- Quadro 1. Introdução à história da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 2. Autores e métodos de desenvolvimento da linfografia. 16
- Quadro 3. LNS e cintilografia. 16
- Quadro 4. História da linfografia. 16

### Segunda parte: introdução à linfografia

- Quadro 1. Introdução à história da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 2. Autores e métodos de desenvolvimento da linfografia. 16
- Quadro 3. LNS e cintilografia. 16
- Quadro 4. História da linfografia. 16
- Quadro 5. Summary of the history of the lymphography. 16
- Quadro 6. História da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 7. Antecedentes da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 8. Antecedentes da linfografia e da cintilografia. 16

### terceira parte: história da linfografia

- Quadro 1. História da linfografia. 16
- Quadro 2. Metodologia da linfografia. 16
- Quadro 3. Resultados da LNS. 16
- Quadro 4. Metodologia da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 5. Resultados da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 6. História da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 7. Metodologia da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 8. Metodologia da linfografia e da cintilografia. 16
- Quadro 9. Resultados da linfografia e da cintilografia. 16

# INTRODUÇÃO

---

## 1 ASPECTOS HISTÓRICOS

### 1.1 Da mama

O tratamento do Câncer de Mama, desde Halsted, que apresentou seus primeiros resultados em 1894, tem evoluído para melhor, porém ainda com muitas falhas.<sup>1,4</sup> Haagensen modificou a técnica cirúrgica e criou uma classificação própria, de Columbia, para os tumores da mama. Da radicalidade de Halsted passou-se a cirurgias em que se preservava o grande peitoral, proposta por Patey, ou os dois peitorais, proposta por Madden, ambas com menor morbidade e boa estética torácica.<sup>2</sup> Nos últimos 20 anos, a cirurgia conservadora da mama impôs-se pelos resultados médicos similares e pela ausência de mutilação. Em 1960, Spitalier, do Instituto do Câncer de Marselha, iniciou suas cirurgias curativas conservadoras.<sup>3</sup> Na Inglaterra, Atkins, em 1972, e Hayward, em 1983, também publicaram ensaios comparando cirurgias conservadoras mais radioterapia com mastectomia radical. Os primeiros resultados, do Instituto de Câncer de Milão, com cirurgia conservadora, foram relatados por Veronesi em 1983. Para isso, no entanto, é necessário um diagnóstico precoce da doença, pois os casos avançados ainda são tratados com cirurgias radicais modificadas.<sup>1,2</sup>

### 1.2 Da axila

A despeito dessa evolução cirúrgica, o prognóstico do carcinoma de mama depende do comprometimento metastático dos linfonodos axilares e, por isso, faz-se a linfadenectomia axilar.<sup>1,4,5</sup> Os estudos concluem que pelo menos dez linfonodos precisam ser examinados para um acurado estadiamento axilar.<sup>4,6,7,8</sup>

A possibilidade de estabelecer o status axilar, com cirurgia mais conservadora em relação à axila, foi tentada através da amostragem axilar, porém esse procedimento falhou em 20 a 42% de metástases ocultas.<sup>4,7,12,25</sup>

**Tabela 1** – Incidência de LNAx com metástase e Ø do tumor<sup>4,26</sup>

Séries	Período	Definição do (Ø) diâmetro pela:	Nº. de pacientes com:		LNAx+ (%)	
			0 -0,5 cm	0,6 -1,0 cm	0-0,5 cm	0,6 -1,0 cm
St. Louis	1969-88	patologia	23	115	0	15
Columbia	1980-90	—	79	525	11	20
Van Nuys	1979-94	patologia	101	235	5	17
Florence	1970-92	patologia	31	123	0	7
J.Hopkins	1988-90	—	33	27	6	7

Os linfonodos axilares constituem o principal marcador prognóstico tanto no que se refere à cura clínica quanto à sobrevida e traz implicações terapêuticas adjuvantes imediatas, no sentido de melhorar a chance de cura.<sup>1,6,9-24</sup>

O envolvimento metastático dos linfonodos axilares (LNAx), quando a axila está clinicamente negativa, é elevado e apresenta uma correlação com o maior diâmetro (Ø) do tumor, medido no exame patológico. Na Tabela 1 estão anotadas algumas séries com tumores pequenos, inclusive *in situ*. Hoje, sabe-se que o carcinoma *in situ* exibe uma baixa, porém significativa, incidência de metástase.<sup>26,28,29</sup> Na revisão de Beechey-Newman, há o relato de que 10% dos casos de carcinoma ductal *in situ* apresentam microinvasão, o que é corroborado por outros autores.<sup>7,26,30,31</sup> Para tumores menores do que 1,0 cm o risco situa-se entre 3 e 37%.<sup>26,27</sup>

Os casos de câncer de mama operáveis têm, em média, 40% de LNAx+. Por esse motivo, a chance de preservar a axila com cirurgia conservadora é de, no mínimo, 50% de todos os casos elegíveis para a cirurgia.<sup>4,7</sup>

### 1.3 Da atualidade

A informação histopatológica dos linfonodos axilares tem importância decisiva a respeito da melhor conduta adjuvante; contudo, a dissecação axilar tradicional acrescenta importante morbidade loco-regional. Na intenção de melhorar a qualidade de vida, mantendo a informação do status axilar, a técnica do linfonodo sentinela axilar está sendo realizada experimentalmente. Após experiência e validação, alguns pesquisadores começam a utilizá-la.

Com a finalidade de utilizar a técnica do linfonodo sentinela (LNS) nos propusemos um estudo a respeito. Para estabelecer os objetivos e delinear a pesquisa dessa técnica, além de compor uma equipe, revisamos a literatura disponível.

## REVISÃO DA LITERATURA

Cabanas, em 1977, introduziu o conceito de linfonodo sentinela, para a cirurgia do câncer do pênis, no sentido de limitar a ressecção linfática.<sup>32</sup>

Coube a Morton e colaboradores<sup>33,34</sup>, em 1992, demonstrar a acurácia do mapeamento linfático intra-operatório e da cirurgia seletiva do linfonodo sentinela (LNS), entendido este como o primeiro linfonodo da bacia linfática que drena o tumor, para identificar metástases em linfonodos, em pacientes com melanoma cutâneo primário, tendo relatado uma taxa inferior a 1% de falso-negativos em mais de 500 casos. Outros trabalhos chegaram aos mesmos resultados, validando o método.<sup>18,35-39</sup>

Krag e colaboradores<sup>37</sup>, em 1993, publicaram um estudo sobre o LNS em melanoma e, logo a seguir, os seus resultados em câncer de mama. Concluem que a radiolocalização e a ressecção seletiva do LNS são possíveis e que o LNS prediz corretamente o status de todos os demais linfonodos axilares (LN). A localização é realizada com uma solução coloidal marcada com o radioisótopo <sup>99m</sup>Tecnésio, injetada em torno do tumor. Ao ser absorvida via linfática, estará concentrada no linfonodo correspondente ao ducto aferente.

Desde os trabalhos de Morton e Krag mostrando o valor do estudo do LNS como preditor da primeira metástase em melanoma, vários estudos foram realizados, com o mesmo objetivo, para o câncer de mama, visando a preservar a axila nos casos de LNS negativo, porque a linfadenectomia axilar representa um supertratamento para esses casos.<sup>6,28,40-45</sup> O objetivo primário da dissecação axilar é o estadiamento que influi na decisão terapêutica e na sobrevida da paciente e, secundariamente, realiza o controle loco-regional do câncer da mama. Entretanto, a linfadenectomia causa importante morbidade: linfedema do membro superior ipsilateral, neuropatias, atrofia muscular,

ombro dolorido e restrição dos movimentos do braço afetado, além de importantes complicações cirúrgicas, como o seroma e a infecção. A localização do LNS que represente, com a segurança de 95%, o status axilar pode trazer o benefício de oferecer às pacientes uma cirurgia de baixa morbidade e de menor custo.<sup>4,9,42,45-49</sup>

Vários estudos têm demonstrado que o tumor primário da mama drena para um linfonodo regional específico e que é, sem dúvida, o primeiro a receber a drenagem do tumor.<sup>25,40,42</sup> Encontrá-lo é um desafio aos cirurgiões. Baseado no conceito de LNS, a falha, ou seja, o falso-negativo patológico, é o erro do método, não sendo válida a metástase em salto.<sup>50-52</sup> Mesmo os trabalhos da década de 80, baseados em uma avaliação anatômica, sem o mapeamento atual, referem taxas de metástase em salto que oscilam de 1,9 a 2,8%. Esses valores colaboram com a validade do estudo do LNS.<sup>7,53-55</sup>

Recentes resultados apontam para uma mudança no tratamento habitual da axila no câncer de mama, uma vez que as técnicas que estabelecem o mapa linfático, na procura do LNS, estão melhor definidas e com resultados confiáveis, tanto ao serem utilizadas sozinhas quanto associadas.<sup>10,13,21,28,35,41,43,45,56,57</sup> A taxa de sucesso varia de acordo com o cirurgião e a técnica de dissecação, mas o procedimento pode ser tecnicamente difícil e desafiador.<sup>10,14,58,59</sup>

Três métodos, associados ou não, têm sido propostos para definir a rota preferencial da drenagem linfática do câncer de mama na procura do LNS:<sup>18,56,60-71</sup>

- 1<sup>o</sup>) linfocintilografia mamária, realizada com substância coloidal marcada com o radiofármaco <sup>99m</sup>tecnécio (<sup>99m</sup>TC), injetada em torno do tumor e acima do mesmo, realizando o diagnóstico por imagem 2 horas após injeção do radioisótopo;
- 2<sup>o</sup>) utilizando a técnica do detector manual (Probe) de irradiação gama, no pré e transoperatório, usando a mesma substância já injetada para a realização da linfografia, que indica o local do linfonodo que acumulou o <sup>99m</sup>TC – “linfonodo quente”;
- 3<sup>o</sup>) usando um corante azul vital, injetado em torno do tumor e na pele, acima do mesmo, com uma massagem sobre o local durante 5 minutos antes de realizar a incisão cirúrgica axilar.

**Quadro 1** – Resumo histórico da linfo e cintilografia até o LNS do câncer de mama<sup>72,73</sup>

Ano	Autor	Avanço	Patologia	Agente e/ou método
1972	Haagensen	Levantamento: LNAx	Câncer de mama	Corante azul vital
1977	Cabanas	Conceito de LNS	Câncer de pênis	Com azul vital
1977	Fee & Robinson	Rotas de drenagem	Melanoma	Linfocintilografia
1992	Morton	Estudo do LNS	Melanoma	Com azul vital
1993	Alex & Krag	Estudo do LNS	Melanoma	Com radiofármaco
1993	Krag	Estudo do LNS	Câncer de mama	Com radiofármaco

No Quadro 1, anota-se uma visão histórica, desde o estudo linfático com corante até a cintilografia associada ao estudo do fluxo linfático, nos casos de tumores sólidos, até o primeiro estudo com o LNS do câncer da mama.

Noguchi e colaboradores referem que há controvérsias a respeito do melhor método de detecção do LNS e, revisando a literatura, concluem que com a combinação da linfografia pré-operatória, do detector manual da irradiação gama do <sup>99m</sup>Tc (gama-probe) no transoperatório e da orientação anatômica obtida com o uso do corante azul vital, utilizado para definir visualmente a circulação linfática, obtém-se as mais altas taxas de identificação do LNS.<sup>18,28,30,56,74,75</sup>

Segundo Krasnow e Hellman<sup>73</sup> há aspectos distintos em cada técnica que podem ser somados quando elas são utilizadas juntas. Na linfocintilografia, observa-se que: a) em uma informação precoce, 1 a 2 horas, mostra qual o nódulo é visto primeiro; b) pode-se aguardar mais tempo e realizar massagem para ativar a circulação, se o LNS não foi visto precocemente; c) mostra todos os LNS, incluindo a cadeia da mama interna e os múltiplos nodos.<sup>5</sup> No uso do gama-probe intra-operatório, as vantagens seriam: a) detecta a maioria dos LNS; b) múltiplas medidas *in vivo* e *ex vivo* confirmam se a estrutura desejada foi removida; c) o tempo entre a injeção e a cirurgia pode variar bastante. No uso do azul vital, verifica-se que: a) proporciona uma confirmação visual; b) é um método barato; c) o tempo entre a injeção e cirurgia é restrito; d) requer maior treinamento cirúrgico; e) requer incisões amplas.

Alex e Krag<sup>76</sup>, trabalhando com modelo animal e uma pequena série de pacientes, demonstraram que a injeção de <sup>99m</sup>Tc segue a mesma rota e identifica os mesmos

ductos e linfonodos, que o azul vital; porém, consideram que os nodos ligados ao radiofármaco podem ser localizados mais facilmente com o gama-probe.

As imagens obtidas com a linfocintilografia podem mostrar um ou mais pontos de concentração do radiotraçador em mais da metade dos casos, podendo chegar a 89%.<sup>46,62,65,77</sup> A avaliação do risco para o cirurgião e o patologista que lidarão com o nódulo com irradiação mostrou-se inócua, sendo comparável com a irradiação cósmica.<sup>78-80</sup>

Os pesquisadores<sup>5,81,82</sup> divergem quanto ao tamanho das partículas da solução coloidal que transporta o radiofármaco tecnésio; no entanto, os resultados obtidos, seja com o uso de sulfurocolóide, de albumina, de sulfeto de antimônio ou de dextran, são igualmente eficientes<sup>73</sup>. O controle de qualidade do produto é importante para a manter a estabilidade do <sup>99m</sup>Tc.<sup>73,82</sup> O <sup>99m</sup>Tc-Dextran, que é especialmente indicado para o estudo da cinética linfática, mantém sua estabilidade na dependência da concentração de estanho (Sn<sup>2+</sup>) e do valor do pH.<sup>82</sup>

Borgestein e colaboradores<sup>83</sup>, utilizando o corante azul vital, verificaram que tanto a injeção peritumoral quanto a injeção na pele que encima o tumor, por terem origem embrionária comum, apresentam a mesma rota linfática. Uren<sup>uren.hj/kesthtgar</sup> relata que os tumores dos quadrantes internos, com freqüência, drenam também para a mama interna, porém os vasos sub-dérmicos convergem para o plexo subareolar e drenam para a axila e, portanto, a injeção peritumoral é mais adequada. O trabalho de Cavanese e colaboradores<sup>50</sup> apóia a hipótese de que há uma precisa correspondência entre a topografia do tumor primário e o linfonodo de drenagem.

A literatura, com mais de uma centena de publicações, mostra-se otimista com a pesquisa do LNS,<sup>10,13,17,21,33,50,56,62,63,87-95</sup> sendo que o mapeamento linfático, através da linfocintilografia e/ou do corante azul vital, apresenta, via de regra, os resultados da Tabela 2.

A incidência de metástase no LNS é 20,2% em tumores até 2,0 cm, 48,9% em tumores de 2,0 a 5,0 cm e 66,7% em tumores acima de 5,0 cm.<sup>68</sup>

O exame histológico dos LNAx tornou-se o exame "padrão ouro" para determinar se as metástases já ocorreram. Uma abordagem mais econômica e eficiente é a cirurgia

**Tabela 2** – Autores e mapeamento do linfonodo sentinela<sup>41,67,57,93,94,95,22</sup>

Autor	Ano	Nº de casos	Mapeamento (métodos)	Mapeamento (sucesso em %)	LNS+ e %	Acurácia
Turner	1997	103	Azul vital	100%	43/103-42%	100%
Nwariaku	1998	119	Rádio+azul	81%	24/96-25%	98,6%
Nos	1999	122	Azul vital	87,7%	35/107-33%	97,1%
Miner	1999	57	Radio	98%	13/57-23%	98%
Czierniecke	1999	43	Radio e azul	95%	15/43-35%	100%
Reynolds	1999	225	Azul vital	97,8%	66/222-27%	97,3%
Veronesi	1999	371	Radio	98,7%	168/371-45%	95,5%

do LNS que proporciona, em média, dois gânglios a serem examinados. No presente momento, a detecção de macro e micrometástase é realizada pela coloração tradicional com hematoxilina e eosina (H&E), mas acredita-se que o LNS seja examinado com cortes mais seriados e com resultados mais acurados.<sup>25,52,72</sup> A técnica emergente do LNS tem apresentado alta sensibilidade para identificar metástase axilar do câncer invasivo da mama. Os estudos demonstram que o LNS é identificado em mais de 90% dos casos e com acurácia acima de 95% na predição do status axilar. Albertini e colaboradores<sup>36</sup> obtiveram 100% de certeza do status axilar com o LNS e, analisando os pares de linfonodos discordantes, a chance estatística do LNS incorreto tem um  $p < 0,001$ .

No câncer de mama, a avaliação do LNS faz parte da investigação diagnóstica e da intervenção terapêutica e não tem sentido a utilização de padrão ouro que exclua o LNS. Portanto é utilizado um padrão ouro composto pela investigação dos LNAx para avaliar a contribuição do LNS para o diagnóstico.<sup>7,9,10,52</sup>

A falha em identificar o LNS, isto é, ter falso-negativo, deve-se ao bloqueio do fluxo do ducto linfático por envolvimento metastático importante, por causas intrínsecas do linfonodo, por tumores múltiplos, por biópsia prévia ou por problemas técnicos.<sup>52,54,72,97</sup> Nos casos de biópsia prévia, não há unanimidade, sendo necessária investigação adicional.<sup>65,87,98</sup>

O exame histológico transoperatório por congelação poderá determinar a cirurgia a um só tempo; todavia, a conversão de LNS negativo para positivo, no exame definitivo com a coloração por H&E, exigirá uma segunda cirurgia. Para van Diest<sup>99</sup> e colaborado-



res, a sensibilidade da congelação é de 91% e a especificidade é de 100%, porém há a possibilidade de perda de micrometástase na congelação ou erro de amostragem, motivo pelo qual o método não é aceito por todos.<sup>44,99,100</sup>

Outra possibilidade, com futuro imediato, para aumentar a sensibilidade é utilizar a imuno-histoquímica (IHQ) com coloração rápida para citoqueratina com dois anticorpos monoclonais (AE1-AE3). O LNS estudado por IHQ aumenta o número de LNS positivos, ocasionando uma conversão de LNS- para LNS+ em 7 a 41%<sup>17,23,41,94,100-106</sup> A maioria das conversões ocorre pela presença de micrometástase, e estuda-se qual a sua importância clínica e qual o manejo dessas pacientes<sup>8,17,25,44,99,107</sup> Entretanto, crescem as evidências de que as pacientes com micrometástase no LNS têm pior prognóstico do que as com LNS negativo.<sup>9,16,19,20,25, 90,94,101,102,108,109</sup> Provavelmente, essas pacientes beneficiem-se de uma quimioterapia adjuvante, porque seriam as pacientes nodo-negativas de risco e cujo diagnóstico é realizado apenas pela IHQ.<sup>9,84,101,102,110,111</sup>

Pela importância que a micrometástase parece ter, os investigadores estão empenhando-se com técnicas de biologia molecular mais sensíveis, como a reação em cadeia da polimerase (PCR).<sup>17,28,29,43,44,67,90,99,101,102,107,108</sup>

Os casos de LNS+, nas diversas séries (Tabela 3), têm variado muito e dependem da seleção das pacientes. Nota-se que se apresentam com comprometimento apenas do sentinela em uma porcentagem importante, com relatos de 37 até 86%.<sup>10,21,31,36,69,70,74,83,95,96</sup>

Para Chu,<sup>9,94</sup> o estudo clínico e histopatológico do LNS permite verificar que duas variáveis têm verossimilhança na presença de metástase nos demais LN que são o tamanho da metástase do LNS e o do tumor primário. Por outro lado, é muito baixo o envolvimento dos LN quando o LNS apresenta micrometástase.<sup>9,51,56,112</sup> O seu significado está a exigir estudos adicionais para definir o seu valor clínico.<sup>7,9,16,103,112</sup>

Na Tabela 3, estão relacionados alguns resultados da pesquisa do LNS com os percentuais falsamente negativos e a conversão de LNS- para LNS+, com a utilização da IHQ, para citoqueratina, com anticorpos monoclonais. Alguns valores preditivos são apresentados na Tabela 4.

## **JUSTIFICATIVA**

A informação sobre a presença de envolvimento metastático em linfonodos da axila homolateral tem importância prognóstica e é crucial no estabelecimento de uma estratégia terapêutica adequada para pacientes com câncer de mama. Entretanto, a exploração cirúrgica da axila e a remoção dos linfonodos axilares para subsequente avaliação anatomopatológica é um procedimento agressivo e, às vezes, associado a complicações agudas e crônicas. Essas complicações podem afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Nos últimos anos, uma nova técnica menos agressiva e não-mutilante de avaliação dos linfonodos axilares foi introduzida experimentalmente em vários países. Baseando-se na observação de que a disseminação linfática regional costuma ocorrer por contigüidade, essa técnica consiste na identificação do primeiro linfonodo da cadeia regional, para o qual a região em estudo faz a sua drenagem.

Somente o exame histopatológico é que irá definir se o método é válido, porque é necessário confirmar que o LNS prediz a histologia dos demais linfonodos da axila, definindo o status axilar. O nosso estudo pretende estabelecer uma estratégia de pesquisa e avaliar se nossos resultados estão de acordo com os achados internacionais.

## **OBJETIVO GERAL**

Estudar a viabilidade de aplicação da técnica de pesquisa do linfonodo sentinela e a sua contribuição em relação ao esvaziamento axilar clássico em mulheres com câncer de mama em estádios iniciais.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Avaliar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a probabilidade pós-teste negativo do linfonodo sentinela no diagnóstico de câncer de mama em relação à investigação de toda a axila.

2. Descrever o acréscimo na taxa de positividade para os exames realizados por imuno-histoquímica além da identificada pela hematoxilina-eosina.
3. Investigar nas pacientes com câncer de mama a contribuição de fatores como idade, tamanho do tumor, imuno-histoquímica e receptores hormonais estrogênicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haagensen CD. In: Diseases of the Breast. Haagensen. Third edition, 1986, W.B. Saunders Company; p. 635-70 e p. 864-953.
2. Uriburu JV. Cirurgia do câncer de mama. In: Terapêutica em Mastologia. J.A. Pinotti. 1ª. ed. 1983, Ed. Manole Ltda, p.7-33.
3. Spitalier JM. Tratamento Conservador do Câncer de Mama. 20 anos de Experiência do Instituto do Câncer de Marselha. In: Terapêutica em Mastologia. J.A. Pinotti. 1ª. ed. 1983, Ed. Manole Ltda, p.43-52.
4. Recht A, & Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. Cancer 1995; 76:1491-510.
5. Uren RF, Howman-Giles RB, & Thompson JF. Regarding sentinel lymph node localization in early breast cancer. J Nucl Med 1999; 40: 1403-406.
6. Axelsson CK, Mouridsen HT, & Zedeler K.. Axillary dissection of level I and II lymph nodes and breast cancer. A review. Cancer 1995; 76:1491-510.
7. Beechey-Newman N. Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer? Cancer Treat. Reviews 1998; 24:185-203.
8. Clayton F, & Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinoma. Cancer 1993; 71:1780-90.
9. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? Ann Surg 1999; 229:536-41.
10. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, & Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220:391-401.
11. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, et al. Detection and significance of occult metastases in node- negative breast cancer . Br J Surg. 1993; 80:459-63.
12. Jatoi I, Hilsenbeck SG, Clark GM, & Osborne, CK. Significance of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17:2334-40.
13. Koller M, Barsuk D, Zippel D, et al. Sentinel lymph node involvement – a predictor for axillary node status with breast cancer – has the time come? Eur J Surg Oncol 1998; 24:166-68.
14. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. N Engl J Med 1998; 339:941-46.
15. Leong SPL. The role of sentinel lymph nodes in human solid cancer. In: Cancer – Principles & Practice of Oncology – Updates, 1998; 5th. Ed. Lippincott-Raven Publishers; vol.12:1-12.

16. McGuckin M, Cummings M, Walsh M, et al. Occult axillary node metastasis in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996; 73:88-95.
17. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM. & Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992; 66:523-27.
18. Leong SPL, Steinmetz I, Habib FA et al. Optimal selective SLN dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg* 1997;132: 666-73.
19. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW et al. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumour size. *Ann Surg* 1981;194:585-91.
20. Rosen PP, Groshen S, Saigo P, Kinne DW & Hellman S. A long-term follow-up study of survival in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma. *J. Clin.Oncol.* 1989; 7:355-66.
21. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-67.
22. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 368-73.
23. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, & O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88:1099-107.
24. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients; efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Col Surg* 1999;1186: 597-603.
25. Turner RR, Ollila DW, Stern S, & Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 263-67.
26. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995;180: 700-4.
27. Mustafa IA, & Bland KI. Indications for axillary dissection in T1 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:4-8.
28. Noguchi M, Tsugawa K., Bando E, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastasis – review. *Breast Cancer Res Treat* 1998;53:97-104.
29. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, & Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:15-20.
30. Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-51; discussion 651-3.
31. Guenter JM, Krishnamoorthy M. & Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997;3:336-40.
32. Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
33. Morton D, Wen D-R, & Cochran A. Management of early-stage melanoma by intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: a alternative to routine elective lymphadenectomy or "watch and wait". *Surg Oncol Clin North Am* 1992;1:247-59.
34. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127: 392-99.

35. Axelsson CK, Lüntoft E. & Bak M. Sentinel node-malignant melanoma and primary breast cancer. The significance of sentinel node in the treatment of malignant melanoma and primary breast cancer. *Ugeskr Laeger* 1999;161:2343-47.
36. Albertini JJ, Cruse WC, Rapaport D, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves SLN identification in melanoma. *Ann Surg* 1996; 223: 217-24.
37. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL. et al. Minimal-access surgery for staging of melanoma. *Arch. Surg.* 1995;130: 654-58.
38. Ross M, Reintgen D, & Balch C. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol* 1993; 9:219-23.
39. Thompson J, MacCarthy W & Robinson E. SLN biopsy in 102 patients with clinical stage I melanoma undergoing elective lymph node dissection. Presented at the 47th Cancer Symposium Society of Surgical Oncology, Houston, Texas, 1994. In: PPO updates 1998;12; p.5-11.
40. Krag DN, Weaver DL., Alex JC, & Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1999; 2:335-340.
41. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL & Giuliano AE. Histopathologic validations of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg.* 1997; 226: 271-78.
42. Ollila DW, Brennan MB & Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999;32:349-64.
43. Cox CE, Bass SS, Ku NN. et al. Sentinel lymphadenectomy: a safe answer to less axillary surgery? *Recent Results Cancer Res* 1998;152:170-9.
44. Ku NN. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8: 469-79.
45. Nieweg OE., Jansen L, Valdés-Olmos RA et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26:suppl, S11-6.
46. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.
47. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:427-30.
48. Meijer S, Pijpers R, Borgstein PJ, Bleibrodt RP, & van Diest PJ. The sentinel node procedure: standard intervention for surgical treatment of breast cancer. *Ned. Tijdschr Geneesk* 1998;142:2235-37.
49. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M. et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998;42:49-53.
50. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;74:69-74.
51. Chu KU. & Giuliano AE. Potential and pitfalls of sentinel node detection in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:237-49.
52. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996;276:1818-22.

53. Brondi, LAG. Tese: Importância da Linfadectomia Axilar no Tratamento do Câncer da Mama. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 1990. Centro de Ciências Médicas e Biológicas – Faculdade de Medicina de Sorocaba.
54. Galeb Jr. NA. Dissertação: Estudo das técnicas para pesquisa do linfonodo sentinela em carcinoma de mama. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 1999; p. 29, 69-70.
55. Veronesi U, Rilke F, Luini A, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987;59:682-87.
56. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, et al. Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229: 528-35.
57. Nos C, Bourgeois D, Freneaux P, et al. Identification of sentinel lymph node in breast cancer: experience from the Institut Curie. *Bull Cancer* 1999; 86:580-84.
58. Berclaz G, Crazzolara AO, Altermatt HJ, et al. Sentinel lymphadenectomy: an alternative to axillary lymphadenectomy in breast carcinoma. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 28:1730-36.
59. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL. & Maynard SL. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999; 65: 699-703; discussion 704-5.
60. Carcoforo P, Feggi L, Sartori A, et al. Lymphatic mapping for the dissection of the sentinel node in treatment of breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:75-7.
61. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol* 1998;15:272-7.
62. Crossin JÁ, Johnson AC, Stewart PB, & Turner WW Jr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998; 64: 666-8; discussion 669.
63. Crazzolara AO, Berclaz G, Altermatt HJ, et al. Sentinel lymphadenectomy in patients with breast carcinoma: combined application of lymphoscintigraphy, gamma probe and blue dye. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1016; Abstracts:OS- 221.
64. Brenner W, Ostertag H, zum Feld U, et al. Results of gamma probe-guided pre- and intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1014; Abstracts:OS- 220.
65. Brenner W, Ostertag H, Czech N, et al. Lymph scintigraphy and pre and intraoperative probe measurements for localization of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Nuclearmedizin* 2000;39:82-7.
66. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, & Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999;65:493-8; discussion 498-9.
67. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:5229-31.
68. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-27.

69. Paganelli G, De Cicco C, & Chinol M. Sentinel node localization by lymphoscintigraphy: a reliable technique with widespread applications. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:121-9.
70. Rehman S, Sardi A, Spiegler E, et al. Sentinel lymph node mapping for staging breast cancer: preliminary results of a prospective study. *Md Med J* 1999; 48:105-10.
71. Reintgen D. What is the role and impact of the sentinel node sampling technique in breast cancer staging ? *Cancer Control : JMCC* 1997;4 (3sup):5-8.
72. Giuliano AE. Mapping a pathway for axillary staging. A personal perspective on the current status of sentinel lymph node dissection for breast cancer. *Arch Surg* 1999;134:195-199.
73. Krasnow AZ & Hellman RS. Lymphoscintigraphy revisited:1999. In: *Nuclear Medicine Annual 1999*; Ed. By Freeman,LM., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.17-55
74. Liberman L, Cody HS 3rd, Hill AD, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211:835-44.
75. McIntosh AS & Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85:1347-56.
76. Alex J & Krag D. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg.Oncol.* 1993; 2:137-44.
77. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Lymph node visualization and sentinel node identification: how conclusive is mammary lymphoscintigraphy? *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1006; Abstracts: OS-184.
78. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun* 1999; 20:919- 24.
79. Eshima D, Fauconnier T, Eshima L, & Thornback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy : including dosimetry and radiation considerations. *Sem Nucl Med* 2000; 30: 25-32.
80. Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Sem Nucl Med* 2000;30: 56-64.
81. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38: 366-68.
82. Yang K-TA, Jong S-B, Wu CC, Chen JY, & Yang LH. Quality control of 99m-Tc-labeled dextran for lymphoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1989;15:171-73.
83. Borgestein PJ, Meijer S, Pijpers R, et al. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1991; 349:1668-69.
84. Keshtgar M, & Peter J Ell. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Lancet* 1998; 352: 1471-72; discussion:1472-73.
85. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999; 1:25-34;discussion 35-6, 39, 43.
86. Ege, GN. Lymphoscintigraphy techniques and applications in the management of breast carcinoma. *Sem Nucl Med* 1983;13:26-34.
87. Fraile M, Rull M, Julian JF, et al. Selective biopsy of the sentinel ganglion in patients with breast cancer. Initial results. *Med Clin (Barc)* 1999;113:52-3.

88. Gulec AS, Moffat FL, Carroll RG, et al. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1388-93.
89. Querci della Rovere G. & Bird PA. Sentinel-lymph node biopsy in breast cancer. *Lancet* 1998;352:421-22.
90. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, et al. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J Aust* 1999;171:461-5
91. Schumacher T, Brink I, Nitzsche E, & Moser E. Sentinel node scintigraphy in breast cancer: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1016; Abstracts (OS- 222).
92. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, & Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
93. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:315-21.
94. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85:1098-1103.
95. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1720-26.
96. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, & Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
97. Feldman SM, Krag DN, McNally RK., et al. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999; 188:248-54.
98. Eary JF, Mankoff DA, Dunnwald LK., et al. Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. *Radiology* 1999; 213:526-9.
99. Van Diest PJ, Torrenga H, Borgestein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-18.
100. Kelley SW, Komorowski RA, & Dayer AM. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:533-35.
101. Benson, JR. & Querci della Rovere, G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999; 354:1998-99, discussion:1999.
102. Schreiber RH, Pendas S, KU NN, et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 95-101.
103. Nasser, IA.; Lee, AKC.; Bosari, S et al. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 950-57.
104. Kowolik J, Kuhn W, Nahrig J, et al. Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes of the breast applying monoclonal antibodies AE1/AE3 to pancytokeratins. *Oncol Rep* 2000;7: 745-9.
105. Morgan A, Howisey RL, Aldape HC, et al. Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol* 1999; 72:24-30; discussion 30-1.



106. Schlag PM, & Bembenek A. Specification of potential indications and contraindications of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res.*, 157:228-36, 2000.
107. Veronesi U, Zurrada S, & Galimberti V. Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 93-95.
108. Kataoka A, Mori M, Sadanaga N, et al. RT-PCR detection of breast cancer cells in sentinel lymph nodes. *Int. J Oncol* 2000;16:1147-52.
109. Bettelheim, R.; Price,KN.; Gelber,RD. et al. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet*, 335:1565- 68, 1990.
110. Goldhirsch A, Glick JH, & Galber RD. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1601-08.
111. McIntosh AS, Going JJ, Soukop M, et al. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:570.
112. Clare SE, Sener SF, Wilkens et al. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:447-51.
113. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, et al. Sentinel Lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998;176: 532-7.

### **Observações**

1. Seguimos as normas do "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (*Ann Intern Med* 1997;126:36-47).
2. Manteremos a mesma orientação tanto para o "artigo-tese", em língua inglesa, quanto para a sua reprodução traduzida para o português.

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

O ARTIGO, A SEGUIR, É PARTE INTEGRANTE DA TESE SOBRE O  
ESTUDO DO LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES  
COM CÂNCER INICIAL DA MAMA

**Tese de Doutorado**

**NILTON LEITE XAVIER**

**Professor-Orientador:**  
GILBERTO SCHWARTSMANN

**Professora Co-Orientadora:**  
SANDRA FUCHS

**SENTINEL LYMPH NODE IDENTIFICATION AND SAMPLING IN WOMEN  
WITH EARLY BREAST CANCER USING TECHNETIUM-<sup>99m</sup>-LABELED  
DEXTRAN 500 AND PATENT BLUE V DYE**

Nilton Leite Xavier; Beatriz Amaral; Carlos Thadeu S. Cerski; Sandra Costa Fuchs;  
Bernardo L.Spiro; Osmar L.M.Oliveira; Carlos H. Menke; Jorge V. Biazús; José A.  
Cavalheiro & Gilberto Schwartzmann

**Breast Clinic  
Department of Gynecology & Obstetrics  
Academic Hospital  
Federal University of Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS, Brazil**

**Running title: Sentinel lymph node, lymph node dissection, breast cancer**

To whom corresponde should be addressed:  
Prof. Nilton Leite Xavier,  
Department of Gynecology and Obstetrics,  
Hospital de Clinicas de Porto Alegre,  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 -CP.1247  
90035-003 Porto Alegre, RS - Brasil

**ABSTRACT**

The status of the homolateral axillary lymph nodes is still the most important prognostic factor in early stage breast cancer. The information obtained from the pathological examination of the lymph nodes guides is of critical importance in the decision process regarding the use of postoperative adjuvant therapy. However, lymph node axillary dissection can be followed by significant locoregional morbidity. The sentinel lymph node (SLN) technique was developed as a means to avoid the full exploration of the axilla and consists in the identification of the first lymph node in the lymphatic drainage system of the breast tumor in the homolateral axilla. It has been demonstrated that the status of the SLN is highly predictive for the presence or absence of tumor involvement in the remaining of the lymph nodes in the axilla. In this study the authors evaluated the SLN technique using both technetium-labeled dextran 500 (Tc-99m dextran 500) and patent blue V dye in relation to the classical lymph node resection a series of 56 women with early breast cancer who attended the Breast Unit of the Academic Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. To our knowledge this is the first report in the literature of the utilisation of Tc-99 dextran 500 for the SLN technique. As there are no similar commercially available dedicated radiopharmaceuticals labeled for use in lymphoscintigraphy studies, we report on an effective method to mark dextran 500 with Tc-99m that proved to be simple, inexpensive and yielding similar results of SLN identification in comparison to the literature. The median age of the patients was 57 years (range 32-82); Seventeen patients were age 50 years or less, and 39 patients were older than 50 years. The median tumor size was 2.0 cm (range, 0.8-7.0). The mapping of the SLN was possible in all cases (100%) during the transoperative period using a hand-guided gamma probe and a blue dye. A median of 2.0 (range, 1-5) SLN were excised per patient. The median of axillary lymph nodes excised per patient was 21 (range, 10-36). The calculated sensitivity and specificity of the method were 95.6% and 100%, respectively. The negative predictive value and overall accuracy were 97% and 98.2%, respectively. In conclusion, the SLN technique was feasible and produced similar positive results as previously reported in the literature.

## INTRODUCTION

The information about the presence of metastatic involvement in the homolateral axillary lymph nodes is of prognostic importance and critical in the decision process regarding postoperative adjuvant therapy in women with early stage breast cancer.<sup>1,2,3,4</sup> Today, adjuvant cytotoxic therapy is routinely recommended for stage II premenopausal women, as this approach is associated with a significant reduction in the probability of tumor recurrence and mortality.<sup>3,4,5,6</sup> For this reason, an enormous attention is now being given to the study of less mutilating forms of evaluating the status of axillary lymph nodes.<sup>6-10</sup>

Traditionally, radical axillary lymph node dissection was the standard form of evaluating the presence or absence of loco-regional metastatic involvement, being included in both radical and breast-conservation surgical techniques for patients with early breast cancer.<sup>9,10</sup> More recent data, however, indicates that less aggressive surgical approaches may lead to adequate axillary staging and regional disease control.<sup>10-13</sup>

So far, non-surgical techniques have failed to provide the quality of information provided by histopathological examination of the lymph nodes following surgical excision.<sup>5,11-13</sup> Indeed, the use of axillary node dissection is still the best available form of evaluating the presence of tumor involvement in the axilla.<sup>4,7,14</sup>

Data produced in patients with malignant melanoma, however, provided the initial stimulus for exploiting less aggressive lymph node sampling techniques.<sup>15</sup> Morton and cols. have reported on the accuracy of intraoperative lymphatic mapping as a guide to the selective sampling of the so-called "sentinel lymph", which would represent the first lymph node stage of tumor seeding in patients with loco-regional disease.<sup>16</sup> Using the above mentioned approach, a false-negative rate of less than 1% in a series of about 500 patients was reported. This observation was confirmed by other investigators in the same disease<sup>17-20</sup> and is being evaluated in other diseases.<sup>21</sup> Therefore, a negative sentinel lymph node (SLN) biopsy would spare patients of a radical dissection with a very modest false-negative risk, which means avoiding surgery and its potential complications in the vast majority of patients.<sup>20,21</sup>

Obviously, these observations in patients with malignant melanoma were rapidly transferred to other areas of cancer therapy, including early stage breast cancer. Currently, several studies have been described in which the role of SLN localisation and dissection are being applied as a means to avoid aggressive axillary dissection.<sup>21-24</sup> Preliminary results appear to confirm the melanoma experience, with comparable levels of false-negative results.<sup>24-26</sup> In this paper, we report on our experience in using the SLN technique in a series of women with early breast cancer who attended the Breast Unit at the Academic Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil. In contrast to previous reports in the literature, we have evaluated the SLN technique utilising, we believe for the first time, a technetium-labelled dextran 500 radiocolloid with a standard hand-guided gamma probe, in combination with the patent blue V dye<sup>27-28</sup>.

## **METHODS**

### **a) Patients**

Patients were prospectively enrolled between April 1999 and August 2000, after signing an informed consent. The inclusion criteria were patients with breast cancer and no clinical evidence of axillary involvement. The diagnosis of breast cancer was based on clinical and/or mammographic abnormalities, followed by a confirmatory citopathological examination and/or a positive core biopsy for malignancy. Both mastectomy and breast conservation patients were equally eligible, and a minimum sample of 10 axillary lymph nodes was required. Women with multiple primary invasive breast cancer, prior chemotherapy, pregnancy or evidence of distant metastasis were excluded.

### **b) Identification of the lymphatic drainage basin**

In order to simulate all steps of the SLN technique, the author performed a pilot trial in four patient. These results were not included in this analysis. Thereafter, patients were accrued for the study sequentially. The study procedure consisted of an attempt to identify the SLN, which was then followed by the planned surgery. The surgical procedure was

either a modified radical mastectomy or a breast conservative surgery, followed by a classical axillary lymphadenectomy.

Three to seventeen hours before surgery, 1 mCi (1 mCi = 37 MBq) of technetium-labeled dextran (Dextran 500 –  $^{99m}\text{Tc}$ ) was injected in divided aliquots in the parenchyma around the primary tumour and subcutaneous of the breast for a total injected volume of 2.0 ml. Thereafter, lymphoscintigraphy imaging at 1.5-2.0 hours were obtained in 52 patients using a gamma camera with high-resolution collimator with a rectangular detector with 48 photomultipliers, 9.0 mm crystal thickness and an energy variation of 55-400 KeV (GE, Model Millennium; MPR System; Anger Camera). The draining lymph nodes were identified by anterior-posterior and lateral static radiographic images. In another six patients the procedure was performed only using 2.5% blue patent V sodium in the moment of the surgery.

### **c) Operative technique**

Initially, the surgeon identifies the perimeter of the radioactive-tracer diffusion zone around the injection site, with the use of a gamma probe. Then, the radioactivity of the breast and surrounding tissue is tested. A "hot spot" is defined as an area of radioactivity separated from the injection site, with a minimum counts of 25 counts per 10 seconds<sup>2</sup>. Thereafter, the overlying skin is marked with indelible ink.

The intraoperative mapping of the regional lymphatic drainage system is performed under general anesthesia. Two ml of patent blue-V dye is injected locally into the four quadrants of the surrounding tissue of the tumour area in divided aliquots, with a 30x7 mm gauge needle, as well as intradermally. The breast is massaged for 3-5 minutes and an appropriate transverse axillary incision is made guided by the prior identification of the "hot spot".

The incision is carried out through the subcutaneous fat and the superficial fascia. The gamma probe covered with a sterile plastic sheath is then placed in the surgical wound directly towards the previously identified "hot spot". The dissection is then performed in the appropriate lymph node area. The blue-green area corresponding to

the dye-stained lymphatics is identified in the area of high radioisotope activity, guiding the removal of the SLN.

The gamma probe is applied in the area to make sure that no residual elevated radioactivity is left behind. Further exploration is carried out in the case of residual radioactivity and/or remaining blue lymph nodes. Usually, 1-3 blue-green-stained SLN are identified in the axilla. The SLN was considered as positively identified when it was blue-green and/or it showed in vivo radioactivity counts at least twice the background; or when the ex-vivo counts are at least three times the background counts of normal lymph nodes or fat.<sup>3,9</sup>

In our patient population, the SLN removal was guided by both procedures, i.e, the gamma probe and the appearance of blue dye in the lymph nodes. After excision, the SLN is bisected and sent to frozen-section examination, the classical axillary lymph node dissection is performed and both the SLN and the axillary content are sent to histopathology evaluation.<sup>4,24-27</sup>

#### **d) Histopathological examination**

A positive SLN was defined as the presence of micrometastasis ( $\leq 2$  mm) or macrometastasis ( $> 2$  mm) using the standard hematoxylin and eosin staining. The non-frozen portion of the SLN was also processed for routine hematoxylin and eosin staining and blindly revised by the pathologist. The removed tissue was then examined using standard pathologic techniques and the classical prognostic factors assessed, such as tumor diameter, hormone receptors, and used for the statistical analysis.

#### **e) Statistical analysis**

The performance of the SLN mapping was calculated by using the frequency of success or failure in the procedure. The accuracy of the lymphatic mapping was examined by comparing the histopathology of SLN with that of the lymph node axillary content. Statistical inference on the probability of nodal involvement was based on the binomial distribution applied to untied pairs of observations ,i.e., when only axillary lymph nodes



were involved. Under the null hypothesis that nodal metastases may occur in SLN and non-SLN equally, the probability of an untied pair favoring involvement of either nodal group is the same. The test of null hypothesis then constitutes the probability of obtaining results as extreme as, or more extreme than those observed. For that purpose, the MacNemar test was chosen.

Sensitivity and other proportions were calculated by the number of patients in whom histologic characteristics of the SLN reflected the histologic characteristics of the rest of the lymph nodes axillares. The unit of analysis was the number of patients, and not the number of lymph nodes removed. Confidence intervals for the sensitivity and other binomials proportions of predictive values were based on Fisher's exact test.

Binomial analysis was used to assess the relationship between the study variables, meaning age equal or below 50 years or above 50 years, tumor diameter equal or lower than 2.0 cm versus more than 2.0 cm, number and proportion of cases with or without positive lymph nodes or hormone receptors. Negative or positive lymphoscintigraphy and transoperative SLN identification using the gamma probe and/or dye, and negative or positive histopathological tumor identification by hematoxylin-eosin (HE) staining.

## **RESULTS**

A total of 58 women, 56 with invasive breast cancer were included in this study and all had intact tumours at the time of lymphatic mapping. Two patients were excluded from analysis because they represented protocol violations. One patient could not be evaluated due to problems with the technique, while the other was shown to have two separate primary tumors during operation. Therefore, 56 patients were considered for the analysis. These results are summarized in Tables 1 and 2. The median age of these patients was 57 (range, 32-82). Seventeen patients were age 50 years or less, while 39 were older than 50 years. The median tumour size was 2.3 cm (range, 0.8-7.0).

Lymph nodes were seen on lymphoscintigraphy in 28 out of 48 patients (58.3%). In 19 cases only 1 node was seen, while 2 nodes were seen in 8 cases and 3 nodes in 1 patient. Probe-radiolocalization was performed in 50 patients and the SLN were

successfully localized in 42 of them (84%). The success in the detection of the SLN in the transoperative period was 100% by radioisotope plus dye in 50 cases. The dye was used alone in 6 patients and the SLN was identified in all cases. The mapping of the SLN was possible in all patients in operative room (100%) and identified the axillary nodal status in 55 of 56 patients (98,2%).

A median of 2.0 (range, 1-5) SLN were excised per patient. Total median number of axillary lymph nodes excised per patient was 21 (range, 10-36). In one case no tumour was identified in the SLN, but metastases were later on confirmed in another lymph node, leading to a 1.8% false-negative. The results of histopathological studies are summarized in Table 3. Evidence of metastatic breast cancer in the SLN by HE staining was found in 22 out of the total sample of 56 cases (39.3%). In 18 patients (82%) tumour was confirmed only in the SLN. Only one false-negative SLN was documented. However, metastatic deposits were later on documented by immunohistochemistry studies in 7 of the negative cases.

In our series, the calculated sensitivity for the procedure was 95.6%, The specificity of the technique reached 100%, while the negative predictive value was 97% and the overall accuracy was 98.2%. The sensitivity, specificity and other proportions of the SLN technique to predict the metastatic content of the axillary lymph nodes (outcome) had a P-value of <0.001. The McNemar test showed a  $P < 0.001$  and a  $K=0.17$ , refusing the null hypothesis, because the possibility of non-SLN having metastasis was very rare (1 case). The negative post-test probability was calculated and was 0.029. The results of the bivariate analysis for various predictors for SLN positivity such as age, tumour size, surgery, immunohistochemistry and estrogen receptors status are shown in Tables 4 and 5.

## **DISCUSSION**

The main prognostic factor for the occurrence of systemic metastasis in early stage breast cancer is the presence of tumor cells in the homolateral axillary lymph nodes. In half of these patients, however, the routine exploration of the axillary lymph nodes will

not reveal metastatic involvement. Therefore, this surgical procedure is of no therapeutic value for these patients, and may be associated with acute and/or chronic morbidity.

Axelsson and cols. studied the relationship between the number of nodes removed during surgery and the incidence of negative lymph nodes, concluding that at least 10 nodes should be examined for accurate staging.<sup>4,7,29,30</sup> That rule was applied as an exclusion criteria in our study.

The detection of axillary involvement by physical examination is inaccurate, specially in tumors smaller than 1,0 cm, which have a risk of metastases that may approach 3% to 37%.<sup>4,29-31</sup> Patients with in situ ductal carcinomas have a low but not neglectable incidence of metastatic disease to the axillary lymph nodes and may benefit from more selective forms of lymphadenectomy, avoiding the unnecessary complications of a complete axillary dissection.<sup>1,24,26,31-33</sup>

The SLN resection is a new technique which allows accurate staging of breast cancer without performing a total axillary (LND) dissection.<sup>1,2,3,4</sup> It is emerging as a highly sensitive technique for the identification of axillary metastasis from carcinoma. Studies have shown that node sentinel can be identified in more than 90% of cases of breast cancer with an accuracy of over 95% in predicting the axillary status.<sup>3,14,21,26,34-36</sup>

Cabanas, as far back as 1977, called sentinel nodes that the lymph nodes that first receive drainage from a tumour, and could be removed by limited surgery and examined to determine whether more extensive lymphadenectomy had to be performed.<sup>8</sup> Morton et al, in 1992, used a blue dye to identify the lymphatic duct.<sup>16</sup> More recently, radioactive tracers have been also used to identify the route of lymphatic drainage from a primary tumour to the first node, the SLN.<sup>2,11,16</sup>

The use of the SLN surgery is particularly applicable to malignancies that spreads primarily through the lymphatic system, such as in the case of cutaneous malignant melanoma and gastrointestinal malignancies. Cancer of the breast is also an obvious target for the study of the SLN technique. This concept has been pioneered in patients with malignant melanoma using radiolabeled tracers and vital dyes.<sup>3,17-21</sup> In these studies,

the technique of selective SLN identification has been well described and was shown to be have a high sensitivity and specificity<sup>9-16</sup>.

Due to their common embryological origin, the parenchyma of the breast shares its lymphatic drainage with the area of its overlying skin. The technique for selective SLN dissection is based on the observation that when a blue dye is inject around the primary tumour, it will initially drain into the SLN. In mammary carcinoma, the skin over the tumour is used for injection of the marker blue dye. It is very important that enough amounts of the dye are injected in the parenchyma surrounding the tumor. The same would not be necessary for the dermis and subdermis, which are usually rich in lymphatics.<sup>9,12,21,22</sup>

The SLN biopsy technique using the blue dye only can be technically difficult and relatively extensive. Using the combination of the blue dye and radioisotope mapping, the identification and removal of the SLN can be performed with minimal extent of dissection.<sup>9,20,28</sup> Therefore, the combination of the dye with a hand-guided gamma-probe may be complementary.<sup>1,3,14-23,33-37</sup>

Alex and Krag<sup>22</sup> using animal models and a small pilot series of patients, demonstrated that intradermal injection of technetium 99mTc sulfur colloid (99mTc) followed the same lymphatic pathways and was able to identify the same lymph nodes as the blue dye, because these radiolabeled lymph nodes could be easily detected using hand-held gamma probe.<sup>7, 9,21,25-27</sup> Karayalcin and cols. reported on the use of Tc-99m-dextran as a promising agent because of the simplicity of the labeling procedure, stability, easy availability and very low cost<sup>38,39</sup>.

Our results with Tc-99m-dextran 500 give support the above mentioned observations. As far as we know, for the first time in the literature, we evaluated the feasibility of the SLN technique in patients with early breast cancer using both Tc-99m-dextran 500 and patent blue V dye, confirming previous observations from the literature regarding its excelent predictive value. The first end-point of the study was to study our ability to identify the metastatic route of tumor with a radioactive tracer and/ or blue dye (Table 2). Thereafter, we wanted to define whether the SLN technique was in our hands in fact predictive for

the content of the axillary nodes, i.e, whether a negative SLN would reliably forecast the absence of tumor involvement in the homolateral axilla.<sup>1,24,33,34,36,37,40,41</sup>

We were able to show that the sentinel lymphatic mapping performed in the preoperative period using lymphoscintigraphy was positive in 58% of cases, while the probe-radiolocalization was successful in 84% of cases. Considering the transoperative detection, the SLN was identified in 100% of cases when a hand-held gamma probe was applied during operation in association with the local injection of the blue dye. In 6 cases, only the blue dye was applied for technical reasons and all cases were successful. Therefore, the SLN technique was feasible in our hands and with a yield similar to previous reports published in the literature (Tables 3, 4 and 5).

Our results confirmed also the high sensitivity (96%) and especificity (100%) of the method. The calculated predictive negative value was 97%, for an overall accuracy in 56 women in whom SLN status was compared with axillary node status of 98.2%. These results and from other authors are summarized in Tables 6, 7 and 8.

It has been shown that the incidence of metastasis is also influenced by the tumor diameter in the SLN specimen.<sup>4</sup> In one study, it was 20.2% for tumours up to 2.0 cm diameter; 48.9% for tumours of 2.0-5.0 cm and 66.7% for tumours over 5.0 cm.<sup>25</sup> In our series, for patients with no clinical evidence of axillary involvement, it was 31% in 32 cases of tumour diameter up to 2.0 cm and 50% in 24 cases of tumour above 2.0 cm of diameter (Table 5).

Chu,<sup>40</sup> et al. suggested that two variables correlate with the risk of non-SLN metastasis, the size of the SLN and of the primary tumour. In addition, patients with micrometastases only in the SLN showed less risk of non-SLN involvement.<sup>41</sup>

Therefore, the main impact of the SLN procedure will be to reduce the number of patients with no axillary involvement to undergo a full axillary lymph node dissection. For patients with tumour-positive SLN, therapeutic strategies may have still to be redefined, especially if only micrometastases are present.<sup>42-50</sup> At present, for detection of metastasis in the lymph nodes relies on conventional HE staining. Cytokeratin immunohistochemical staining (IHC) is certainly more sensitive and would likely increase the diagnosis of

micrometastasis (see table 5). However, it is more expensive, making its use less practical in the routine evaluation of non-SLN. Efforts are already underway to improve further the accuracy of immunohistochemistry and particularly to incorporate the use of reverse transcriptase-polymerase chain reaction (PCR) analysis as an aid to the detection of micrometastasis.<sup>26,41,45,49</sup>

Considering that standard surgical treatment of the axilla in this situation is unnecessary in about half of the patients and it is associated with significant morbidity, including postoperative lymphedema of the involved extremity, neuropathy of the arm, seroma formation, formation of a painful neuroma and local wound problems, the use of the SLN technique should be considered strongly in women with clinically negative axillary involvement in early breast cancer.

The SLN technique appears accurate enough to obviate the need for indiscriminate axillary lymphadenectomy, as its predictive value for metastatic disease is over 95%. Several authors have suggested that patients without clinical involvement of the axilla should undergo SLN biopsy routinely, and may be spared complete axillary dissection when the sentinel node is shown to be free of disease.<sup>1,2,7,26,28,37,48-55</sup> The SLN biopsy approach was formally implemented during recent years outside clinical trials in various institutions and several patients have already been spared from a classical axillary dissection because of a negative SLN procedure.<sup>25,26,54,55</sup>

## REFERENCES

1. Noguchi M, Tsugawa K, Bando E, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastasis – review. *Breast Cancer Res Treat* 1998;53:97-104.
2. Berclaz G, Crazzolara AO, Altermatt HJ, et al. Sentinel lymphadenectomy: an alternative to axillary lymphadenectomy in breast carcinoma. *Schweiz Med. Wochenschr* 1998;128:1730-36.
3. Leong SPL. The role of sentinel lymph nodes in human solid cancer. In: *Cancer – Principles & Practice of Oncology – Updates*, 1998; 5th. Ed. Lippincott-Raven Publishers, vol.12:1-12.
4. Recht A & Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-510.

5. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-46.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, & Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
7. Beechey-Newman N. Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer? In: *Cancer Treatment Reviews*, 1998; W.B.Saunders Company Ltd; 24:185-203.
8. Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1997; 39:456-66.
9. Crossin,JA.; Johnson,AC.; Stewart.PB & Turner, WWJr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel node in breast cancer. *Am Surg* 1998;64:666-8; discussion:669.
10. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, & Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the SLN in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-34.
11. De Cicco C, Chinol M, & Paganelli G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg. Oncol* 1998; 15: 268-71
12. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel node in breast cancer patients. *J. Surg. Oncol* 2000;74:69-74.
13. Borgestein, PJ; Meijer,S; Pijpers,R et al. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*, 349:1668-69, 1991.
14. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, & Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
15. Leong SPL, Steinmetz I, Habib FA, et al. Optimal selective SLN dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg* 1997;132:666-73.
16. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-99.
17. Albertini JJ, Cruse WC, Rapaport D, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves SLN identification in melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-24.
18. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654-58.
19. Ross M, Reintgen D, & Balch C. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol* 1993;9:219-23.
20. Thompson,J.; MacCarthy,W. & Robinson,E. SLN biopsy in 102 patients with clinical stage I melanoma undergoing elective lymph node dissection. Presented at the 47th Cancer Symposium Society of Surgical Oncology, 1994; Houston, Texas.
21. Paganelli,G.; De Cicco,C. & Chinol,M. Sentinel node localization by lymphoscintigraphy: a reliable technique with widespread applications. *Recent Results Cancer Res* 2000;1157:121-9.
22. Alex J & Krag D. Gamma-probe-guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-44.
23. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996;276: 1818-22.
24. Cox CE, Bass SS, Ku NN, et al. Sentinel lymphadenectomy: a safe answer to less axillary surgery ? *Recent Results Cancer Res* 1998;152:170-9.

25. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-27.
26. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 368-73.
27. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1720-26.
28. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, & O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000; 88:1099-107.
29. Axelsson CK, Mouridsen HT, & Zedeler K.. Axillary dissection of level I and II lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-510.
30. Kiricuta CT & Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissection in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-501.
31. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995;180:700-4.
32. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:15-20.
33. Nos C, Bourgeois D, Freneaux P, et al. Identification of sentinel lymph node in breast cancer: experience from the Institut Curie. *Bull Cancer* 1999;86:580-84.
34. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, & Maynard SL. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999;65:699-703; discussion 704-5.
35. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:315-21.
36. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL & Giuliano AE. Histopathologic validations of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226:271-78.
37. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:5229-31.
38. Karayalcin B, Aras G, Erbay G, Ercan MT. Parasternal lymphoscintigraphy using 99Tcm-dextran. *Nucl. Med. Commun.* 1988, 9(9):657-662.
39. Dansereau RN & ILine BR. Clinical production of pharmaceutical grade Tc-99m dextran 70 for lymphoscintigraphy. *Clin. Nucl. Med.* 2000, 25(3): 179-181.
40. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
41. Turner RR, Ollila DW, Stern S & Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23:163-7.
42. Winchester DJ, Sener SWF, Winchester DP, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients; efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J. Am. Coll Surg* 1999;188:597-603.
43. Carcoforo P, Feggi L, Sartori A, et al. Lymphatic mapping for the dissection of the sentinel node in treatment of breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:75-7.



44. Nieweg OE., Jansen L, Valdés-Olmos RA, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26: suppl, S11-6.
45. Clare SE, Sener SF, Wilkens et al. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:447-51.
46. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38(3): 366- 68.
47. Benson JR, & Querci della Rovere G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:1998-99, discussion: 1999.
48. Keshtgar M, & Peter J Ell. *Lancet* 1998;352:1471-72;discussion: 1472-73.
49. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, et al. Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229: 528-35.
50. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85:1098-1103.
51. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, & Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
52. Rubio IT, Korourian S, Cowan C. et al. Sentinel Lmph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998;176: 532-7.
53. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-67.
54. Ollila DW, Brennann MB, & Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 32: 349-64, 1999.
55. Chu KU, & Giuliano AE. Potential and pitfalls of sentinel node detection in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 57:237-49.

**Table 1** – Patient characteristics and positivity in the sentinel lymph node (SLN)

	N	(%)	Cases of SLN+	(%)
Age				
50 years or less	17	30.4	9 / 17	53
more than 50 years	39	69.6	13 / 39	33
Laterality				
Right	28	50	11 / 28	39.2
Left	28	50	11 / 28	39.2
Tumour location (TL)				
TL1: outers quadrant	41	73	15 / 41	36.5
TL2: inners quadrants	15	23	7 / 15	46.6
Tumour size (TS):				
TS1 ( $\leq 2$ cm)	32	57	10 / 32	31.2
TS2 ( $> 2.0$ cm)	24	43	12 / 24	50
Type of surgery				
mastectomy	12	20	9 / 12	75
breast conservation	44	80	13 / 44	29.5

**Table 2** – Sentinel lymphatic mapping in 56 patients

	N of cases	(%)
Pre-operative technique:		
Lymphoscintigraphy – cases performed	48	100
– positive	28	58.3
Probe-radiolocalization – performed	50	100
– success	42	84.0
Detection trans-operative:		
– success: to radioisotope + dye	50	100
– success: to blue dye used only	6	100

**Table 3** – Results of SLN / axillary dissection by frozen section and HE analysis

	N of cases	(%)
Pathology of the SLN:		
frozen section analysis		
positive	17	30.4
negative	39	69.6
HE analysis		
positive:	22	39.3
• macrometastasis	18	82
• micrometastasis	4	18
negative	34	61.7
Hormonal receptor status		
estrogen positive ++	27	48.2
estrogen positive +	18	32
estrogen negative	11	19.8
Pathology of the lymph nodes:		
positive*	5	9
negative	51	91

\* HE: hematoxylin &amp; eosin; \*\* one case with LN positive and false-negative SLN (1.8%).

**Table 4** – Results of binomial proportions for SLN prediction of the axillary status

Predictives	SLN	N	IC 95%	P-value
Sensitivity	95.65%	22	20-23	< 0.001
Especificity	100.0%	33	33-33	< 0.001
NPV	97.06%	33	31-34	< 0.001
Prevalence	41.07%	23	16-30	< 0.001
Acuaracy	98.21%	55	53-56	< 0.001

SLN = sentinel lymph node; NPV = negative predictive value.

**Table 5** – Summary of bivariate analysis for sentinel lymph nodes in 56 patients

Variables	N	LNS+	RC	IC 95%	P
Age					
equal or < 50 years	17	53%	2.3	0.6-8.6	0.278*
> than 50 years	39	33%			
Tumor size					
> than 2.0 cm	24	50%	2.2	0.6-7.7	0.252*
equal or < 2.0 cm	32	31%			
Type of surgery					
Mastectomy	12	75%	7.1	1.4-50.0	< 0.011*
Conservative	44	30%			
Immunohistochemistry					
Negative *	28	3.5%	—		
Positive **					
Micrometastasis	10	50%	27	2.1-770.3	< 0.003**
Macrometastasis	18	89%	73.9	13.9-957	< 0.001**
Estrogen receptors					
positive + +	27	30%	—		
positive +	18	39%	1.5	0.4- 6.4	0.06**
negative	101	64%	4.2	0.8-24.0	

\* Pearson qui-squared test; \*\* Qui-squared for linear tendency; \* 1 case with IHC negative and SLN positive with HE; \*\* 5 micro and 2 macrometastasis with IHC (HE negative): upstaging in 12.5% with 56 patients (total); or, 20.5% with 34 cases HE negative.

**Table 6** – Mapping procedure / success rate for sentinel axillary lymph nodes

Author	Year	N of cases	Mapping method	Mapping success	SLN+ (%)	Accuracy
Turner <sup>36</sup>	1997	103	blue dye	100.0%	42	100.0%
Reynolds <sup>27</sup>	1999	225	blue dye	97.8%	27	97.3%
Miner <sup>35</sup>	1999	57	radio	98.0%	23	98.0%
Nos <sup>33</sup>	1999	122	patent blue	87.7%	33	97.1%
Jaderborg <sup>34</sup>	1999	79	radio+dye	81.0%	30	98.4%
Nwariaku <sup>37</sup>	1998	119	radio+dye	81.0%	25	98.6%
Veronesi <sup>26</sup>	1999	371	radio	98.7%	45	95.5%
Xavier*	2000	50	radio+dye	100%	39	98.2%

\* Data from the present study.

**Table 7** – Pathological results with the SLN\* technique in the literature

Author	Year	Cases	(%) SLN+	SLN falsely-	SLN* Conversion -/+
Albertini <sup>29</sup>	1996	62	67%	0%	0%
Turner <sup>41</sup>	1999	42	22%	0%	3%
Winchester <sup>40</sup>	1999	72	49%	4.2%	—
Carcoforo <sup>41</sup>	1999	24	8%	0%	—
Krag <sup>5</sup>	1998	405	25%	4.3%	—
Veronesi <sup>26</sup>	1999	371	45%	3.2%	—
Czierniecki <sup>50</sup>	1999	43	35%	0%	10%
Xavier**	2000	56	39.3%	1.8%	10,7%

\* SLN = sentinel lymph node; \*\* data from the present study; # conversion from negative into positive by immunohistochemistry.

**Table 8** – Predictive values for the localization of the axillary sentinel lymph node

Author	N of cases	Sensitivity	Specificity	NPV*	SLN falsely-
Giuliano <sup>6</sup>	114	88.0%	100%	93.5%	4.4%
Winchester <sup>40</sup>	72	92.0%	100%	91.9%	4.2%
Nos <sup>33</sup>	122	91.4%	100%	96.0%	2.9%
Jaderborg <sup>34</sup>	79	98.4%	100%	97.8%	1.6%
Veronesi <sup>26</sup>	371	93.3%	100%	94.1%	3.2%
Xavier**	56	95.6%	100%	97.0%	1.8%

\* NPV = negative predictive value; SLN = sentinel lymph node; \*\* data from present study.

**IDENTIFICAÇÃO DO “LINFONODO SENTINELA” E PROVA,  
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM  
ESTÁDIOS INICIAIS, USANDO <sup>99m</sup>TECNÉSIO LIGADO  
AO DEXTRAN 500 E AZUL PATENTE V SÓDICO**

Nilton Leite Xavier; Beatriz Amaral; Carlos Thadeu Cerski; Gilberto Schwartzmann;  
Bernardo L. Spiro; Sandra Costa Fuchs; Osmar L. M.Oliveira; Carlos H. Menke;  
Jorge V. Biazús; José A Cavalheiro.

**Serviço de Mastologia  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS, Brasil**

**Títulos: “Linfonodo sentinela”; Linfonodo dissecação; Câncer de mama**

Correspondência para:  
Prof. Nilton Leite Xavier  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Caixa Postal 1247  
90035-003 Porto Alegre, RS, Brasil.

## RESUMO

O status dos linfonodos axilares homolaterais ainda é o mais importante fator prognóstico nos estádios iniciais do câncer de mama. A informação obtida a partir do exame anatomopatológico dos linfonodos é de fundamental importância na decisão sobre a terapia adjuvante pos-óperatória. Contudo, a dissecação dos linfonodos axilares pode ocasionar significativa morbidade loco-regional. A técnica do linfonodo sentinela (LNS) foi desenvolvida para evitar a dissecação completa da axila e consiste na identificação do primeiro linfonodo da cadeia de drenagem linfática do tumor mamário na axila homolateral. Tem sido demonstrado que o status do LNS é altamente preditivo da presença ou da ausência de envolvimento tumoral nos demais linfonodos da axila. Neste estudo, os autores avaliaram a técnica do "linfonodo sentinela" usando ambos, o <sup>99m</sup>Tc-Dextran 500 (TC-99m Dextran 500) e o corante azul patente V sódico relacionando-a com a clássica linfadenectomia axilar, em uma série de 56 pacientes com câncer precoce de mama, atendidas no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. Acreditamos ser este o primeiro relato da utilização do Tc-99m dextran 500 para a técnica do LNS, que se mostrou de baixo custo, efetivo e dando resultados similares aos da literatura na identificação do LNS. A idade média foi 57 anos (limites: 32-82); dezessete pacientes tinham 50 anos ou menos e trinta e nove tinham mais de 50 anos. O tamanho médio do tumor foi 2,0 cm (limites: 0,8-7,0 cm). O mapeamento dos LNS foi possível em todos os casos (100%) durante o transoperatório, com o auxílio do detector de raios gama (gama-probe) e com o uso de azul vital. Foram excisados uma média de dois linfonodos sentinelas por paciente (limites: 1-5), e a média de linfonodos dissecados, por paciente, foi 21 (limites: 10-36). A sensibilidade e a especificidade do método foi 95,6% e 100%, respectivamente. O valor preditivo negativo e a acurácia foi 97 e 98,2%, respectivamente. Em conclusão, a técnica do "linfonodo sentinela" foi possível e reproduz os resultados positivos similares aos previamente relatados na literatura.

## INTRODUÇÃO

O envolvimento metastático dos linfonodos da axila homolateral é fundamental tanto no prognóstico quanto no estabelecimento de decisões terapêuticas sobre terapia adjuvante em mulheres com câncer de mama em estágio precoce.<sup>1,2,3,4</sup> Quimioterapia citotóxica é recomendada para mulheres pré-menopáusicas com câncer de mama em estágio II, visto que se associa com a redução significativa na recorrência do tumor e na mortalidade.<sup>3,4,5,6</sup> Por essa razão, avalia-se o comprometimento dos linfonodos axilares com atenção e buscam-se abordagens cirúrgicas menos mutilantes.<sup>6-10</sup>

Tradicionalmente, a linfadenectomia axilar radical é o tratamento-padrão para avaliar o desenvolvimento metastático loco-regional, utilizando-se tanto a cirurgia conservadora da mama com linfadenectomia quanto a mastectomia radical.<sup>9,10</sup> Entretanto, trabalhos recentes indicam que uma abordagem cirúrgica menos agressiva permite adequada avaliação axilar e controle loco-regional.<sup>10-13</sup>

Técnicas não-cirúrgicas são alternativas pouco fidedignas, comparativamente ao exame histopatológico dos linfonodos excisados.<sup>5,11-13</sup> A dissecação dos linfonodos axilares ainda é a melhor forma de avaliar a presença do envolvimento tumoral na axila.<sup>4,7,14</sup>

A avaliação de linfonodos de pacientes com melanoma sugeriu a viabilidade de uma exploração menos agressiva da axila, realizando-se a investigação em uma amostra de linfonodos.<sup>15</sup> Morton e colaboradores utilizaram o mapeamento linfático intra-operatório como guia para a realização de amostra cirúrgica seletiva, identificando-se o "linfonodo sentinela", que representaria o primeiro linfonodo a receber a metástase tumoral em pacientes com doença loco-regional.<sup>16</sup> Aplicando-se essa abordagem, a taxa de resultados falso-negativos foi inferior a 1% em uma série de 500 pacientes. Resultados semelhantes foram obtidos por outros investigadores em pacientes com melanoma<sup>17-20</sup> e sua aplicação está sendo avaliada na investigação de outras doenças.<sup>21</sup> Dessa maneira, o resultado de uma biópsia com "linfonodo sentinela" (LNS) negativo pode beneficiar pacientes, evitando a cirurgia e suas potenciais complicações, com um pequeno risco de o resultado ser falso-negativo.<sup>20,21</sup>

Os resultados obtidos em pacientes com melanoma maligno incentivaram a investigação do LNS em pacientes com outros tipos de câncer, incluindo o câncer de mama em estágio precoce. A aplicação dessa abordagem cirúrgica para evitar a dissecação axilar radical sugere que os resultados falso-negativos são comparáveis aos dos pacientes com melanoma.<sup>21-24,24-28</sup> Neste estudo, relatamos nossa experiência com o uso da técnica do LNS em uma série de mulheres com câncer precoce de mama que foram atendidas no Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas da Universidade do Rio Grande do Sul, Brasil. Em contraste com os relatos da literatura, avaliamos a técnica utilizando, cremos que pela primeira vez, o radiocolóide <sup>99m</sup>Tc-Dextran 500, com o auxílio de um detector manual de raios gama, em combinação com o corante vital azul patente V.<sup>27,28</sup>

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Pacientes com câncer de mama e sem evidência clínica de envolvimento de linfonodos axilares foram, prospectivamente, arroladas entre abril de 1999 e agosto de 2000, após serem informadas sobre o estudo e assinarem o consentimento informado. O diagnóstico de câncer de mama baseou-se em anormalidades clínicas ou mamográficas, confirmadas por exame citopatológico confirmatório ou biópsia por fragmento, realizada por punção com agulha grossa (*core biopsy*) positiva para malignidade. Pacientes com indicação de mastectomia ou setorectomia foram igualmente elegíveis, e um número mínimo de dez linfonodos axilares foram removidos. Excluíram-se mulheres com câncer de mama primário múltiplo, tratadas previamente com quimioterapia, grávidas ou com metástases à distância.

### **a) Procedimentos**

Implementou-se a técnica do “linfonodo sentinela” em um estudo-piloto com quatro pacientes não-incluídas nesta análise. As pacientes entraram no estudo seqüencialmente, à medida que o câncer de mama foi diagnosticado. Os procedimentos consistiram em medidas para identificar o LNS, o qual era seguido pelo plano cirúrgico, seguindo-se a mastectomia radical modificada ou a cirurgia conservadora da mama e a realização de



linfadenectomia clássica. Esses procedimentos caracterizaram um estudo transversal, em que as pacientes foram avaliadas simultaneamente para o LNS e através da linfadenectomia para caracterizar o comprometimento axilar.

Antecedendo três a sete horas a cirurgia, injetou-se um miliCurie (1 mCi = 37 MBq) de tecnésio ligado ao dextran, em alíquotas divididas, no parênquima, ao redor do tumor primário e no subcutâneo da mama, alcançando um total de dois mililitros (2,0 ml) de volume injetado. Passado-se uma hora e meia a duas horas, obtiveram-se imagens linfocintilográficas de 52 pacientes, usando-se um gama câmara com colimador de alta resolução com detector retangular de 48 fotomultiplicadores, cristal com nove milímetros de espessura e uma variação de energia de 55-400 KeV (GE, Model Millenium; MPR System; Anger Camara). Identificaram-se os LNS a serem excisados através de imagens radiocintilográficas, com a paciente em posição estática ântero-posterior e lateral. Em outras seis pacientes, realizou-se o procedimento usando-se somente azul patente V sódico a 2,5% (azul) no momento da cirurgia.

#### **b) Técnica operatória**

Identificou-se, inicialmente, o perímetro da zona de difusão do traçador radioativo ao redor do local da injeção com o uso do detector manual de irradiações gama (gama-probe) e testou-se a radiatividade da mama e do tecido adjacente (Figuras 1 e 2). Definiu-se um "ponto quente" como a área de radioatividade separada do sítio da injeção, com um mínimo de 25 contagens por 10 segundos.<sup>2</sup> A seguir, marcou-se a pele acima do "ponto quente" com tinta.

Realizou-se o mapeamento intra-operatório do sistema de drenagem linfática regional sob anestesia geral. Injetaram-se localmente 2 ml do corante azul ao redor do tecido tumoral, em alíquotas divididas, e na região intradérmica (Figura 3). Massageou-se a mama por três a cinco minutos e realizou-se uma incisão axilar transversa através da gordura subcutânea e da fáscia superficial na área identificada previamente pelo "ponto quente" (Figura 2).

Colocou-se o gama-probe recoberto com um tubo plástico estéril na ferida cirúrgica para confirmar o “ponto quente” previamente identificado (Figura 4). Realizou-se a dissecação na área apropriada removendo-se os ductos e LNS, coloridos de azul e com radioatividade (Figura 5).

Aplicou-se o gama-probe na área para confirmar que todos os “pontos quentes” haviam sido removidos. Sempre que necessário, procedeu-se à exploração adicional, orientada pela radioatividade remanescente e pela cor azul do linfonodo. Geralmente, identificaram-se de um a três LNS na axila. Considerou-se o LNS como positivo quando a contagem (Figura 2) radioativa *in vivo* foi pelo menos duas vezes superior à irradiação de fundo, ou quando a contagem *ex vivo* foi pelo menos três vezes maior do que a contagem de fundo, dos linfonodos normais ou do que na gordura.<sup>3,7,9</sup>

Removeu-se o LNS guiado pelo gama-probe e pela aparência azul dos linfonodos (Figura 5), exceto em seis pacientes cujos LNS foram removidos apenas pela indicação do azul vital. Após a excisão, bipartiu-se o LNS, realizou-se o exame de congelação em uma das partes e, então, procedeu-se à linfadenectomia axilar clássica. Finalizado o procedimento, LNS e conteúdo axilar foram encaminhados para avaliação histopatológica.<sup>4,24-27</sup>

### c) Exame histopatológico

Definiu-se a positividade do LNS pela presença de micrometástase ( $\leq 2,0$  mm) ou macrometástase ( $> 2,0$  mm), no LNS inteiramente submetido (inclusão total), avaliada em uma lâmina corada com hematoxilina e eosina.<sup>1-7</sup> Um patologista experiente e cego para os objetivos do estudo revisou de uma a quatro lâminas, na dependência do tamanho do LNS, com cortes a cada 4 mm, processadas com material não-congelado e coradas pela técnica da imunoperoxidase, com marcadores anti-pancitoqueratina (AE1 e AE3). O tecido mamário removido, incluindo o tumor (Figura 6), também foi submetido a exames segundo a rotina anatomopatológica padrão, pela técnica de coloração por H&E, para avaliar o tipo histológico, o grau de diferenciação, a invasão vascular e a aferição do maior diâmetro tumoral. A pesquisa de receptor hormonal para estrogênio foi realizada, através da imuno-histoquímica, pela técnica da imunoperoxidase.

A acurácia diagnóstica do exame histopatológico do LNS deveria ser testada contra um padrão ouro, a partir de avaliações independentes. No entanto, no câncer de mama, a avaliação do LNS faz parte da investigação diagnóstica e da intervenção terapêutica e não tem sentido a utilização de padrão ouro que exclua o LNS. Por isso, será utilizado um padrão ouro composto pela investigação de toda a axila para avaliar a contribuição do LNS para o diagnóstico.

#### **d) Análise estatística**

O resultado do mapeamento do LNS foi calculado usando-se a frequência de sucesso ou falha no procedimento, seja na linfocintilografia, na detecção pelo gama-probe sozinho ou associado com o corante azul vital ou com o uso isolado do corante. A acurácia do mapa linfático foi examinada comparando-se a histopatologia do LNS com aquela do conteúdo axilar (LN). A inferência estatística da probabilidade do envolvimento nodal foi baseada na distribuição binomial aplicada para pares de observação desemparelhados, isto é, quando somente linfonodos axilares foram envolvidos. Sob a hipótese de nulidade, a metástase nodal pode ocorrer em LNS e linfonodo não-sentinela (não-LNS) igualmente, e a probabilidade de envolvimento de um par desemparelhado é o mesmo para ambos. A hipótese de nulidade constitui-se na probabilidade de obter-se resultados de exames, tão extremo quanto ou mais extremo do que aquele observado. Para esse propósito, foi escolhida a estatística de McNemar.

A sensibilidade e outras proporções foram calculadas pelo número de pacientes nas quais as características histológicas do LNS refletem as características histológicas dos demais linfonodos axilares (não-LNS). A unidade de análise foi o número de pacientes, e não o número de linfonodos removidos. Os intervalos de confiança da sensibilidade e outras binomiais proporções dos valores preditivos foram baseados no teste exato de Fisher.

A análise binomial foi usada para avaliar a relação entre as variáveis em estudo, caracterizando: a idade como igual ou abaixo de 50 anos e acima de 50 anos; o maior diâmetro tumoral (tamanho) histopatológico em igual ou menor do que 2,0 cm e maior

do que 2,0 cm; o receptor hormonal para estrogênio, categorizado como estrogênio positivo forte (RE++), como estrogênio positivo fraco (RE+) e como receptor estrogênio negativo (RE-); a imuno-histoquímica, categorizada como negativa e positiva para metástase, seja micro ou macrometástase, com o número e a proporção de casos.

## RESULTADOS

Entre as 58 pacientes com câncer de mama elegíveis para o estudo, 56 apresentavam câncer invasivo e duas com tumores *in situ* maiores do que 4 cm. Duas pacientes foram excluídas: uma porque o LNS detectado com o gama-probe e aquele detectado pelo azul não coincidiram, pois as injeções não foram realizadas no mesmo local. Isso ocorreu porque a mama, de nuligesta, muito densa ficou dolorida após a citopunção, e a paciente não se deixava examinar adequadamente para a injeção do radiofármaco no pré-operatório. A outra porque apresentava dois tumores primários, o segundo identificado no momento da cirurgia. A média de idade das pacientes foi 57 anos, variando de 32 a 82 anos (Tabela 1). A maior parte dos tumores situou-se nos quadrantes externos, sendo o tamanho médio de 2,3 cm, variando de 0,8 a 7,0 cm, e a distribuição foi idêntica à direita e à esquerda. A maioria das pacientes (80%) realizou cirurgia conservadora.

A Tabela 2 descreve a identificação de LNS no período pré e pós-operatório, de acordo com as técnicas diagnósticas empregadas. Cerca de 86% das pacientes realizaram linfocintilografia, e o LNS foi positivo em 58,3% dos casos. Em 19 pacientes, um linfonodo axilar foi detectado pela linfocintilografia; em 9 casos, dois linfonodos foram identificados, sendo que em uma das pacientes três linfonodos eram radioativos, porém um deles na mama interna (Figura 7). A radiolocalização com o probe foi realizada em 89% das pacientes, sendo o LNS identificado em 84% das pacientes. A detecção do LNS no período transoperatório foi de 100%, independentemente do método (radioisótopo mais o azul vital ou apenas o azul vital). O mapa do LNS foi possível em todas as pacientes na sala cirúrgica (100%) e o status axilar, definido pelo LNS, foi possível em 55 (98,2%) de 56 pacientes, porque ocorreu um falso-negativo. A prevalência de axila com metástase, no total, foi de 0,41 (41%).

Uma média de 2,3 LNS foi excisado por paciente. O número médio, do total de linfonodos axilares excisados (LNS e não-LNS), por paciente, foi de 21, com variação de 10 a 36.

Os resultados do estudo histopatológico estão resumidos na Tabela 3. Evidência de câncer de mama metastático no LNS, pela coloração HE, foi encontrado em 22 de um total de 56 pacientes (39,3%). Em 18 (82%) dessas 22 pacientes, a evidência do tumor foi confirmada somente no LNS. Em um caso, nenhum tumor foi identificado no LNS, mas foi encontrada metástase em não-LNS axilar, ocasionando um falso-negativo de 1,8%. A acurácia do LNS em predizer o status axilar está resumida na Tabela 4.

Em nossa série, o cálculo da sensibilidade para o procedimento foi de 95,6%. A especificidade da técnica foi de 100%, enquanto o valor preditivo negativo foi 97% e a acurácia foi 98,2%, para um "n" de 53 a 56, e IC 95% com  $P < 0,001$ . A sensibilidade, a especificidade e outras proporções da técnica do LNS para predizer o conteúdo metastático dos linfonodos axilares (desfecho) têm um valor  $P < 0,001$ . A estatística de McNemar mostrou um  $P < 0,001$  e um  $K=0,17$ , recusando a hipótese de nulidade, porque a possibilidade de haver metástase em um não-LNS é muito rara (1 caso). A probabilidade pós-teste negativo calculada foi 0,029. Os resultados dos valores preditivos e da análise bivariada para vários preditores de positividade no LNS, tais como idade, tamanho tumoral, cirurgia, imuno-histoquímica e receptores estrogênicos, são mostrados nas Tabelas 5 e 6.

## **DISCUSSÃO**

O principal fator prognóstico na ocorrência de metástase sistêmica, no câncer de mama em estádios iniciais, é a presença de metástase nos linfonodos homolaterais. Contudo, na metade dessas pacientes, a exploração rotineira dos linfonodos axilares não revela metástase. Entretanto, esse procedimento, além de não ter valor terapêutico para essas pacientes, acrescenta morbidade aguda e crônica.

Axelsson e colaboradores estudaram a relação entre o número de nodos linfáticos removidos durante a cirurgia e a incidência de nodo-negatividade, concluindo que pelo

menos 10 linfonodos devem ser examinados para um adequado estadiamento.<sup>4,7,29,30</sup> Neste estudo, essa regra foi aplicada como um critério de exclusão.

A detecção do envolvimento axilar pelo exame físico não é acurada, especialmente para tumores menores do que 1,0 cm, os quais têm um risco de metástase que oscilam entre 3 e 37%.<sup>4,29-31</sup> As pacientes com carcinoma ductal *in situ* apresentam uma baixa, mas não negligenciável, incidência de doença metastática para a axila e podem beneficiar-se de formas mais seletivas de linfadenectomia, evitando as complicações desnecessárias da dissecação axilar completa (LND).<sup>1,24,26,31-33</sup>

A cirurgia do LNS é uma nova técnica que permite um acurado estadiamento do câncer de mama sem a realização da LND.<sup>1-4</sup> É uma técnica emergente com alta sensibilidade para a identificação das metástase axilares. Os estudos mostram que o LNS pode ser identificado em mais do que 90% dos casos de câncer de mama e com uma acurácia acima de 95% na predição do status axilar.<sup>3,14,21,26,34,35</sup>

Cabanas, tão distante quanto 1977, chamou de nodos sentinelas os linfonodos que primeiro recebiam a drenagem do tumor e que poderiam ser removidos com uma cirurgia limitada para determinar se seria necessária uma linfadenectomia extensa.<sup>8</sup> Morton e colaboradores, em 1992, usaram o azul vital para identificar o ducto linfático.<sup>16</sup> Mais recentemente, os traçadores radioativos também têm sido utilizados para identificar a rota da drenagem linfática do tumor primário ao primeiro linfonodo, o LNS.<sup>2,11,16</sup>

O uso da cirurgia do LNS é particularmente aplicável para os tumores cuja rota principal de disseminação seja através do sistema linfático, tais como o melanoma cutâneo e as malignidades gastrintestinais. O câncer de mama também é um alvo óbvio desses estudos. Tal conceito é pioneiro em pacientes com melanoma maligno, usando radiotraçadores e corantes vitais.<sup>3,17-21</sup> Nesses estudos, a técnica da identificação seletiva do LNS tem sido bem descrita e tem demonstrado uma alta sensibilidade e especificidade.<sup>9-16</sup>

A técnica da biópsia do LNS usando somente o azul vital pode ser tecnicamente difícil e relativamente extensa. O uso da combinação do azul e do <sup>99m</sup>Tc, no mapeamento, pode ser realizado com menor extensão de dissecação.<sup>7,9,20,28</sup> Assim, essa combinação de azul e radiofármaco pode ser complementar.<sup>1,3,14-23,33-37</sup>

Em função da origem embriológica comum, o parênquima da mama comunica sua drenagem linfática com a área de pele que o recobre. A técnica seletiva do LNS é baseada na observação de que, quando o azul é injetado ao redor do tumor primário, ele drena inicialmente para dentro do LNS. No carcinoma mamário, a pele sobre o tumor é usada para a injeção do marcador azul vital. É muito importante que quantidades adequadas de marcador sejam injetadas no parênquima que cerca o tumor. O mesmo não é necessário com a derma e o subcutâneo, que são ricos em linfáticos.<sup>9,12,21,22</sup>

Alex e Krag<sup>22</sup>, usando modelos animais e uma pequena série-piloto de pacientes, demonstraram que a injeção intradérmica de enxofre coloidal com tecnésio (<sup>99m</sup>Tc) segue o mesmo caminho e é habil em identificar os mesmos linfonodos que o azul e, por causa do <sup>99m</sup>Tc ligado ao linfonodo, é fácil de ser detectado usando-se o auxílio manual de um detector de raios gama (gama-probe).<sup>7,9,21,25-27</sup> Karayalcin e colaboradores relatam que o uso do <sup>99m</sup>Tc-Dextran 500 é um agente útil por causa da simplicidade no seu preparo, estabilidade, fácil avaliação e baixo custo.<sup>38,39</sup>

Nossos resultados com <sup>99m</sup>Tc-Dextran 500 dão suporte às observações anteriormente mencionadas. Em nosso estudo, tanto quanto conhecemos, pela primeira vez na literatura realizamos a técnica do LNS, em pacientes com câncer precoce de mama, usando ambos <sup>99m</sup>Tc-Dextran 500 e o corante azul patente, e confirmamos as observações da literatura a respeito do seu valor preditivo. O nosso primeiro objetivo foi verificar nossa habilidade em identificar a rota metastática do tumor com o radiotraçador e/ou o azul vital (Tabela 2). Depois procuramos definir se a técnica do LNS estava, em nossas mãos, de fato preditiva do conteúdo dos linfonodos axilares, isto é, se um LNS negativo estava realmente livre de envolvimento tumoral na axila homolateral (Tabela 4).<sup>1,24,33,34,36,37,40,41</sup>

Fomos capazes de mostrar que o mapeamento do LNS realizado no pré-operatório, pela linfocintilografia, foi positivo em 58% dos casos, ao passo que a localização com o probe teve êxito em 84% dos casos. Considerando a detecção transoperatória, o LNS foi identificado em 100% dos casos quando o gama-probe foi aplicado durante a cirurgia, em associação com a injeção local do corante azul vital. Em 6 casos, por razões técnicas, somente o azul foi utilizado, e todos os casos obtiveram êxito. Por consequin-

te, a técnica do LNS foi realizável em nossas mãos e com rendimento similar aos relatos publicados na literatura (Tabelas 3, 4 e 5).

Nossos resultados confirmam também a alta sensibilidade (97%) e a especificidade (100%) do método. O valor preditivo negativo foi de 95,6%, para uma acurácia global, em 56 pacientes, nas quais o status do LNS foi comparado com o status de linfonodos axilares foi de 98,2%. Esses resultados e os de outros autores estão resumidos nas Tabelas 7, 8 e 9.

Tem-se demonstrado que a incidência de metástase no linfonodo também é influenciada pelo diâmetro do tumor.<sup>4</sup> Em um estudo, foi de 20,2% para tumores com diâmetro até 2,0 cm, 48,9% para tumores entre 2,0-5,0 cm e 66,7% para tumores com diâmetro acima de 5,0 cm.<sup>25</sup> Em nossa série, para pacientes sem evidência de envolvimento axilar, ele foi de 31% nos 32 casos com diâmetro até 2,0 cm e de 50% em 24 casos de tumor acima de 2,0 cm de diâmetro.

Chu e colaboradores<sup>40</sup> sugeriram que duas variáveis correlacionam-se com o risco de metástase em não-LNS, o tamanho do LNS e o do tumor primário. Acrescentam que pacientes com micrometástase somente no LNS mostram menos risco de envolvimento em não-LNS.<sup>41</sup>

Desse modo, o principal impacto do procedimento do LNS será reduzir o número de pacientes com nenhum envolvimento axilar para realizar uma dissecação axilar completa. Para pacientes com LNS positivo para metástase, as estratégias terapêuticas poderão ser redefinidas, especialmente se apenas micrometástase estiver presente.<sup>42-50</sup> Atualmente, a detecção de metástase nos linfonodos utiliza a coloração convencional com HE. A coloração que usa imuno-histoquímica (IHQ) com pancitoqueratina é, certamente, mais sensível e poderia aumentar o diagnóstico de micrometástase. Contudo, é mais cara, tornando o uso menos prático na avaliação de rotina do não-LNS. Outros esforços já estão sendo realizados para um aumento adicional da acurácia da IHQ e, particularmente, para incorporar o uso da análise da reação em cadeia da polimerase (PCR), como um auxílio para a detecção de micrometástase.<sup>26,41,45,49</sup>



Considerando que o tratamento cirúrgico padrão da axila, nesta situação, é desnecessário em cerca da metade das pacientes e que é associado com significativa morbilidade, incluindo linfedema pós-operatório da extremidade envolvida, neuropatia do braço, formação de seroma, formação de neuroma doloroso e problemas locais de ferida operatória, o uso da técnica do LNS poderá ser fortemente considerado na mulher com câncer de mama precoce e com a axila clinicamente negativa.

A técnica do LNS parece acurada o suficiente para evitar a necessidade de linfadenectomia axilar indiscriminada, porque o seu valor preditivo está acima de 95%. Vários autores sugeriram que as pacientes sem envolvimento clínico da axila poderiam realizar a biópsia do LNS rotineiramente e evitar a dissecação axilar completa quando o LNS mostrar-se livre de doença.<sup>1,2,7,26,28,37,48-55</sup>

A abordagem do biópsia do LNS foi formalmente implementada durante os anos recentes, juntamente com estudos clínicos em várias instituições, e diversos pacientes já tiveram a sua axila poupada de uma clássica dissecação axilar por causa do procedimento com LNS negativo.<sup>25,26,54,55</sup>

**Tabela 1** – Características das pacientes estudadas

	N <sup>o</sup>	(% )	LNS positivo	
			N <sup>o</sup>	(%)
Idade (anos)				
≤ 50	17	30,4	9	53,0
> 50	39	69,6	13	33,3
Diâmetro do tumor (cm)				
≤ 2	32	57	10	31,2
> 2	24	43	12	50,0
Localização do tumor				
Quadrante externo	41	73	15	36,6
Quadrante interno	15	23	7	46,7
Tipo de cirurgia				
Mastectomia	12	20	9	75,0
Conservadora	44	80	13	29,5

**Tabela 2** – Mapeamento linfático para identificação do LNS

	N <sup>o</sup>	Identificação do LNS (%)
Técnicas pré-operatórias		
Linfocintilografia	48	28 (58,3)
Radioisótopo	50	42 (84,0)
Técnicas transoperatórias		
Radioisótopo + corante	50	50 (100)
Apenas corante	6	6 (100)

**Tabela 3** – Resultados do LNS

	N <sup>o</sup> de casos	(%)
Patologia dos LNS		
– Análise por congelação:		
positiva	17	30,4
negativa	39	69,6
– Análise por H&E:		
positiva:	22	39,3
• macrometástase	18	82
• micrometástase	4	18
negativa	34	61,7
Receptores hormonais (status)		
estrogênio positivo ++	27	48,2
estrogênio positivo +	18	32
estrogênio negativo	11	19,8
Patologia do não-LNS		
– Análise por H&E:		
positiva*	5	9
negativa	51	91

LNS = linfonodo sentinela; não-LNS = os outros linfonodos axilares; \* um caso com não-LNS positivo e LNS falso negativo (1,8%).

**Tabela 4** – Acurácia do exame histopatológico do LNS em relação aos linfonodos axilares

	Número de pacientes		Total
	Linfadenectomia axilar (LNS e não-LNS)		
LNS	Positiva	Negativa	
Positivo	22	0	22
Negativo	1	33	34
Total	23	33	56

**Tabela 5** – Resultados das proporções binomiais predictoras do status axilar

Preditivos	LNS (%)	Nº	IC 95%	Valor do P
Sensibilidade	95,65%	22	20-23	< 0,001
Especificidade	100,00%	33	33-33	< 0,001
VPN	97,06%	33	31-34	< 0,001

VPN = valor preditivo negativo.

**Tabela 6** – Resumo da análise bivariada com o LNS em 56 pacientes

Variável	Nº	LNS+ (%)	RC	IC 95%	P
<b>Idade</b>					
– até 50 anos	17	53%	2,3	0,6-8,6	0,278*
– mais de 50 anos	39	33%			
<b>Tamanho</b>					
– nódulo > 2,0 cm	24	50%	2,2	0,6-7,7	0,252*
– nódulo ≤ 2,0 cm	32	31%			
<b>Cirurgia</b>					
– Mastectomia	12	75%	7,1	1,4-50,0	< 0,011*
– Setorectomia	44	30%			
<b>Imuno-histoquímica</b>					
– Negativa *	28	3,5%	—		
– Positiva **					
Micrometástase	10	50%	27,0	2,1-770,3	< 0,003**
Macrometástase	18	89%	73,9	13,9-957,0	< 0,001**
<b>Receptor E</b>					
– positivo ++	27	30%	—		
– positivo +	18	39%	1,5	0,4-6,4	0,06**
– negativo	11	64%	4,2	0,8-24,0	

Nº = número de pacientes; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; \* Qui-quadrado de Pearson; \*\* Qui-quadrado para tendência linear; \* 1 caso com IHQ negativa e LNS positivo na H&E; \*\* 5 casos com micro e 2 casos com macrometástase pela IHQ (H&E negativos): há aumento de casos positivos em 12,5% do total de 56 casos; há aumento de 20,5% dos 34 casos com H&E negativos.

**Tabela 7** – Mapeamento e taxas de sucesso para o LNS.<sup>36,27,35,33,34,37,26</sup>

Autor	Ano	Nº de casos mapeamento	Método de do método	Sucesso	LNS+ ( % )	Acurácia
Turner <sup>36</sup>	1997	103	azul vital	100,0%	42	100,0%
Reynolds <sup>27</sup>	1999	225	azul vital	97,8%	27	97,3%
Miner <sup>35</sup>	1999	57	radioisótopo	98,0%	23	98,0%
Nos <sup>33</sup>	1999	122	azul patente	87,7%	33	97,1%
Jaderborg <sup>34</sup>	1999	79	radio+azul	81,0%	30	98,4%
Nwariaku <sup>37</sup>	1998	119	radio+azul	81,0%	25	98,6%
Veronesi <sup>26</sup>	1999	371	radioisótopo	98,7%	45	95,5%
Xavier*	2000	50	radio+azul	100,0%	39	98,2%

\*Dados do presente estudo.

**Tabela 8** – Nossos resultados com a técnica do LNS\* e os da literatura

Autor	Ano	Casos	( % ) LNS+	LNS falso-	LNS * Conversão - / +
Albertini <sup>23</sup>	1996	62	67%	0%	0%
Turner <sup>36</sup>	1999	42	22%	0%	3%
Winchester <sup>40</sup>	1999	72	49%	4,2%	—
Carcoforo <sup>41</sup>	1999	24	8%	0%	—
Krag <sup>5</sup>	1998	405	25%	4,3%	—
Veronesi <sup>26</sup>	1999	371	45%	3,2%	—
Czierniecki <sup>50</sup>	1999	43	35%	0%	10%
Xavier**	2000	56	39,3%	1,8%	10,7%

\*LNS = linfonodo sentinela; \*\*dados do presente estudo; \*conversão do LNS negativo para positivo pela imunohistoquímica no total de 56 casos.

**Tabela 9** – Valores preditivos para a localização e a confirmação do LNS<sup>6,40,33,34,26</sup>

Autor	Nº casos	Sensibilidade	Especificidade	VPN*	LNS falso-
Giuliano <sup>6</sup>	114	88,0%	100%	93,5%	4,4%
Winchester <sup>40</sup>	72	92,0%	100%	91,9%	4,2%
Nos <sup>33</sup>	122	91,4%	100%	96,0%	2,9%
Jaderborg <sup>34</sup>	79	98,4%	100%	97,8%	1,6%
Veronesi <sup>26</sup>	371	93,3%	100%	94,1%	3,2%
Xavier**	56	95,6%	100%	97,0%	1,8%

\*VPN = valor preditivo negativo; LNS = linfonodo sentinela; \*\*dados do presente estudo.

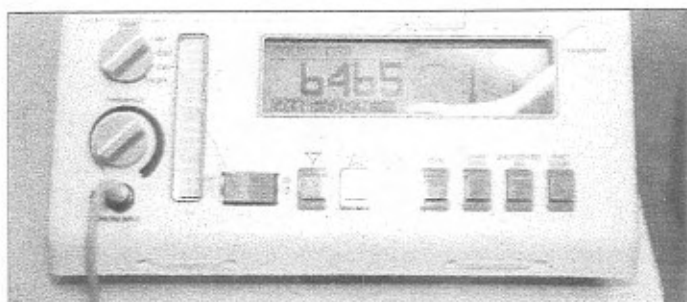
**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Noguchi M, Tsugawa K, Bando E, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastasis – review. *Breast Cancer Res Treat* 1998;53:97-104.
2. Berclaz G, Crazzolara AO, Altermatt HJ, et al. Sentinel lymphadenectomy: an alternative to axillary lymphadenectomy in breast carcinoma. *Schweiz Med. Wochenschr* 1998;128:1730-36.
3. Leong SPL. The role of sentinel lymph nodes in human solid cancer. In: *Cancer – Principles & Practice of Oncology – Updates, 1998; 5th. Ed.* Lippincott-Raven Publishers, vol.12:1-12.
4. Recht A & Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-510.
5. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-46.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, & Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
7. Beechey-Newman N. Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer? In: *Cancer Treatment Reviews, 1998; W.B.Saunders Company Ltd; 24:185-203.*
8. Cabanas RM. An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1997; 39:456-66.
9. Crossin,JA.; Johnson,AC.; Stewart.PB & Turner, WWJr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel node in breast cancer. *Am Surg* 1998;64:666-8; discussion:669.
10. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, & Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the SLN in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-34.
11. De Cicco C, Chinol M, & Paganelli G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg. Oncol* 1998; 15: 268-71
12. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel node in breast cancer patients. *J. Surg. Oncol* 2000;74:69-74.
13. Borgestein, PJ; Meijer,S; Pjipers,R et al. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*, 349:1668-69, 1991.
14. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, & Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
15. Leong SPL, Steinmetz I, Habib FA, et al. Optimal selective SLN dissection in primary malignant melanoma. *Arch Surg* 1997;132:666-73.
16. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-99.
17. Albertini JJ, Cruse WC, Rapaport D, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves SLN identification in melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-24.
18. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654-58.
19. Ross M, Reintgen D, & Balch C. Selective lymphadenectomy: emerging role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma. *Semin Surg Oncol* 1993;9:219-23.

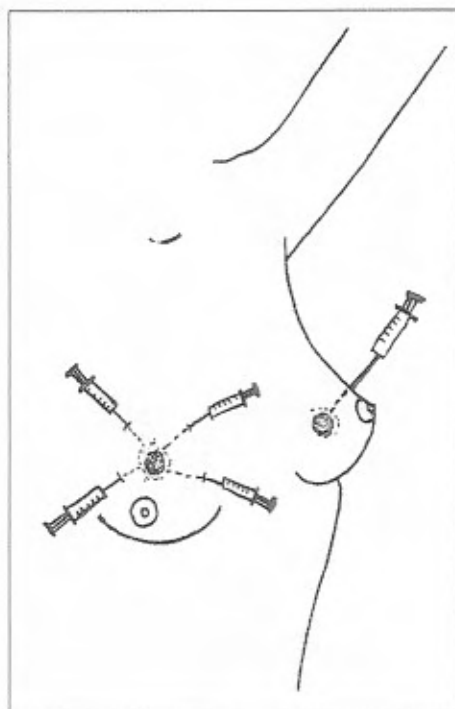
39. Dansereau RN & ILine BR. Clinical production of pharmaceutical grade Tc-99m dextran 70 for lymphoscintigraphy. *Clin. Nucl. Med.* 2000, 25(3): 179-181.
40. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41.
41. Turner RR, Ollila DW, Stern S & Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23:163-7.
42. Winchester DJ, Sener SWF, Winchester DP, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients; efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J. Am. Coll Surg* 1999;188:597-603.
43. Carcoforo P, Feggi L, Sartori A, et al. Lymphatic mapping for the dissection of the sentinel node in treatment of breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:75-7.
44. Nieweg OE., Jansen L, Valdés-Olmos RA, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26: suppl, S11-6.
45. Clare SE, Sener SF, Wilkens et al. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:447-51.
46. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38(3): 366- 68.
47. Benson JR, & Querci della Rovere G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:1998-99, discussion: 1999.
48. Keshtgar M, & Peter J Ell. *Lancet* 1998;352:1471-72;discussion: 1472-73.
49. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, et al. Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229: 528-35.
50. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85:1098-1103.
51. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, & Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15;2345-50.
52. Rubio IT, Korourian S, Cowan C. et al. Sentinel Lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998;176: 532-7.
53. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-67.
54. Ollila DW, Brennan MB, & Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 32: 349-64, 1999.
55. Chu KU, & Giuliano AE. Potential and pitfalls of sentinel node detection in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000; 57:237-49.



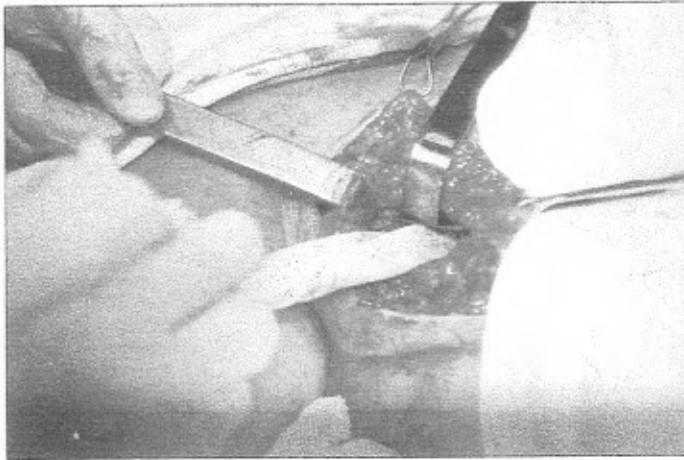
**Figura 1**  
Gama-probe, enluvado, na axila, logo acima do azul injetado na pele, que marca o tumor da mama esquerda (QSE), imediatamente antes da incisão cirúrgica.



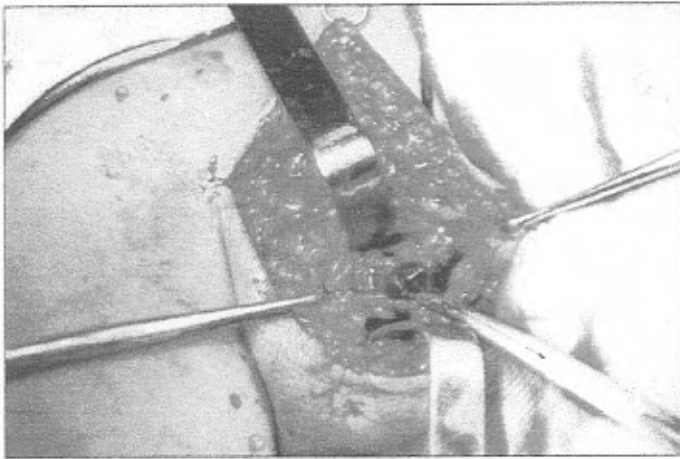
**Figura 2**  
Visor com 6465 contagens / minuto mostrando o "ponto quente" do linfonodo sentinela (LNS). O conjunto das figuras 1 e 2 constitui-se no Neoprobe® 1500 produzido pela Neoprobe Corporation, Dublin, OH, e utilizado neste estudo.



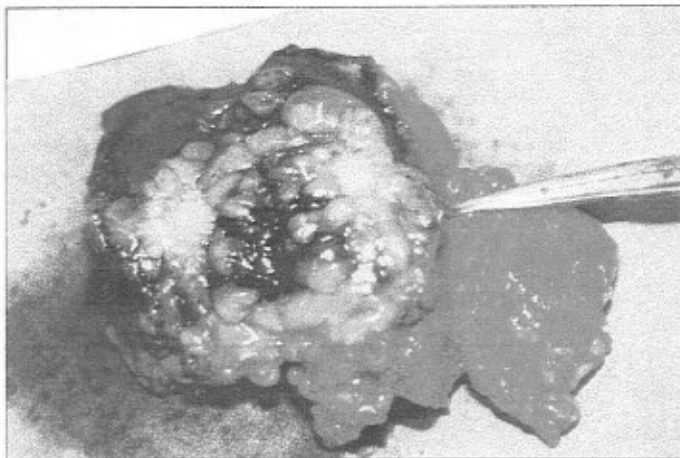
**Figura 3**  
Esquema da técnica de injeção, tanto com o radiofármaco quanto com o corante azul, em torno e acima do nódulo da mama. Injeta-se com agulha fina e seringa de 3,0 ml para haver rendimento da solução de 2,0 ml.



**Figura 4**  
Ferida operatória e o gama-probe, recoberto com tubo plástico estéril e luva cirúrgica, sendo usado e confirmando o local do LNS com alta contagem de irradiação gama.



**Figura 5**  
Vê-se, no meio da gordura axilar, o linfonodo tinto pelo azul patente V sódico; no caso, "quente e azul"



**Figura 6**  
Peça cirúrgica, cortada ao meio, de uma setorectomia, onde se vê o tumor branco e, em torno dele, o tecido tingido de azul, como foi estabelecido neste estudo.



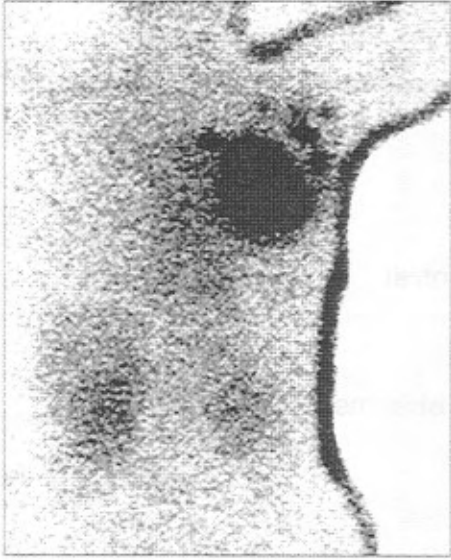
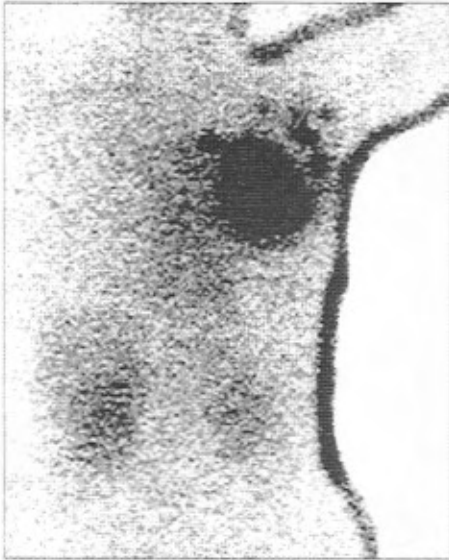
**Figura 7**

Imagem de uma linfocintilografia mamária, para o mapeamento dos linfonodos de drenagem da área tumoral. Vê-se além de dois pontos, na axila, um terceiro na região da mama interna. O fígado (SRE) mostra alguma captação do  $^{99m}\text{Tc}$ .

**TEXTO PARA COLETA DE DADOS**  
**Estudo do linfonodo sentinela em câncer de mama**

Nome:	Prontuário nº
Idade:         anos	DN.:
<p><b>Exame físico e diagnóstico</b></p> <p>Nódulo - diâmetro:  _____  cm      Mama:  _____  Esquerda = 1; Direita = 2</p> <p>Nódulo no AP:  _____  cm</p> <p>Localização:  _____  1 = QSE; 2 = QSI; 3 = QIE; 4 = QII</p> <p>Diagnóstico: Clínico:  _____       sim = 1; não = 2; duvidoso = 3</p> <p>                  Mamográfico:  _____       sim = 1; não = 2; duvidoso = 3</p> <p>                  PAF  _____       sim = 1; não = 2</p> <p>                  Core biopsy  _____       sim = 1; não = 2</p> <p>                  Core biopsy  _____       sim = 1; não = 2</p> <p>CIR. do LINFONODO SENTINELA - Data e Hora: _____</p> <p>Na Med. Nuclear: injeção de 1 mCu peri-tumoral, cfme protocolo: hora: _____</p> <p>(tempo da injeção até operação: _____)</p> <p>No BC, a) injeção de 2 ml de azul patente; b) procura do LNS; c) detector manual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• azul presente no LNS  _____  Sim = 1; Não = 2</li> <li>• ROVER</li> <li>  detectou aumento focal do LNS  _____  Sim = 1; Não = 2; Dois locais = 3</li> <li>  detectou aumento difuso  _____  Sim, sem diag. = 1; Nada detectou = 2</li> <li>• Valor em contagens:  _____  / minuto.</li> </ul> <p>ESTUDO PATOLÓGICO DO LNS:   Nº de LNS =  _____    Nº de LNS+  _____ </p> <p>- AP de congelação - carcinoma:  _____    Sim = 1; Não = 2</p> <p>- AP após pesq. himuno-histoquímica, etc. - carcinoma:  _____    Sim = 1; Não = 2</p> <p>Peça cirúrgica:  _____    Setor + axila = 1   Mastect. + axila = 2</p> <p>ANATOMOPATOLÓGICO da Peça Cirúrgica.</p> <p>Tipo histológico:  _____  1 = Ductal G1; 2 = G2; 3 = G3; 4 = Lobular; 5 = Outro tipo histológico;</p> <p>Linfonodos(LN) - nº na peça:  _____ </p> <p>                  - nº de positivos:  _____ </p> <p>Obs. = Total de linfonodos da axila .....somar LNS e LN.</p> <p>Outras informações:</p> <p>Exclusão: axila tumoral, grávida, biópsia e Qt prévia, nódulo benigno.</p> <p>Obs.:</p>	



**Figura 7**  
Imagem de uma linfocintilografia mamária, para o mapeamento dos linfonodos de drenagem da área tumoral. Vê-se além de dois pontos, na axila, um terceiro na região da mamária interna. O fígado (SRE) mostra alguma captação do  $^{99m}\text{Tc}$ .

# ANEXOS

---

## **Anexo 1**

Texto para coleta de dados

## **Anexo 2**

Termo de Consentimento Informado

**TEXTO PARA COLETA DE DADOS**  
**Estudo do linfonodo sentinela em câncer de mama**

Nome:	Prontuário nº
Idade:        anos	DN.:
<p><b>Exame físico e diagnóstico</b></p> <p>Nódulo – diâmetro:  _____  cm      Mama:  _____  Esquerda = 1; Direita = 2</p> <p>Nódulo no AP:  _____  cm</p> <p>Localização:  _____  1 = QSE; 2 = QSI; 3 = QIE; 4 = QII</p> <p>Diagnóstico: Clínico:  _____       sim = 1; não = 2; duvidoso = 3</p> <p style="padding-left: 20px;">Mamográfico:  _____       sim = 1; não = 2; duvidoso = 3</p> <p style="padding-left: 20px;">PAF  _____       sim = 1; não = 2</p> <p style="padding-left: 20px;">Core biopsy  _____       sim = 1; não = 2</p> <p style="padding-left: 20px;">Core biopsy  _____       sim = 1; não = 2</p> <p>CIR. do LINFONODO SENTINELA – Data e Hora: _____</p> <p>Na Med. Nuclear: injeção de 1 mCu peri-tumoral, cfme protocolo: hora: _____</p> <p>(tempo da injeção até operação: _____)</p> <p>No BC, a) injeção de 2 ml de azul patente; b) procura do LNS; c) detector manual:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• azul presente no LNS  _____  Sim = 1; Não = 2</li> <li>• ROVER</li> <li style="padding-left: 20px;">detectou aumento focal do LNS  _____  Sim = 1; Não = 2; Dois locais = 3</li> <li style="padding-left: 20px;">detectou aumento difuso  _____  Sim, sem diag. = 1; Nada detectou = 2</li> <li>• Valor em contagens:  _____  / minuto.</li> </ul> <p>ESTUDO PATOLÓGICO DO LNS:    Nº de LNS =  _____     Nº de LNS+  _____ </p> <p>– AP de congelação - carcinoma:  _____     Sim = 1; Não = 2</p> <p>– AP após pesq. himuno-histoquímica, etc. - carcinoma:  _____     Sim = 1; Não = 2</p> <p>Peça cirúrgica:  _____     Setor + axila = 1    Mastect. + axila = 2</p> <p>ANATOMOPATOLÓGICO da Peça Cirúrgica.</p> <p>Tipo histológico:  _____  1 = Ductal G1; 2 = G2; 3 = G3; 4 = Lobular; 5 = Outro tipo histológico;</p> <p>Linfonodos(LN) – nº na peça:  _____ </p> <p style="padding-left: 20px;">– nº de positivos:  _____ </p> <p>Obs. = Total de linfonodos da axila .....somar LNS e LN.</p>	
<p>Outras informações:</p> <p>Exclusão: axila tumoral, grávida, biópsia e Qt prévia, nódulo benigno.</p> <p>Obs.:</p>	

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

\_\_\_\_\_, Identidade RG nº \_\_\_\_\_, fiquei ciente do seguinte, sobre o projeto "Estudo do linfonodo axilar sentinela no câncer de mama":

- 1º) O projeto tem por objetivo definir como se encontram os gânglios na axila, com relação ao tumor da mama, tendo importância no plano para o tratamento a ser seguido.
- 2º) Os procedimentos a que serei submetida são: punção da mama, com agulha fina, uma ou duas vezes, e cintilografia da axila, cujos riscos respectivos são dolorimento e hematoma na mama e irradiação, quase desprezível e inferior a 1:1000.
- 3º) Os benefícios pessoais são o de um diagnóstico axilar diferenciado, com pesquisa patológica sofisticada, com a vantagem imediata de 5 a 10% de diagnósticos mais precoces para tratamento adjuvante.
- 4º) Não haverá identificação individual, com a garantia do anonimato e sigilo dos dados, na divulgação dos resultados.
- 5º) A recusa em não participar destes exames em nada afetará a minha assistência médica.
- 6º) Poderei estar contribuindo para que a axila possa ser avaliada com cirurgia mínima, com as seguintes vantagens: ausência de "inchume" no braço, melhor estética axilar, braço e músculos peitorais fortes, sem atrofia, provável ausência de dor (parestesia) na face interna do braço e mobilidade completa do membro superior do lado da cirurgia.
- 7º) As informações ficarão no prontuário e disponíveis tanto para si quanto para os seus médicos assistentes.
- 8º) O pesquisador responsável é o Prof. Nilton Leite Xavier, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, fone pessoal 334-0634.

Estou de acordo com os termos desta investigação e assino meu consentimento.

a) \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_\_