

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS MÉDICAS

Maria Cecília Dambros Gabbi

**COMPARAÇÃO ENTRE INJEÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E  
INTRAOPERATÓRIA DE <sup>99m</sup>TC-DEXTRAN-500 NA  
PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE  
MAMA**

Porto Alegre

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS MÉDICAS

Maria Cecília Dambros Gabbi

**COMPARAÇÃO ENTRE INJEÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E  
INTRAOPERATÓRIA DE <sup>99M</sup>TC-DEXTRAN-500 NA  
PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE  
MAMA**

Orientadora: Prof. Dra. Maria  
Isabel Edelweiss

Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Medicina: Ciências  
Médicas, UFRGS, para obtenção do  
título de Mestre.

Porto Alegre, fevereiro de 2013

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho a todas as pacientes que lutaram ou ainda estão lutando contra o câncer de mama.

À minha família, em especial aos meus pais, Umberto Francisco Gabbi e Marizete Teresinha Gabbi, dedico-o pelo amor incondicional.

## Agradecimentos

Em relação a este trabalho, meu agradecimento especial

- a minha orientadora, professora doutora Maria Isabel Edelweiss, por ter me aceitado como sua orientanda;
- ao doutor Paulo Ricardo Masiero, pelas suas grandes ideias e pela inspiração;
- ao professor, mestre Bernardo Leão Spiro, por seu apoio em me inserir no meio acadêmico;
- à doutora Ilza Vasquez de Moraes e à equipe do Serviço de Medicina Nuclear, onde realizei minha formação como especialista;
- ao Serviço de Patologia, representado com excelência, aqui, pelo doutor Diego Uchoa, outro grande apoiador do meu projeto;
- ao Serviço de Mastologia, na pessoa do doutor Jorge Villanova Biazús;
- ao HCPA e a todos os seus funcionários, que sempre foram muito solícitos a todas as minhas necessidades como aluna, médica e mestranda;
- a UFRGS e, em especial, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, pela excelente formação que recebi para me tornar mestre.

“A vida só tem sentido quando vivida em nome de algo maior.”

(Maria Cecília Dambros Gabbi)

## Resumo

**Introdução:** O diagnóstico precoce do câncer de mama tem tornado a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) um método cada vez mais preconizado. Radiofármacos são usados para pesquisa e posterior BLS, porém ainda não existe um método padronizado. Uma das divergências refere-se ao tempo ideal da realização da injeção do material radioativo, que pode ser realizado no intra ou no pré-operatório.

**Objetivos:** Comparar os resultados da BLS dos pacientes com câncer de mama submetidos à injeção intraoperatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 em relação aos pacientes que realizaram injeção pré-operatória deste mesmo radiofármaco.

**Métodos:** Estudo retrospectivo por meio da revisão dos prontuários de pacientes com câncer de mama invasivo que realizaram BLS com uso de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500, de janeiro de 2008 a agosto de 2012, em uma única instituição. Os pacientes foram divididos segundo o momento de injeção do radiofármaco na mama acometida em grupo pré-operatório (PO) e grupo intraoperatório (IO). Os pacientes que recebiam injeção pré-operatória realizavam o mapeamento linfático por linfocintilografia. Nos dois grupos, era realizada análise da axila com auxílio do gamma probe durante o ato cirúrgico. Os grupos foram analisados quanto ao estadiamento tumoral clínico, número de focos do tumor primário, invasão vascular peritumoral, presença de receptores hormonais, resultado histológico e anatomopatológico e quantidade de linfonodos (LFs) retirados.

**Resultados:** Foram incluídos 221 pacientes (PO=81 e IO=140). O estadiamento e a histologia tumorais, o número de focos, a invasão vascular peritumoral, bem como a idade dos pacientes eram semelhantes nos dois grupos. A média de LFs retirados foi 2,07 (+-1,33) no PO e 2,20 (+-1,13) no IO. O linfonodo sentinela (LS) foi positivo para metástase em 35,8% do PO e em 36% do IO. O sucesso de identificação do LS no ato cirúrgico ocorreu em 92,59% dos casos PO e 96,42% dos casos IO. A taxa de falso negativo foi 11,1% no PO e foi 7,2% no grupo IO. A comparação destes dados não mostrou diferença significativa (considerando um nível de significância de 5%).

**Conclusão:** Não há diferença nos resultados da BLS com uso de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 no tempo pré-operatório em relação ao intraoperatório. Os dois

métodos apresentaram-se eficazes e seguros. A utilização das imagens linfocintilográficas não parece ter influenciado o resultado final do exame. A injeção intraoperatória apresenta melhor logística, custo financeiro menor e extingue a dor e ansiedade do paciente. Logo, esta técnica deve ser preconizada.

**PALAVRAS-CHAVE:** linfonodo sentinela, câncer de mama,  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500; injeção intraoperatória; injeção pré-operatória, linfocintilografia

## Abstract

**Background:** Early diagnosis of breast cancer has turned the sentinel node biopsy (SNB) into an increasingly advocated method. Radiopharmaceuticals are used for research and subsequent SNB, but there is still no standardized method. The time of injection, for example, can be intraoperative or preoperative.

**Objective:** Compare the results of SNB of patients with breast cancer undergone intraoperative injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 with patients underwent preoperative injection of the same radiopharmaceutical.

**Methods:** Retrospective study through reviewing the medical records of patients with invasive breast cancer undergone SNB using  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500, from January 2008 to August 2012, in a single institution. Patients were divided by the type of radiopharmaceutical injection: preoperative with lymphoscintigraphy (PO) or intraoperative (IO). All were subjected to analysis of the axilla with the aid of gamma probe during surgery. We analyzed clinical tumor staging, number of foci, peritumoral vascular invasion, pathological and histological results, number of lymph nodes removed and the presence of hormone receptors.

**Results:** 221 patients included (IO group = 140; PO group = 81). The two groups had similar pathophysiological and etiological characteristics. The average number of lymph nodes removed was IO 2.20 (+ -1.13) and PO 2.07 (+ -1.33). The sentinel lymph node (SLN) was positive for metastasis in 36% of IO and 35.8% of the PO. The successful identification of SLN during surgery was 96.42% in IO and 92.59% in PO. The false negative rate was 7.2% in the IO group and 11.1% in the PO. There was no significant difference between the two groups.

**Conclusion:** There is no difference in results between SNB using  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 intraoperative and preoperative. The use of intraoperative injection is effective and safe, and extinguishes the patient's pain and anxiety, improves logistics issue and costs less. Therefore, this technique can be envisaged.

**KEYWORDS:** sentinel node, breast cancer,  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500, intraoperative injection, preoperative injection, lymphoscintigraphy



## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da Revisão da Literatura

<b>Tabela 1.</b>	Classificação do tumor(T) segundo os critérios da 7ª edição da AJCC.....	<b>22</b>
<b>Tabela 2.</b>	Classificação linfonodal N, segundo os critérios da 7ª edição da AJCC.....	<b>24</b>
<b>Tabela 3.</b>	Medida do tamanho da partícula de alguns dos principais radiofármacos utilizados na pesquisa do LS em câncer de mama.....	<b>38</b>

### Tabelas do Artigo em Português

<b>Tabela 1.</b>	Características dos 221 casos incluídos no estudo, divididos de acordo com o momento da injeção do radiofármaco (considerando $p < 0,005$ ).....	<b>74</b>
<b>Tabela 2.</b>	Características dos linfonodos retirados durante a biópsia do linfonodo sentinela, de acordo com os grupos estudados.....	<b>75</b>
<b>Tabela 3.</b>	Número de linfonodos positivos para metástase no exame transoperatório e exame definitivo (em parafina), segundo os dois grupos estudados.....	<b>76</b>
<b>Tabela 4.</b>	Número de linfonodos visualizados nas imagens da linfocintilografia no grupo pré-operatório.....	<b>77</b>

### Tabelas do Artigo em Inglês

<b>Table 1.</b>	Characteristics of the 221 patients included in the study, according to the radiotracer injection time (considering $p < 0.005$ ).....	<b>99</b>
<b>Table 2.</b>	Characteristics of lymph nodes removed during sentinel lymph node biopsy, according to the study groups.....	<b>100</b>
<b>Table 3.</b>	Characteristics of lymph nodes removed during sentinel lymph node biopsy, according to study group.....	<b>101</b>
<b>Table 4.</b>	Number of lymph nodes visualized on the lymphoscintigraphy images in the preoperative group.....	<b>102</b>

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da Revisão da Literatura

<b>Figura 1.</b>	Figura adaptada de “AJCC 7th Edition, Staging Posters, provided by the American Cancer Society” representando a classificação tumoral (T).....	<b>23</b>
<b>Figura 2.</b>	Figura adaptada de “AJCC 7th Edition, Staging Posters, provided by the American Cancer Society” mostrando as possibilidades de acometimento linfonodal em câncer de mama e a respectiva classificação segundo a 7ª edição da AJCC.....	<b>25</b>
<b>Figura 3.</b>	Esquema da estrutura de um capilar linfático.....	<b>27</b>
<b>Figura 4.</b>	Corte histológico de linfonodo normal corado pela técnica de hematoxilina e eosina.....	<b>27</b>
<b>Figura 5.</b>	Esquema da visão sagital da mama.....	<b>41</b>

### Figuras do Artigo em Português

<b>Figura 1.</b>	Linfocintilografia para pesquisa de linfonodo sentinela em câncer de mama.....	<b>72</b>
<b>Figura 2.</b>	Fluxograma do estudo, incluindo o número de casos em cada etapa.....	<b>73</b>

### Figuras do Artigo em Inglês

<b>Figure 1.</b>	Lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in breast cancer.....	<b>97</b>
<b>Figure 2.</b>	Study flowchart that includes the number of patients in each stage.....	<b>98</b>

## Lista de Abreviaturas

<b><math>^{198}\text{Au}</math></b>	Ouro-198
<b><math>^{32}\text{P}</math></b>	Fósforo-32
<b><math>^{99\text{m}}\text{Tc}</math></b>	Tecnécio-99-metaestável
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	Micrometro
<b><math>\mu\text{Sv}</math></b>	MicroSievert
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>BLS</b>	Biópsia do linfonodo sentinela
<b>CDI</b>	Carcinoma Ductal Invasor
<b>CDIS</b>	Carcinoma Ductal In Situ
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CTi</b>	Células Tumorais Isoladas
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FNR</b>	False Negative Rate
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>LN</b>	Linfonodo / Lymph node
<b>LS</b>	Linfonodo sentinela
<b>mCi</b>	MiliCurie
<b>MBq</b>	MegaBecquerel
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mrem/h</b>	Milirem por hora

<b>mSv</b>	Milisievert
<b>MTX</b>	Metástases
<b>nm</b>	Nanômetro
<b>PET-CT</b>	Positron Emission Tomography-Computed Tomography
<b>pN</b>	Classificação Patológica do Status Nodal
<b>RP</b> s	Radiopharmaceuticals
<b>SAH</b>	Soro Albumina Humana
<b>seg</b>	Segundo
<b>SN</b>	Sentinel lymph node
<b>SNB</b>	Sentinel lymph node biopsy
<b>TNM</b>	Tumor, Node, Metastasis / Tumor, Linfonodo, Metástases
<b>UFRGS</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## Sumário

1. Introdução.....	15
2. Revisão da Literatura.....	19
2.1 Câncer de mama.....	19
2.1.1 Tipo histológico.....	19
2.1.2 Grau Histológico .....	20
2.1.3 Tamanho tumoral.....	21
2.2 Estadiamento .....	22
2.3 Disseminação para linfonodos regionais.....	26
2.3.1 Sistema linfático.....	26
2.3.2 Linfonodo sentinela.....	29
2.3.4 Metástase no linfonodo sentinela .....	29
2.4 Tratamento do câncer mamário em estágios iniciais – linhas gerais ....	30
2.5 Biópsia do Linfonodo Sentinela.....	32
2.5.1 Dissecção axilar.....	33
2.5.2 Indicações.....	35
2.5.3 Técnicas .....	36
2.6 Histologia e anatomopatológico .....	37
2.7 Biópsia do linfonodo sentinela e medicina nuclear.....	37
2.7.1 Radiofármacos.....	37
2.7.2 Tipo de injeção .....	39

2.7.3 Tempo da injeção .....	41
2.7.4 Proteção radiológica .....	42
2.8 Injeção Intraoperatória .....	42
2.9 Injeção pré-operatória e linfocintilografia.....	44
2.10 Gamma probe .....	46
3. Objetivos.....	47
3.1 Objetivo principal.....	47
3.2 Objetivos secundários .....	47
4. Referências bibliográficas da revisão .....	48
6. Artigo em Português .....	56
5. Artigo em Inglês .....	78
6. Considerações Finais .....	103
Anexos.....	104
Anexo I – Cadastro do Projeto na Plataforma Brasil .....	104
Anexo II - Instrumento para coleta de dados.....	105

## 1. Introdução

O câncer da mama é o segundo tipo de câncer mais frequente na população e é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos(1). Diagnosticado e tratado precocemente, o câncer de mama apresenta um relativo bom prognóstico. O fato de o diagnóstico ser feito em estágios mais avançados da doença, torna as taxas de mortalidade mais elevadas. Se, entretanto, diagnosticado em estágios menos avançados, isto é, mais precocemente, o câncer de mama tem relativo bom prognóstico; porém, no Brasil, infelizmente isso não acontece. Segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2010 ocorreram 12.852 mortes tendo o câncer de mama como causa primária, sendo 147 homens e 12.705 mulheres(2).

Estima-se que uma em cada nove mulheres, em todo o mundo, irá desenvolver câncer de mama. Nos últimos 25 anos, a incidência deste câncer aumentou globalmente, com as taxas mais altas ocorrendo no mundo ocidental(3). São esperados 52.680 casos novos de câncer da mama no Brasil em 2012, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres(1).

Os fatores prognósticos bem estabelecidos e com grande aplicação clínica no câncer de mama são o tamanho do tumor primário, o tipo histológico e o comprometimento linfonodal(4,5). O comprometimento da cadeia linfática axilar é crítico no estadiamento, prognóstico e tratamento das pacientes com câncer de mama(6). Aproximadamente 30% das pacientes com câncer de mama em estágios iniciais têm metástases axilares.

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS), utilizada para reduzir a dissecação axilar desnecessária, é uma abordagem cirúrgica conservadora da cadeia linfática regional para estadiamento da axila, pois reserva a dissecação linfática para os pacientes cuja biópsia evidenciar metástase em pelo menos um linfonodo (LN)(5,7). A exploração axilar cirúrgica das pacientes com linfonodo sentinela (LS) não acometido expõe essas pacientes a possíveis morbidades sem benefícios óbvios(7). A linfadenectomia axilar, além de consequências estéticas, pode levar a algum grau

de impotência funcional, como diminuição da amplitude do movimento, parestesia, seromas, dor e linfedema no membro superior da mama acometida, devido à extensão e agressividade da cirurgia na axila(5).

O LS é o primeiro LN a receber metástase na cadeia loco-regional de drenagem de tumores, cuja rota de disseminação preferencial é a linfática(8,9). O conceito de LS foi definido por Cabanas a partir do estudo da drenagem linfática do carcinoma do pênis(5). Ele observou o padrão de metástases regionais linfonodais através da linfoangiografia, onde o LS seria o primeiro LN sítio de metástase, e comparou com a linfadenectomia radical regional, onde frequentemente somente esse primeiro LN estava comprometido pelo câncer(10).

O trabalho inicial de LS em câncer de mama utilizando radiotraçadores e detectores de raios gamma intraoperatório foi realizado por Krag et al(11). Radiotraçadores (também chamados de radiofármacos) são fármacos com moléculas semelhantes às fisiológicas de determinado sistema orgânico humano e que são ligadas a um isótopo radioativo. Eles são usados para reproduzir uma situação fisiológica ou patológica ao serem injetados ou administrados no órgão alvo, de maneira a serem detectados por cintilógrafos ou detectores de radiação gamma. Em 1993, Krag et al publicaram um projeto piloto estudando 22 mulheres com câncer de mama ao injetar um coloide sulfurado (fármaco) ligado ao radioisótopo  $^{99m}\text{Tc}$  na mama dessas pacientes. Encontraram taxa de identificação do LS de 81% e capacidade preditiva de 100% para predizer o estado dos LN axilares, justificando a realização de um grande ensaio clínico para confirmar o valor dessa nova técnica.

Nos dias de hoje, radiofármacos são frequentemente utilizados nos procedimentos de pesquisa e posterior BLS. As técnicas são inúmeras, porém diferem basicamente no tipo de radiofármaco, e no tempo e sítio da sua administração.

Inúmeros fármacos associados a material radioativo já foram utilizados para o mapeamento linfático. Na Europa, por exemplo, o  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide é preconizado, enquanto no Brasil se utiliza predominantemente o  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato. Entretanto, os serviços de Medicina Nuclear e Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



utilizam na sua rotina o  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500, tendo como referência um trabalho publicado por Xavier et al(12). Neste trabalho, a eficácia do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 foi comparada com  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato em quarenta pacientes submetidas a linfocintilografias com os dois radiofármacos. A solução com dextran-500 marcou radioativamente um maior número de linfonodos e maior número de casos à cintilografia que a solução de fitato.

O momento para aplicação da injeção pode ser intraoperatório ou em horas antecedentes ao ato cirúrgico(6). O material injetado migra através dos vasos linfáticos do parênquima mamário e se concentra no LN. Os defensores da injeção intraoperatória acreditam que a linfocintilografia, que tem a finalidade de identificar o LS radioativo através da captação pela gamma câmara e formação de imagens, não apresenta custo-benefício que justifique sua realização. Em contrapartida, a realização das imagens para identificação do LN radioativo (ou linfonodos) e da rota linfática, e a marcação na pele da paciente na topografia da imagem do LS, são os principais argumentos daqueles que julgam ser a injeção pré-operatória mais vantajosa.

Durante o ato cirúrgico é realizado o exame anatomopatológico no LS. As técnicas usadas para essa avaliação transoperatória incluem exame de congelação, “imprint” citológico e imuno-histoquímica(13). O resultado deste exame determina, em última instância, se o esvaziamento axilar será realizado(14). Caso o exame seja negativo para metástase, não é realizado o esvaziamento axilar no mesmo procedimento. O resultado do exame transoperatório é então comparado com o exame pós-operatório definitivo, quando o estudo em parafina é considerado o padrão ouro(13). Tais pacientes podem vir a realizar o esvaziamento axilar em um segundo momento, caso o estudo definitivo em parafina seja positivo para metástase.

O exame anatomopatológico transoperatório apresenta alta acurácia na avaliação do status linfonodal(7,13,15,16). Entretanto, existe ainda um número de casos falsos negativos. Em 1999, duas revisões sobre LS em câncer de mama demonstravam preocupação com as taxas de 5 a 7% de falsos negativos(17,18) que, segundo outros estudos, podem chegar a 15% (19,20). Kim et al(21), em uma meta-análise, acharam taxa de falso negativo variando entre 0 e 29,4%, com média

de 8,4% entre os estudos avaliados e mediana de 7%. Apesar de relativamente baixa, essa taxa é importante para aqueles pacientes nos quais ocorre(11), pois isso pode atrasar o início do tratamento neoadjuvante, além de submeter o paciente a uma nova intervenção e a um segundo tempo cirúrgico.

No Brasil, o primeiro a injetar  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 na mama da paciente após a indução anestésica, isto é, no tempo intraoperatório, foi Delazeri(22). Gerson Jacob Delazeri(23), em sua dissertação de mestrado realizado na UFRGS (HCPA) intitulada “Injeção intraoperatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama”, concluiu que a injeção intraoperatória do radiofármaco é eficaz para identificação do LS. Deste então se tem utilizado essa técnica, com este radiofármaco, na pesquisa do linfonodo sentinela das pacientes submetidas à cirurgia por câncer de mama no HCPA.

A realização deste trabalho justifica-se pelo fato de não haver trabalhos similares publicados e nos quais sejam comparados os resultados da BLS com o uso do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 nos tempos pré-operatório e intraoperatório.

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente na mulher brasileira(1). Segundo o INCA, o maior valor de taxa média de incidência anual de câncer de mama ajustado por idade, por 100 mil mulheres, foi encontrado em Porto Alegre e corresponde a 91,8. A probabilidade de desenvolver câncer de mama aumenta com a idade, e a maior incidência ocorre em pacientes com idades entre 75 e 79 anos (24). O câncer de mama é semelhante em mulheres e homens, sendo que o câncer de mama masculina responde por 0,8% de todos os cânceres de mama(25).

A etiologia do câncer de mama é desconhecida, mas existem alguns fatores associados ao maior risco para o desenvolvimento dessa doença, como predisposição genética, meio hormonal adverso, incompetência imunológica, exposição a elementos carcinogênicos e a condições ambientais adversas(26). Sua carcinogênese está relacionada a uma cadeia de mutações gênicas que resultam em uma população tumoral heterogênea. Como consequência, há diferenciação quanto a, por exemplo, potencial metastático, antigenicidade e receptores hormonais, entre outros, dependendo do tipo histológico do tumor.

Entre os fatores prognósticos para o câncer de mama, podemos citar tipo histológico, grau histológico, tamanho tumoral e status axilar. Destes, o status axilar é o mais poderoso em prever sobrevida na ausência de metástases a distância(13).

#### 2.1.1 Tipo histológico

Os carcinomas mamários são classificados em vários tipos e subtipos e devem ser corretamente avaliados devido à associação prognóstica de cada um.

Em julho de 2012, a Organização Mundial da Saúde publicou a 4ª Edição da Classificação dos Tumores da Mama(27), modificando algumas características da edição prévia do ano de 2003. Os tumores epiteliais foram classificados em: a)

carcinoma microinvasor; b) carcinoma ductal invasivo (b.1-sem outra especificação; b.2 – tipos especiais); c) carcinoma lobular invasivo; d) carcinoma tubular; e) carcinoma cribiforme invasivo; f) carcinoma com elementos lobulares; g) carcinoma mucinoso; h) carcinoma com diferenciação em células de anel de sinete; i) carcinoma micropapilar invasivo; j) carcinoma com diferenciação apócrina e k) carcinoma metaplásico sem tipo especial. Além disso, existem mais onze tipos tumorais epiteliais raros, bem como três subtipos de tumores epiteliais/mioepiteliais e lesões papilares.

O carcinoma ductal *in situ* e a neoplasia lobular (carcinoma lobular *in situ* e suas variantes) foram considerados, segundo a OMS, como lesões precursoras de neoplasia mamária.

De todos os casos diagnosticados, 70-80% são do tipo carcinoma ductal invasor (CDI) sem tipo histológico especial(8). O tipo histológico do tumor mamário está relacionado à chance de disseminação tumoral para linfonodos regionais e ao prognóstico da paciente(28).

### 2.1.2 Grau Histológico

O grau histológico é outro fator prognóstico importante. Existem métodos para quantificar a provável agressividade clínica da neoplasia e sua aparente extensão e disseminação através da avaliação do grau de diferenciação das células tumorais e, em alguns cânceres, no número de mitoses ou nas características arquitetônicas(26). Os tumores bem diferenciados são classificados como Grau I e apresentam melhor prognóstico. Os pacientes com tumores de grau I têm uma sobrevida significativamente melhor do que aqueles com grau II e III tumores(29).

O Grau de Nottingham é a classificação de Bloom-Scarff-Richardson modificada, e usa o grau de formações tubulares, glandulares ou papilares, o número de mitoses e o pleomorfismo nuclear para classificar os tumores. Essa classificação também é dividida em graus 1, 2 ou 3 e relaciona-se ao prognóstico, bem como tende a aumentar com o tamanho tumoral(8). Quanto maior o grau, maior a tendência ao pior prognóstico. Pacientes portadores de tumor mamário grau 3, por

exemplo, apresentam um risco relativo de 4,4 para diminuição do intervalo livre de doença quando comparados a pacientes com tumor grau 1.

### *2.1.3 Tamanho tumoral*

Uma única célula tumoral pode demorar meses para se replicar e atingir o tamanho da menor massa anormal clinicamente detectável, que deve pesar cerca de 1 grama(26). Durante o crescimento tumoral, uma série de alterações ocorre nos tecidos normais circunjacentes, como infiltração progressiva, invasão e destruição(26).

O tamanho tumoral é diretamente proporcional à probabilidade de metástases axilares. Quanto maior o tumor primário, maior o risco de comprometimento linfonodal, recorrência e morte(28). O contrário também é verdadeiro: estudos em pacientes com tumores pequenos (<1cm, T1 ou T2) mostraram comprometimento axilar em menos de 30% dos casos(30). Além disso, tumores de dimensões menores associam-se a melhor prognóstico, tanto para sobrevida global como para doença livre de progressão(31). O tamanho do tumor primário é um indicador adicional do prognóstico na estimativa de um paciente em ser susceptível LS positivo(32).

### *2.1.4 Marcadores Tumoriais*

Graças às novas tecnologias de análise gênica, os tumores mamários podem ser classificados segundo a expressão proteica (proteômica) e de genes (genômica). Esta classificação estabelece os tipos preditivos de bom ou mau prognóstico ou de alta ou baixa probabilidade de resposta ao tratamento(27). Entretanto, os biomarcadores validados na prática clínica, indicados em todos os casos de câncer de mama, são os receptores hormonais (estrógeno e progesterona) e HER2. O método mais empregado para esta avaliação é a imuno-histoquímica usando amostras fixadas em formol e incluídas em parafina.

## 2.2 Estadiamento

O estadiamento dos cânceres é feito segundo o tamanho da lesão primária, a extensão para LN regionais e a presença ou ausência de metástases hematogênicas a distância(26). Baseado nisto, a “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) (33), classifica o câncer em TNM, sendo T relativo ao tamanho tumoral, N a disseminação para linfonodos e M a metástases a distância.

Em 2010, a AJCC publicou a 7ª edição da classificação tumoral TNM. Em relação ao T, esta edição classifica os estágios iniciais da doença mamária em Tis (carcinoma in situ), T1 (maior dimensão tumoral  $\leq 20\text{mm}$ ) e T2 (maior dimensão tumoral  $> 20\text{mm}$  e  $50\text{mm} \leq$ ) (Tabela 1 e Figura 1).

Sabe-se que mais de 2/3 das pacientes com tumores em estágio T1 e T2 não têm envolvimento em linfonodo axilar. Destas, metade realiza esvaziamento axilar desnecessariamente(13).

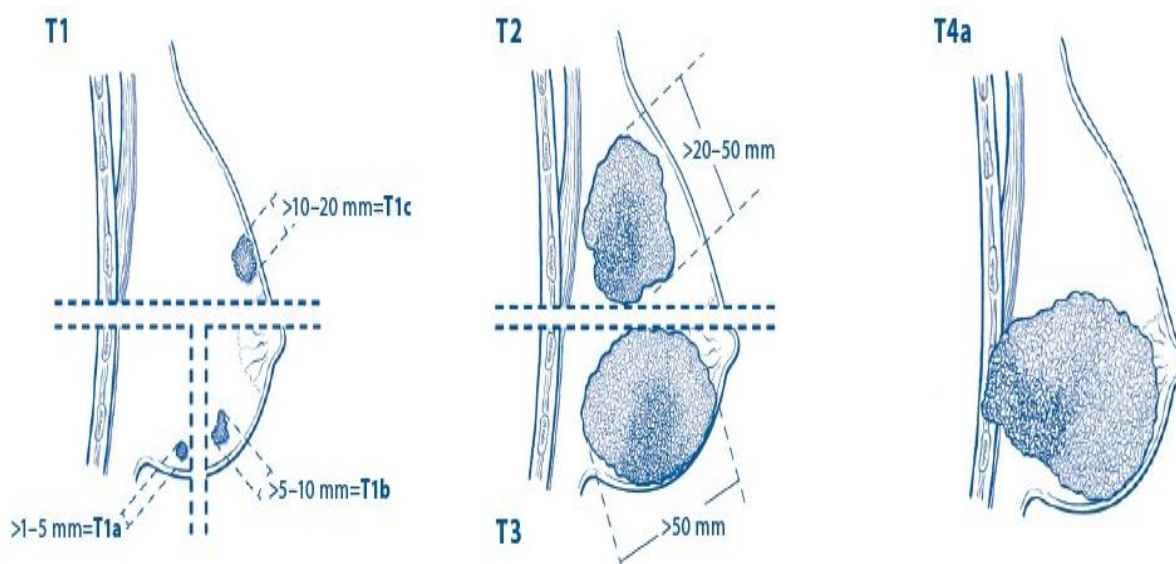
Tabela 1. Classificação do tumor (T) segundo os critérios da 7ª edição da AJCC.

<b>Tx</b>	<b>não se sabe o tamanho tumoral</b>
<b>T0</b>	<b>não há evidência de tumor primário</b>
<b>Tis</b>	<b>carcinoma in situ</b>
<b>Tis (DCIS)</b>	<b>carcinoma ductal in situ</b>
<b>Tis (LCIS)</b>	<b>carcinoma lobular in situ</b>
<b>Tis (Paget's)</b>	<b>doença de Paget</b>
<b>T1</b>	<b>maior dimensão tumoral <math>\leq 20\text{mm}</math>:</b>
<i>T1mi</i>	<i>- maior dimensão tumoral <math>\leq 1\text{mm}</math></i>
<i>T1a</i>	<i>- maior dimensão tumoral <math>&gt; 1</math> e <math>\leq 5\text{ mm}</math></i>

(continua)

<i>T1b</i>	- maior dimensão tumoral > 5mm e ≤ 10mm
<i>T1c</i>	- maior dimensão tumoral > 10mm e ≤ 20mm
<b>T2</b>	<b>maior dimensão tumoral &gt; 20mm e ≤ 50mm</b>
<b>T3</b>	<b>maior dimensão tumoral &gt; 50mm</b>
<b>T4</b>	<b>tumor que invade parede torácica ou pele:</b>
<i>T4a</i>	- extensão para parede torácica, sem incluir músculo peitoral
<i>T4b</i>	- ulceração/edema/nódulo satélite ipsilateral
<i>T4c</i>	- T4a + T4b
<i>T4d</i>	- carcinoma inflamatório

Figura 1. Figura adaptada de “AJCC 7th Edition, Staging Posters, provided by the American Cancer Society” representando a classificação tumoral (T).



Em relação às metástases linfonodais, a AJCC apresenta a classificação clínica N (Tabela 2), que se relaciona ao número e local de linfonodos regionais acometidos, e a classificação patológica pN (Figura 2). A pN, de maneira global, divide os grupos segundo o tamanho da metástase no linfonodo em células tumorais isoladas (CTi) (tumor solitário ou um pequeno aglomerado de células, que não tenha mais que 0,2mm no seu maior diâmetro, que não apresente evidências de atividade metastática ou penetração em vaso ou parede do seio linfático); micrometástases (maior diâmetro da metástase entre 0,2 e 2mm) e macrometástase (maior diâmetro da metástase maior que 2mm)(33,34). Destes, o significado e a relevância prática das micrometástases e CTi precisam ser melhor definidos(19).

Giuliano et al(35), em um trial realizado em 115 lugares envolvendo 891 pacientes com câncer de mama estágios T1-2 que realizaram BLS seguida ou não de dissecação axilar, encontraram micrometástase em 37,5% dos pacientes do grupo que realizou dissecação axilar e em 44,8% do grupo que obteve somente LS retirado. Em 10% dos pacientes do grupo com micrometástase em LS observou-se macrometástase em linfonodo não sentinela após a dissecação axilar. Não houve diferença significativa na sobrevida e no intervalo livre da doença entre os dois grupos durante o período de cinco anos de avaliação.

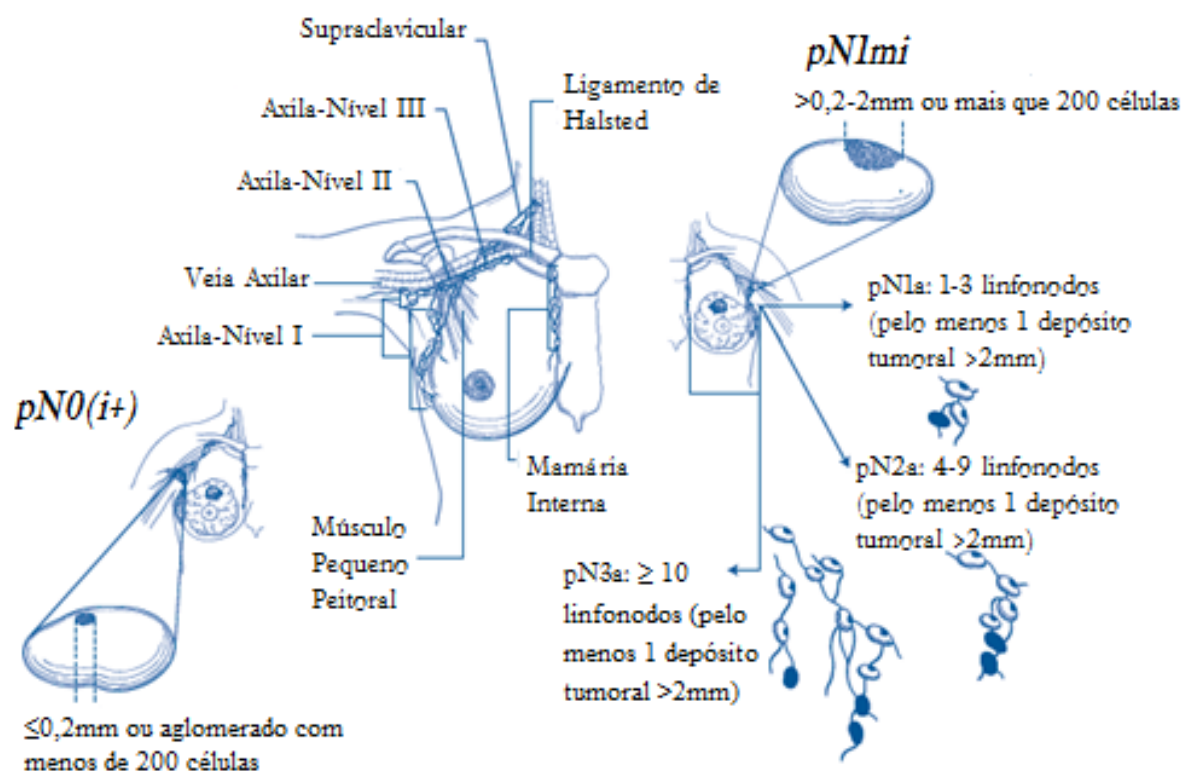
Tabela 2. Classificação linfonodal N, segundo os critérios da 7ª edição da AJCC.

<b>Nx</b>	LN regionais não podem ser avaliados (ex. já removidos)
<b>N0</b>	não há evidência de metástase em LN regional
<b>N1</b>	metástases em nível axilar I, II ipsilateral, que podem ser removidas
<b>N2 (N2a e N2b)</b>	metástases em nível axilar I, II ipsilateral, clinicamente fixadas OU metástase clinicamente detectada em cadeia mamária interna ipsilateral, sem evidência de acometimento axilar
<b>N3 (N3a, N3b e N3c)</b>	metástase em cadeia infraclavicular ipsilateral (nível III), com ou sem envolvimento de nível axilar I e II



	<p>OU</p> <p>metástase clinicamente detectada em cadeia mamária interna ipsilateral, com acometimento clinicamente evidente em nível I e II</p> <p>OU</p> <p>metástase em LN supraclavicular ipsilateral com ou sem acometimento de mamária interna ou nível axilar I e II</p>
--	--

Figura 2. Figura adaptada de “AJCC 7th Edition, Staging Posters, provided by the American Cancer Society” mostrando as possibilidades de acometimento linfonodal em câncer de mama e a respectiva classificação segundo a 7ª edição da AJCC.



## 2.3 Disseminação para linfonodos regionais

Os linfonodos regionais servem como barreiras efetivas contra a disseminação futura do tumor, pelo menos por um tempo(26). O envolvimento destes é, isoladamente, o melhor avaliador de prognóstico no câncer de mama. Sabe-se que a disseminação tumoral descontínua com o tumor primário diminui fortemente a possibilidade de cura, portanto os métodos para bloquear as metástases determinam um dos maiores benefícios para o paciente no tratamento do câncer de mama.

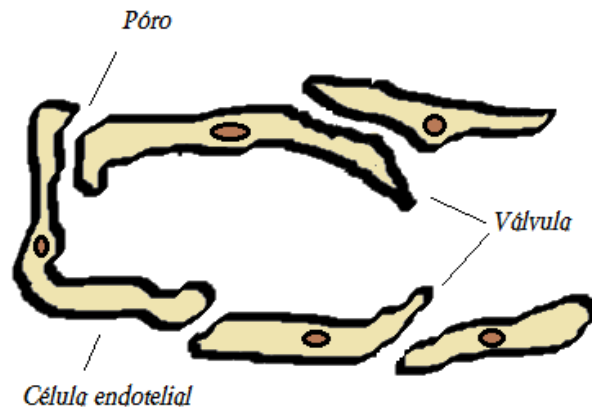
Os preditores para metástase linfonodal em uma cadeia linfática incluem tamanho do tumor primário, invasão vascular peritumoral, tamanho da metástase no linfonodo e extensão extranodal, e número de linfonodos já envolvidos(36).

### 2.3.1 Sistema linfático

O sistema linfático é uma via de transporte de líquido e material particulado que provêm dos espaços intersticiais. Este sistema é responsável pelo transporte de proteínas e de material particulado grande que não conseguem ser removidos por absorção direta pelos capilares sanguíneos. O material transportado é chamado de linfa (ou líquido linfático) e, durante seu percurso, passa através dos linfonodos, onde as partículas carregadas podem ser removidas e destruídas.

O transporte de material particulado grande só é possível porque os capilares linfáticos possuem uma estrutura especial a qual permite que substâncias de alto peso molecular (como porções de células tumorais) entrem quase sem qualquer tipo de impedimento (Figura 3). Essas partículas fluem para os linfonodos que, por serem revestidos por grande número de macrófago, fagocitam e impedem a disseminação geral destas pelo organismo (Figura 4)(37).

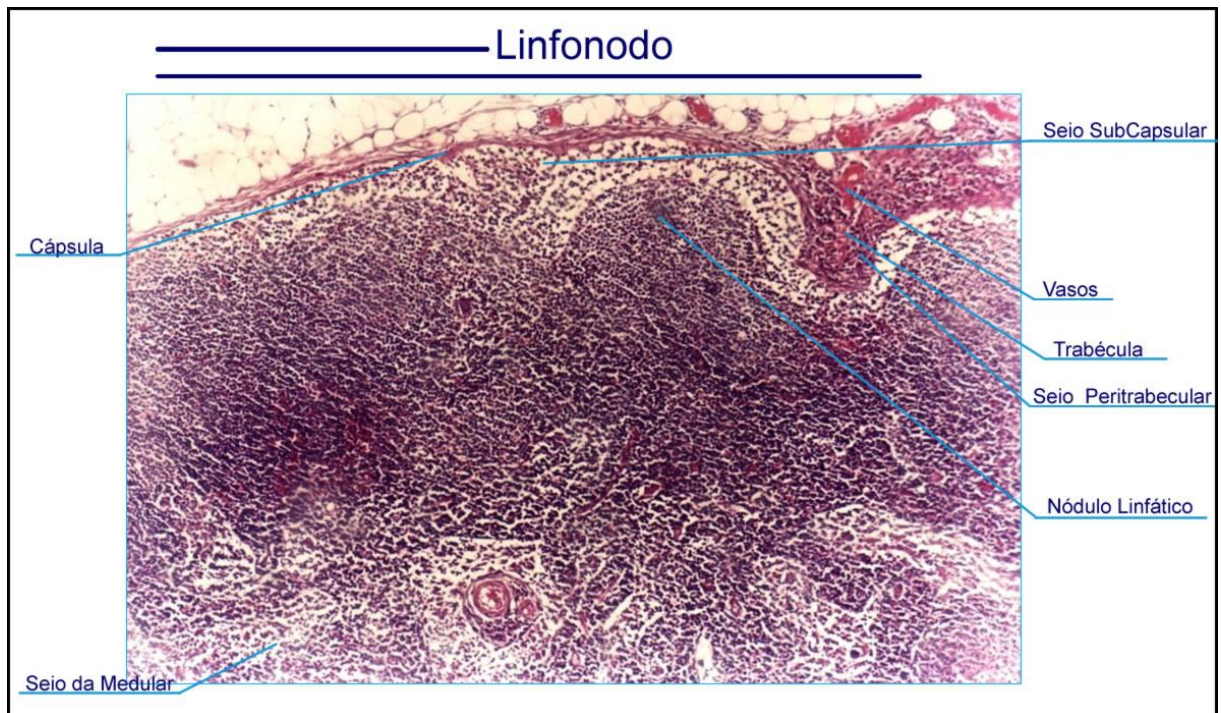
Figura 3. Esquema da estrutura de um capilar linfático.



Adaptado de Guyton & Hall. Tratado de fisiologia médica. 10<sup>o</sup> ed. Guanabara Koogan; 2002. p. 162

Em destaque, o poro, que permite a passagem de moléculas de alto peso molecular, e a válvula, que impede o retorno dessas moléculas para o espaço intersticial.

Figura 4. Corte histológico de linfonodo normal corado pela técnica de hematoxilina e eosina.



Fonte: Atlas virtual de histologia <http://w3.ufsm.br/labhisto/3.htm>

A linfa entra para o linfonodo através dos linfáticos aferentes (atravessando a cápsula), flui pelos seios medulares e, por fim, passa pelo hilo em direção aos linfáticos eferentes, que acabam desaguando no seio venoso. Os seios linfáticos são revestidos por grande número de macrófago e, se quaisquer partículas penetrarem nesses seios, os macrófagos as fagocitam para impedir a sua disseminação geral no organismo.

A intensidade do fluxo da linfa é determinada pelo produto da pressão do líquido intersticial pela atividade da bomba linfática, e qualquer fator que aumente a pressão do líquido intersticial também aumenta o fluxo linfático. Entretanto, se houver um obstáculo em algum vaso linfático ou linfonodo, causado por tumores malignos, por exemplo, o fluxo da linfa se fará por vias alternativas. Eis uma das razões do aparecimento de metástases de neoplasias malignas em LN que não fazem parte do sistema de drenagem preferencial da região anatômica sede do processo patológico(38).

Embriologicamente, os vasos linfáticos da mama se desenvolvem de maneira radial, com centro partindo do mamilo(6). Na região subareolar da mama, localiza-se o plexo de Sappey, um sistema rico em vasos linfáticos e responsável por grande parte da drenagem linfática mamária. Os canais linfáticos da mama usualmente passam pelo tecido glandular e emergem na base da axila, ao nível regional I dos linfonodos axilares. Mas isso pode variar e concentrações para cadeias linfáticas interpeitoral e mamária interna e linfonodos claviculares também podem ser observadas(18).

Um dos mais importantes estudos acerca da funcionalidade da drenagem mamária feminina, segundo Krag et al (11), foi realizado em 1972 por Vendrell Torne. Através da injeção de ouro radioativo na região subareolar da mama de 250 mulheres, divididas em grupos de cinquenta componentes segundo o quadrante onde o radiofármaco era injetado, ele identificou que a drenagem linfática não ocorre apenas para a axila(11).

### 2.3.2 Linfonodo sentinela

Em 1977, o urologista Cabanas reportou o conceito de LS após uma cirurgia de estadiamento de câncer de pênis(10). LS é definido como o primeiro linfonodo em uma cadeia linfática que recebe o fluxo da linfa vinda do tumor primário(13,26,30,38,39). Há uma progressão ordenada na disseminação tumoral nos linfonodos (30) e, se o LS está livre de tumor, o provável envolvimento dos outros LN gira em torno de 1%(13).

Vários estudos têm demonstrado que o conceito de LS é biologicamente válido. Um exemplo é o trabalho realizado por Veronesi et al (9), quando 163 pacientes com câncer de mama em estágios iniciais realizaram pesquisa do LS com uso de radioisótopo e posterior dissecação axilar: foi possível prever o status axilar em 156 (97,5%) dos 160 pacientes nos quais um linfonodo sentinela foi identificado; e em 32 (38%) dos 85 casos com linfonodos axilares metastáticos, o único linfonodo positivo foi o LS.

### 2.3.4 Metástase no linfonodo sentinela

As metástases são implantes tumorais descontínuos com o tumor primário, e, no câncer de mama, a forma mais comum de disseminação é através do transporte via vasos linfáticos. Invasão tumoral e metástase são as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer, justificando os intensos estudos acerca destes temas(26). Além disso, em câncer de mama, o status axilar ainda é o maior preditor de sobrevida(40).

O padrão de envolvimento dos linfonodos segue a rota natural da drenagem linfática. Como os tumores da mama geralmente surgem nos quadrantes superiores externos, eles geralmente se disseminam primeiro para os linfonodos axilares; os cânceres dos quadrantes inferiores drenam para os linfonodos ao longo das artérias mamárias internas. Além disso, pode ocorrer envolvimento das cadeias infraclavicular e supraclavicular.

Em análise de 4351 pacientes com tumor invasivo primário de mama, realizada por Viale et al(28), o tamanho da metástase no LS, o envolvimento de mais

de um LN e a ocorrência de invasão vascular peritumoral no tumor primário da mama aparecem como preditores independentes para metástase em outros linfonodos ( $P < 0,0001$ ). A prevalência de metástase no LS demonstrou estar associada diretamente com o tamanho tumoral, multifocalidade do tumor primário e com a ocorrência de invasão vascular peritumoral (todos  $P < 0,0001$ ) e estava associada inversamente com o tipo histológico favorável ( $P = 0,0007$ ). Este trabalho também evidenciou que pacientes com tumor de tipo histológico favorável  $\leq 1$ cm e sem invasão peritumoral tiveram risco menor de apresentar metástases linfonodais (9,5%), comparado ao risco aumentado (77,2%) de pacientes com tumor  $> 2$ cm e invasão vascular peritumoral.

Em 2006, Wada(40) realizou estudo retrospectivo de 185 pacientes com câncer de mama. Neste estudo, tamanho do tumor primário  $> 2$ cm, presença de invasão linfática, tamanho da maior metástase no LS  $> 2$ mm e acometimento metastático em 100% dos LS retirados apresentaram-se como preditores independentes para metástase em linfonodos não sentinelas.

Resultados semelhantes foram relatados em outros estudos, que suportam a hipótese de que o tamanho da metástase em linfonodo regional pode prever o status axilar. Di Tommaso et al(41) avaliaram o acometimento dos linfonodos axilares de 162 pacientes que obtiveram LS positivo para metástase e determinou que o risco de ocorrer metástase em LN não sentinela é baixo quando micrometástases de até 1mm no LS (8%), sendo significativamente maior quando micrometástases maiores que 1mm (28%) e bastante maior quando macrometástases (43%). Viale et al(34), na análise de 1228 pacientes com câncer de mama, concluíram que pacientes com micrometástases no LS têm um risco significativamente menor (13-24%) de envolvimento axilar do que pacientes com metástases maiores que 2mm (45-79%).

#### **2.4 Tratamento do câncer mamário em estágios iniciais – linhas gerais**

A decisão terapêutica nas pacientes diagnosticadas com câncer de mama baseia-se principalmente no estágio em que a doença neoplásica é diagnosticada. Além disso, tamanho tumoral, status linfonodal, presença de receptores de

estrogênio e progesterona no tecido tumoral, fator de crescimento tumoral HER2, status menopausal e estado geral de saúde da paciente também são avaliados(33).

Aproximadamente quarenta anos atrás, o tratamento para toda mulher com diagnóstico de câncer de mama, independentemente do estágio, era a mastectomia radical de Halsted, que é a retirada da glândula mamária em monobloco com musculatura peitoral e conteúdo da axila(31). Essa cirurgia provoca mutilação e morbidades importantes que envolvem diretamente a qualidade de vida da paciente submetida.

Atualmente, sabe-se que esta terapia sozinha e generalizada para todas as pacientes acometidas pelo câncer de mama é inadequada. Carlson & Wood(36) citam inúmeros trabalhos publicados os quais demonstram que, para pacientes com câncer de mama inicial, a dissecação axilar e as cirurgias radicais não são necessárias. Tais trabalhos defendem a ideia de que estas pacientes podem realizar mastectomia parcial, irradiação em toda a mama remanescente e terapia sistêmica, além de investigação axilar.

A investigação axilar é necessária sempre que houver carcinoma invasor(19). Nas pacientes com axila clinicamente negativa, para evitar o esvaziamento radical e suas complicações, realiza-se a biópsia do LS. O LS traduz, com elevada acurácia, o estado do resto da axila, com valor preditivo negativo em torno de 95% (se LS é negativo não há necessidade de proceder ao esvaziamento axilar)(18). A identificação de metástase linfonodal axilar indica, entretanto, presença de doença sistêmica e necessidade de quimioterapia(36).

O primeiro estudo mais amplo em relação ao tratamento do câncer de mama iniciou em 1971 por meio da “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 trial”: 1765 mulheres com câncer de mama foram randomizadas em cinco grupos de tratamento. As com LN axilar clinicamente palpável eram subdivididas segundo o tratamento que realizavam em mastectomia de Halsted (cirurgia radical) ou mastectomia total (remoção da mama sem o músculo ou linfonodo) e recebiam radioterapia local. As mulheres sem LN palpável eram divididas em três grupos: as que recebiam mastectomia de Halsted com dissecação axilar, as que recebiam mastectomia total e radiação local e as que recebiam mastectomia e dissecação

axilar apenas se houvesse sinais de recorrência linfonodal. Houve 40% de incidência de metástase linfonodal oculta no grupo de mastectomia radical e 19% de incidência no grupo da mastectomia total; a sobrevida foi similar entre os grupos após 25 anos. Em geral, mulheres com LN palpável obtiveram pior taxa de sobrevivência que as sem LN palpável, e o tratamento local da axila não obteve efeito na sobrevida(36).

## **2.5 Biópsia do Linfonodo Sentinela**

A BLS foi introduzida na prática clínica na década de 1990 por Morton et al. Foi desenvolvida para auxiliar o cirurgião na decisão de realizar ou não a dissecação axilar completa. É um método extremamente sensível e específico para prever metástase em linfonodos regionais. Hoje, ela é usada em casos de câncer de pênis, vulva, colo uterino e câncer de cabeça e pescoço (além de melanoma e câncer de mama, os dois tipos de cânceres em que a BLS é mais utilizada)(39).

Em câncer de mama, a BLS está sendo cada vez mais realizada, isso porque métodos modernos de screening têm possibilitado o diagnóstico precoce do câncer de mama, quando os linfonodos axilares ainda não apresentam metástases(43). Nestes casos, a dissecação axilar torna-se excessiva, além de expor a paciente a todas as morbidades inerentes ao método(44). A BLS emergiu como uma alternativa para determinação do status axilar de maneira a diminuir a morbidade associada à dissecação. Se o LS for positivo, então a dissecação axilar completa deve ser realizada.

A dissecação axilar completa em todas as pacientes com LS positivo está sendo questionada em relação aos reais benefícios e ao aumento de sobrevida. Em, aproximadamente, 50-65% dos pacientes, o LS é o único acometido de toda a cadeia linfática(40).

A BLS é um método seguro e preciso para predizer o envolvimento de linfonodos axilares no câncer de mama precoce(19)(44). A identificação do LS excede 90% quando tecnicamente bem realizada (96,8% dos casos, segundo Carvalho et al(19), com previsão do estado da axila em 92% dos casos) e a acurácia é maior que 95% (acurácia de 98% quando LS negativo para metástase)(39).



A taxa de falso negativo é dependente da habilidade do cirurgião na remoção correta do LN, a chamada curva de aprendizado. É desejável taxa menor do que 5%(20), entretanto estudos têm mostrado taxas maiores(19,20).

O risco da não detecção de metástase em LS é de 1 a 4% em pacientes com tumor T1, e maior que 15% em pacientes com tumor em estágio T3(19). Esses dados alertam para a importância do desenvolvimento de métodos mais precisos para detecção do LS, e alguns autores advogam a favor do mapeamento da drenagem linfática com injeções separadas de radiotraçador e corante azul(20).

Segundo estudo de Carvalho et al(19), em acompanhamento de pacientes que realizaram BLS sem dissecação axilar durante um período de 24-60 meses, a taxa de recorrência axilar foi 0,45% (sendo que existem trabalhos mostrando variação de 0 a 1,4%).

O uso de pesquisa de LS, no entanto, ainda apresenta um certo atraso, e uma das principais razões para isso é a falta de uniformização no uso do método(39). Algumas controvérsias envolvem o melhor radiotraçador a ser injetado, o uso de solução de azul patente, o agente de mapeamento ideal e o sítio e o tempo da injeção do radiofármaco(39,45). Várias técnicas têm sido desenvolvidas visando otimizar a identificação do LS e reduzir o número de falsos negativos que, apesar de relativamente baixo, é importante nos pacientes em que ocorre(18).

### *2.5.1 Dissecação axilar*

Presença versus ausência de metástase em LN axilar é o aspecto mais poderoso na estratificação do risco de recidiva em pacientes com câncer de mama(6). A dissecação axilar em nível I e II é o padrão ouro na determinação do status axilar linfonodal(18) e se tornou parte da cirurgia do câncer de mama desde sua descrição na mastectomia radical. O objetivo desta dissecação é identificar as metástases axilares e manter o controle regional, porém, apesar da sua alta acurácia, sua contribuição como terapia local para a sobrevivência das pacientes é controversa(35).

A dissecação axilar tem alta morbidade, com riscos de complicações como seroma, infecção, linfedema, dor, limitação do movimento do membro superior e parestesia. Como essas morbidades podem se tornar crônicas em algumas pacientes, a BLS foi desenvolvida para precisar o estágio da drenagem tumoral para linfonodos axilares com menor morbidade. Além disso, cerca de 60% das pacientes com câncer de mama em estágios iniciais - e que realizaram dissecação axilar - não apresentam metástases linfonodais ou a metástase axilar era limitada ao LS, logo, não precisariam realizar a dissecação (39,46).

Da primeira para a segunda metade do século passado, a remoção dos LN axilares em câncer de mama passou de terapêutica para processo de estadiamento(18)(43). Segundo o consenso de 2005 da Sociedade Americana de Cirurgiões da Mama, o “*Consensus Statement on Guidelines for Performing Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer*”(46), a decisão de omitir completamente a dissecação axilar requer discussão do cirurgião com o paciente acerca dos riscos da cirurgia e dos benefícios das informações sobre estadiamento e/ou dissecação axilar(46).

Em estudo recente, Dutta et al(45) defendem a ideia de que a remoção dos linfonodos deve ser realizada até o quarto LN do nível I em todas as pacientes com câncer de mama T1 e T2 e axila clinicamente negativa. Relatos da literatura mostram que somente 1% a 2% dos pacientes com metástase em LN serão perdidos se quatro LN forem retirados na BLS(45).

Veronesi et al(47) realizaram dez anos de follow up de 516 pacientes randomizadas com câncer de mama. As pacientes eram divididas em dois grupos: as que realizaram BLS e dissecação axilar e as que realizaram BLS e dissecação axilar somente se metástase em LS. O grupo que realizou dissecação axilar somente se metástase em LS apresentou média de recidiva regional de 0,77%, melhor mobilidade do braço e menos dor. Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida entre os dois grupos, sugerindo que a dissecação axilar não é benéfica (47).

A dissecação axilar em pacientes com carcinoma ductal in situ ainda é questionável, ainda mais quando se evidencia que o LS apresenta micrometástases

ou CTI. Ko et al(48), ao avaliarem o risco de acometimento metastático em linfonodo axilar de 293 pacientes com tumor microinvasivo da mama, encontraram CTI em apenas dois casos (1,2%) e, nesses casos, o LS era o único envolvido.

### 2.5.2 Indicações

A biópsia do linfonodo sentinela é adequada para praticamente todos os casos de câncer de mama estágios T1-3. A indicação principal é em casos de câncer primário invasivo da mama de, no máximo, 5cm de diâmetro e axila clinicamente negativa(28,49).

Entre as contraindicações citadas em muitos estudos, encontram-se os casos de lesões multicêntricas, manuseio cirúrgico prévio da axila, cirurgia mamária extensa prévia, lesão inflamatória ou localmente avançada, rádio ou quimioterapia prévias e LN clinicamente suspeito(46). Porém, segundo o Consenso da Sociedade Americana de Cirurgiões da Mama(46), a BLS pode ser utilizada inclusive em pacientes com doença multifocal/multicêntrica e cirurgia mamária prévia, mas é mais limitada em casos de cirurgia axilar prévia mínima (especialmente BLS), pós radioterapia e pós quimioterapia neoadjuvante. A decisão de realizar BLS nessas situações requer julgamento individualizado pelo cirurgião e é fundamental o mapeamento linfático adequado e de maior precisão possível.

O câncer de mama multicêntrico é definido como presença de tumor em dois ou mais quadrantes da mama. Para a maioria dos autores, é uma contraindicação para realização da BLS porque tumores localizados em quadrantes diferentes da mama supostamente não drenam para o mesmo LN (50).

Em pacientes com carcinoma *in situ* puro da mama, isto é, que não tem foco invasivo, a taxa de acometimento metastático linfonodal é muito baixa (0,39% segundo Tada et al(49), subindo para 7,5% quando associado a câncer microinvasor, segundo Ko et al(48)), tornando a BLS controversa. Usualmente a biópsia não é feita quando se decide por cirurgia conservadora da mama(48). Existe, porém, chance de se detectar carcinoma microinvasor associado ao *in situ*, o que geralmente ocorre em exame da peça cirúrgica. Por isso, as diretrizes da ASCO

recomendam BLS em pacientes com carcinoma ductal *in situ* de alto grau e em pacientes que se submeterão à mastectomia total (pois após a remoção total da mama é impossível realizar detecção de LS) (19).

O papel da BLS em doença inflamatória da mama ainda permanece indefinido. Se há dúvida na identificação correta do LS, o esvaziamento axilar é indicado.

### 2.5.3 Técnicas

As principais técnicas para a pesquisa de linfonodo sentinela estão relacionadas ao uso de corante azul patente e ao uso de radiotraçadores. A morbidade relacionada à BLS, apesar de significativamente menor que a observada nas pacientes que realizam dissecação axilar, não é zero. Por isso é importante a aplicação de uma técnica mais precisa, que apresente tempo menor e menos manipulação da axila da paciente.

Straver et al(51), em série avaliando 2000 casos de pacientes com câncer de mama, encontraram taxa de 3% de linfonodos positivos para metástase e não marcados pelo radiofármaco ou pelo corante azul; ainda assim se encontra na faixa aceitável de falsos negativos, que deve ser menor que 5%(20). Sabe-se, também, que os programas de LS com menores taxas de falso negativo reportam à retirada de, em média, dois linfonodos por dissecação(52).

A detecção de vários LN durante a pesquisa intraoperatória, com a migração do corante azul ou radioisótopo, pode ser a representação de linfonodos secundários ou simplesmente uma variação anatômica normal em que os vasos linfáticos de um determinado sítio do peito drenam simultaneamente (19,53).

A técnica de dois traçadores (corante azul e  $^{99m}\text{Tc}$  ligado a um fármaco) foi bem aceita desde que foi descrita, em 1996, por Albertini et al (54). Esta abordagem produz as melhores taxas de identificação do LS em câncer de mama(20).

O sucesso da BLS é maximizado e o número de falsos negativos minimizado pela combinação de exame intraoperatório digital, uso de corante azul e

mapeamento com radioisótopo(52). Lyman et al(45), em uma meta-análise da literatura, acharam taxas de falsos negativos na BLS entre 7% e 9,9%, com melhores resultados quando empregados dois traçadores.

## **2.6 Histologia e anatomopatológico**

As técnicas usadas na avaliação histológica transoperatória do LS incluem congelação, “imprint” citológico e/ou teste rápido de imuno-histoquímica. O padrão ouro, porém, é a parafina realizada no tempo pós-operatório(19).

Embora a técnica da congelação apresente a vantagem de ter maior sensibilidade, ela, porém, manipula mais o LN e pode provocar artefatos pós manipulação, bem como consumir tempo e tecido linfonodal.

O “imprint” pode demonstrar detalhes citológicos claros e rápido diagnóstico, preservando o tecido para a seção definitiva em parafina – com a desvantagem de o número de células examinadas ser menor e as chances de resultado indeterminado aumentarem(13).

A técnica utilizada varia muito e dependerá da rotina estabelecida por cada serviço de patologia.

## **2.7 Biópsia do linfonodo sentinela e medicina nuclear**

### *2.7.1 Radiofármacos*

Alex and Krag foram dos primeiros a investigar o uso de radiotraçador para mapeamento linfático e identificação de LS(39). Em 1972, Vendrell Torne injetou ouro radioativo na mama de 250 mulheres e analisou a sua migração. Desde então, vários radiofármacos têm sido usados para BLS.

Na história natural do câncer de mama, o processo para as células tumorais alcançarem o LN pode durar anos. Há algumas diferenças entre o transporte do radiotraçador e o transporte das células tumorais do tumor até o linfonodo, entre elas, o tamanho das partículas (1 $\mu$ m do radiocoloide versus 16 $\mu$ m da célula tumoral).

A identificação da radiação no LS depende da captação do traçador da parede mamária pelos vasos linfáticos intramamários e o subsequente trânsito para o LS. O sucesso dessas etapas varia de acordo com o tamanho da partícula e a quantidade do fluido injetado. Partículas menores migram mais rápido; similarmente, um volume maior do fluido gerará pressão maior para um trânsito mais rápido(6). A taxa de clareamento do radiofármaco depende também do tamanho da partícula, sendo que grande parte das partículas ficam retidas no sítio da injeção(55), por isso é conveniente utilizar um filtro, em geral de 0,22µm, para assegurar a uniformidade de partículas menores(30).

Uma variedade de radiofármacos já foi usada para identificação do LS nos últimos trinta anos. Inicialmente foi utilizado  $^{198}\text{Au}$ -coloide nos Estados Unidos da América (EUA), mas podemos citar radiofármacos como o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -enxofre coloidal,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -soroalbumina-humana ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SAH) (não é particulada; pequena retenção nos linfonodos),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocoloide (utilizado na Europa, não disponível nos EUA),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -antimônio-enxofre-coloidal (não está mais disponível),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fitato e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Dextran-500(30,56).

A principal variável entre os radiofármacos é o tamanho da partícula (Tabela 3). O ideal é que o tamanho seja pequeno o bastante para migrar rapidamente pelos vasos linfáticos, porém grande o suficiente para não atravessar a membrana dos capilares(39). Além disso, segundo Dauphine(57), um grande volume do radiofármaco, por aumentar a pressão, é essencial para o sucesso do método.

Tabela 3. Medida do tamanho da partícula de alguns dos principais radiofármacos utilizados na pesquisa do LS em câncer de mama.

<b>Tamanho da partícula</b>	<b>Radiofármaco</b>
<4 nm	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Dextran
<4 nm	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albumina Humana
1 – 15 nm	$^{198}\text{Au}$ -coloide

15 – 50 nm	$^{99m}\text{Tc}$ -antimônio enxofre coloidal (continua)
80 nm	$^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide
>50 nm	$^{99m}\text{Tc}$ -enxofre coloidal (dependente da filtração)
200 – 1000 nm	$^{99m}\text{Tc}$ -microcoloide
200 – 1000 nm	$^{99m}\text{Tc}$ -enxofre coloidal (não filtrado)

*Fonte: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJT. Diagnostic Nuclear Medicine. Fourth. Lippincott Williams & Wilkins; 2002*

No Brasil, os dois fármacos associados ao  $^{99m}\text{Tc}$  que são utilizados na BLS em câncer de mama são o Fitato e o Dextran-500. Xavier et al (12), em comparação de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 e  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato em quarenta pacientes submetidas ao mesmo exame com os dois radiofármacos, encontrou que o Dextran marca mais casos e tem mais linfonodos marcados à cintilografia que a solução de Fitato. Para tanto, os serviços de Medicina Nuclear e Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre intitularam este como o radiofármaco de escolha.

### 2.7.2 Tipo de injeção

As quatro principais formas de injeção usadas na BLS são peritumoral, dérmica/subdérmica, intratumoral e subareolar. A taxa de falsos negativos é similar entre todas, logo, a escolha deve seguir fatores como simplicidade, conveniência, eficiência, segurança e satisfação do paciente(58).

Apesar de a injeção intratumoral ter sido relatada com sucesso em muitos estudos, este método não é aconselhável porque pode causar atraso ou até mesmo evitar a migração para os canais linfáticos(20,39). O tecido intratumoral tem relativa maior pressão intersticial e intracelular, não há vasos linfáticos em massas tumorais e, além disso, a injeção intratumoral pode não ser segura por poder carregar células tumorais no trajeto da saída da agulha(39). Numerosos estudos com uso de injeção intratumoral do radioisótopo demonstraram que cerca de 10% dos cânceres de mama apresentarão drenagem para cadeia não axilar (com LS localizado em cadeia mamária interna ou em região supraclavicular)(6).

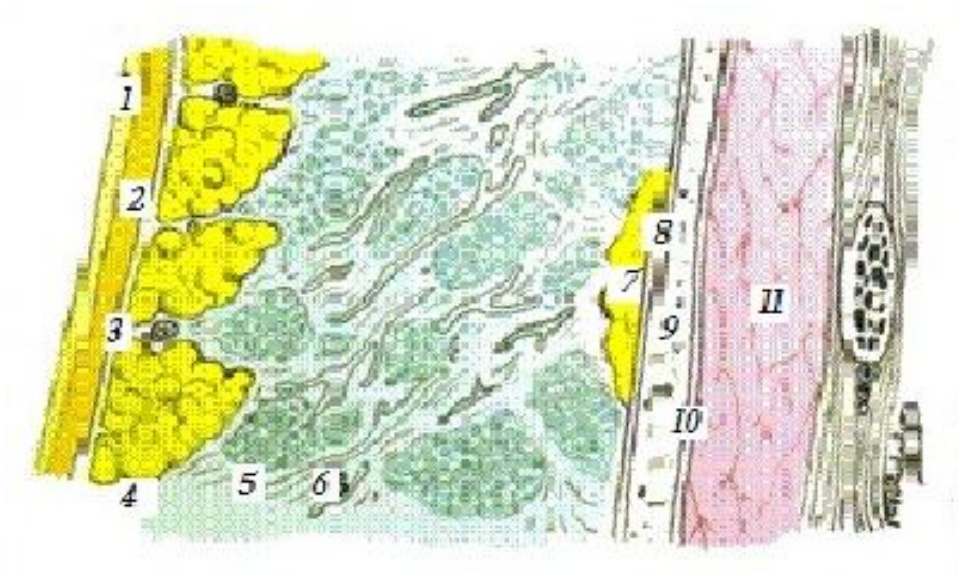
No centro pioneiro em linfocintilografia dos EUA, foi estabelecida como padrão a injeção peritumoral, mas atualmente já existem estudos que mostram concordância da drenagem linfática com uso de injeções intradérmica e intraparenquimatosa de fluido. Logo, injeção dérmica ou, até mesmo, subareolar são alternativas razoáveis para avaliar a drenagem linfática da mama(6).

Dr Klimberg e associados foram os pioneiros na técnica de injeção subareolar do radiocoloide para BLS(58), e Agwunobi e Boak reportaram a técnica da linfocintilografia com esse tipo de injeção(59). Segundo Dauphine(57), a injeção subareolar demonstra rápida migração para a axila, com identificação do “hot spot” (área focal hiperradioativa) axilar entre dois a quinze minutos. O sucesso da rápida migração do radiofármaco para o LN é justificado pela presença do rico plexo linfático de Sappey(57). Há relatos de que a injeção subareolar também pode ser usada com segurança em pacientes com tumores multicêntrico(22). Entretanto, em estudo da drenagem linfática mamária de 730 pacientes, não houve diferença significativa nas taxas de identificação ou no número de LN entre injeção subareolar e subcutânea, concluindo que as duas técnicas parecem resultar na identificação do mesmo LN(22).

Injeção subdérmica é distinta de intradérmica e subcutânea. O nível subdérmico contém número abundante de vasos linfáticos, o que não é observado no nível subcutâneo (Figura 5). O tecido intersticial da mama, comparado com a subderme, apresenta bem menos vasos linfáticos. McMasters et al(60) publicaram um estudo multi-institucional mostrando que a identificação do LS é significativamente maior usando injeção intradérmica em comparação com outros métodos. Lee et al(61), em estudo que avaliou 73 pacientes que receberam injeção intradérmica periareolar e realizaram imagens dinâmicas durante 45 minutos, demonstrou rápido fluxo do radiofármaco e sucesso na localização do LS dentro do tempo de quinze minutos em 96% dos casos(61).



Figura 5. Esquema da visão sagital da mama.



Fonte:<http://www.clinicoplanas.com/files/0001/planas1212b127y128y775737219/web.system/assets/contents/articulos/articulo13/articulo13.htm>

1-Epiderme; 2-Derme; 3-Fásia superficial, tecido conectivo supraglandular, ligamentos de Cooper e vasos sanguíneos; 4-Tecido adiposo supra e interglandular; 5-Tecido glandular; 6-Ductos mamários; 7-Tecido adiposo retromamário; 8-Fásia profunda; 9-Tecido retromamário; 10-Fásia peitoral superficial; 11- Músculo peitoral maior.

### 2.7.3 Tempo da injeção

O tempo da injeção do radioisótopo pode ser realizado até 24 horas antes da cirurgia(58). Alguns autores advogam, entretanto, a injeção do radiocoloide na sala de operação, sem o uso da imagem(20), mesmo porque, estudos como o realizado por Maza(62) identificaram que a migração do radiofármaco para o LN deve ocorrer entre dois e cinco minutos.

Na Europa, seguindo os parâmetros do Instituto Europeu de Oncologia, a injeção é aplicada entre doze a 24 horas antecedente à cirurgia, com subsequente aquisição de imagens. Eles acreditam que desta maneira o planejamento do tempo cirúrgico é melhor(9).

Gray et al (63), em estudo de 546 pacientes sobre a influência do tempo da injeção de  $^{99m}\text{Tc}$ -coloide no sucesso do mapeamento do LS em câncer de mama, concluiu que não existe diferença entre aplicação da injeção no dia da cirurgia ou no dia anterior à cirurgia.

#### *2.7.4 Proteção radiológica*

A dose de radiação injetada na BLS em câncer de mama varia de 0,1 a 4 mCi. Dessa dose, cerca de 20% é absorvida sistemicamente pelo paciente e deve ser incluída como dose de radiação efetiva(64).

O limite de dose anual para membros do público geral é de 1mSv, aumentando para 5mSv/ano para profissionais de medicina nuclear. Essa dose pode ser comparada ao risco de um fumante morrer de câncer de pulmão(65).

De toda a dose administrada no paciente, aproximadamente 1% apenas migra para o LS(66); 90% dos linfonodos têm doses menores do que 100 $\mu\text{Sv}$  (10mrem/h a 3cm)(20).

Conclui-se que a dose efetiva estimada para o paciente é muito baixa e que a dose de radiação em cirurgiões e patologistas é extremamente baixa, bem abaixo do limite da dose para público em geral.

### **2.8 Injeção Intraoperatória**

Krag et al (11) foram os primeiros a relatar a identificação de linfonodo radioativo com uso de detector gamma probe e sem realização de imagens em pacientes com câncer de mama, no ano de 1993. Após a publicação desse trabalho pioneiro, foi realizado um estudo multicêntrico para validação da nova técnica. Pacientes com câncer de mama invasivo e axila clinicamente negativa recebiam injeção de 1mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulgor-coloide em quatro pontos diferentes da mama e, posteriormente, era realizada a pesquisa intraoperatória do ponto radioativo com auxílio do gamma probe, sem a realização das imagens prévias. Entretanto, a administração do radiofármaco era realizada em algumas horas anteriores à cirurgia,

no tempo pré-operatório. O valor preditivo negativo encontrado foi de 96%, a sensibilidade foi menor que 89% e 8% dos linfonodos retirados eram extra-axilares.

O primeiro estudo a descrever a técnica de injeção intraoperatória de radioisótopo foi publicado por Layeeque em 2004(58). O método constava de injeção subareolar intraoperatória de radiofármaco e de corante azul patente. O tempo médio entre a injeção e a incisão axilar foi 19,9 minutos.

A não utilização da linfocintilografia estaria justificada por trabalhos demonstradores de que o exame não aumenta o índice de detecção do LS(60). A detecção do LS com o gamma probe e sem a realização das imagens apresenta sucesso na identificação em mais de 90% dos casos(67) (91,5% dos casos, segundo Aarsvold et al(39), chegando a variar de 96 a 99%(58)). A taxa de falsos negativos em geral é menor que 10%.

McMasters(60) demonstrou não haver diferença na taxa de identificação do LS, taxa de falso negativo ou número de LN retirados com a realização da imagem (linfocintilografia). Resultados semelhantes foram encontrados por Dalezieri et al (22) em estudo pioneiro no Brasil ao injetar  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 em tempo intraoperatório na mama de 74 pacientes.

Injeção do radiocoloide em paciente ainda na sala de operação, após indução anestésica, é defendida pelos autores que acreditam que o custo-benefício da realização das imagens não é bom. Seu uso diminui o atraso na programação da sala operatória por apresentar melhor logística, evitando a ida do paciente ao serviço de medicina nuclear. Além disso, elimina a dor da injeção, reduz a ansiedade que o procedimento prévio pode causar, bem como diminui os custos(57,63).

Outros autores, entretanto, consideram a linfocintilografia um mapa que aumenta o nível de confiança na detecção correta do nódulo quente(39) e, eventualmente, identifica drenagem para cadeia mamária interna(6). Segundo Layeeque et al(58), a identificação do LN em cadeia mamária interna pode, porém, ser um problema técnico e não a real drenagem mamária, além de não se saber ainda qual a implicação clínica da identificação de linfonodos desta cadeia(58).

Linfonodos não axilares já foram demonstrados em mais de 10% dos casos em que apenas o gamma probe intraoperatório foi utilizado durante a manipulação por cirurgiões experientes(67).

Biópsia do LS sem imagem pré-operatória pode ser considerada operador dependente(61), com curva de aprendizagem de limite mínimo da realização de vinte procedimentos por cirurgião para validar a técnica e minimizar os resultados falsos negativos(46).

## **2.9 Injeção pré-operatória e linfocintilografia**

A linfocintilografia foi introduzida na prática clínica em 1958(18) e é o mapeamento da rota linfática através de imagens obtidas da detecção da radiação gamma injetada no paciente. Na pesquisa do LS em câncer de mama, a linfocintilografia identifica o fluxo que flui da mama em direção ao linfonodo, e confirma a área focal quente, isto é, com maior concentração radioativa e que se encontra em LN.

Muitas controvérsias existem a respeito da realização pré-operatória da linfocintilografia: o modo que deve ser feito e seu real valor prático. Segundo Veronesi(9), a realização de linfocintilografia 24 horas antes da cirurgia com uso de gamma probe intraoperatório apresenta taxa de identificação do LS em 98% dos casos e 2,5% de falsos negativos(67). Pijpers et al reportaram que imagem pré-operatória ajuda a identificar 10% dos casos que obtiveram falha na identificação com o gamma probe intraoperatório.

As imagens podem ser realizadas a partir de cinco minutos até uma hora posterior à injeção do radiofármaco(39), mas eventualmente a visualização do LN pode levar horas(6). As imagens guiam o cirurgião, pois demonstram a localização aproximada do LN radioativo, a existência de mais de um LN radioativo, e são essenciais para identificar drenagem para cadeia mamária interna(39,68). A identificação de LN radioativo em cadeia mamária interna pode também auxiliar no plano radioterapêutico e da terapêutica sistêmica(6).

Duas imagens, uma na projeção anterior e outra na projeção lateral, conseguem definir a relação espacial do linfonodo na axila(39). Logo, uma incisão menor previamente planejada poderá ser feita com auxílio da localização mais precisa do LS, realizada através da imagem.

Em adição às imagens normais, ocorrência de imagens de padrões diferentes tem sido descritas. Entre estas, podemos citar falha na migração do radiocoloide pelos canais linfáticos e ausência de acúmulo em LN. Tais situações podem resultar na remoção de mais linfonodos ou inclusão em tratamento radioterápico(20).

Em aproximadamente 80% das pacientes com câncer de mama, o LN mais quente prediz metástase linfonodal, porém, quando múltiplos linfonodos são identificados na cintilografia, todos eles devem ser retirados(6). Kuo et al(68) analisaram o resultado de 467 pacientes que realizaram BLS com linfocintilografia prévia. Nesse estudo, o LN mais quente detectou metástase em 90% dos casos; quando o LN mais quente era o primeiro de uma drenagem única visto à linfocintilografia, ele podia detectar metástase com um FNR de 0%; o FNR era de 58% quando o LN era um dos primeiros na presença de várias rotas de drenagem e 71% quando o LN mais quente não era o primeiro. Concluiu-se que a presença do nódulo linfático mais quente deve ser relacionada à imagem cintilográfica.

Em estudo com 1436 pacientes, realizado por Wong e colaboradores (61), a taxa de falsos negativos foi de 14,3% quando apenas um LS foi retirado, contra 4,3% quando múltiplos LS foram detectados e removidos. Logo, as imagens pré-operatórias podem ser essenciais para identificar quantos linfonodos concentram a radiação e devem ser removidos.

Outra questão muito importante relaciona-se ao tempo cirúrgico. O tempo da identificação do nódulo linfático realizado com o gamma probe e sem as imagens é, em média, de vinte minutos, o que contrasta com as situações em que imagens e marcação na pele são usadas junto com o gamma probe(34) quando se fazem necessários apenas cinco minutos.

## 2.10 Gamma probe

Contadores gamma probe são detectores portáteis de radiação que foram desenvolvidos e usados primeiramente no final de 1940 para detectar radiação gamma do  $^{32}\text{P}$ . Atualmente, são usados durante o ato operatório para localizar os linfonodos que concentraram a radiação proveniente do radiofármaco injetado na paciente.

A detecção correta do sítio da emissão da radiação e retirada do LN radioativo é operador dependente, isto é, é fortemente dependente da habilidade do cirurgião. O número de contagens detectadas no LN depende também de variáveis do próprio equipamento (gamma probe), da dose de radiação injetada e do ângulo de incidência do probe em relação ao LN durante a manipulação pelo cirurgião(69).

O gamma probe pode ser usado dentre minutos até 24 horas após a injeção radioativa para auxiliar na detecção do LS durante a cirurgia. Experiências recentes mostram que o gamma probe intraoperatoriamente tem acurácia superior a 90% para detectar o LS, e a incidência de falsos negativos é muito pequena(30).

Nem sempre o linfonodo mais radioativo é o LS. Wada (70) analisou 503 pacientes em que todos os linfonodos radioativos tintos de azul foram retirados. Foram analisadas as relações entre a contagem radioativa e a presença de metástase linfonodal. Os resultados do estudo sugerem que a metástase não ocorre necessariamente no linfonodo mais radioativo. Para minimizar as chances do subestadiamento axilar, faz-se necessária, portanto, a retirada de todos os linfonodos radioativos detectados. Na prática, são todos aqueles que tenham 10% ou mais da radiação encontrada no LN mais quente na contagem ex vivo(45).

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo principal**

Comparar o acometimento metastático do linfonodo sentinela das pacientes com câncer de mama, submetidas à pesquisa de linfonodo sentinela através da injeção intraoperatória de radiofármaco, em relação às pacientes que realizaram injeção pré-operatória.

#### **3.2 Objetivos secundários**

Avaliar a taxa geral de mastectomias e setorectomias realizadas concomitantemente à pesquisa de linfonodo sentinela através de marcação radioativa.

Avaliar a taxa geral de exames de congelação positivos para metástase nas duas técnicas.

Avaliar a taxa geral de exames definitivos positivos para metástase nas duas técnicas.

#### 4. Referências bibliográficas da revisão

1. INCA: Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2012 [cited 2012 Oct 12]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?>
2. INCA: Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2010. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>
3. Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Third Edit. Churchill Livingstone; 2004.
4. Paish EC, Green AR, Rakha EA, Macmillan RD, Maddison JR EI. Three-dimensional reconstruction of sentinel lymph nodes with metastatic breast cancer indicates three distinct patterns of tumour growth. *Journal of Clinical Pathology*. 2009;62(7):617–23.
5. Coelho-Oliveira A, Rocha ACP, Gutfilen B, Pessoa MCP, Fonseca LMB Da. Identificação do linfonodo sentinela no câncer de mama com injeção subdérmica periareolar em quatro pontos do radiofármaco. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2004 Aug;37(4):233–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842004000400004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842004000400004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
6. Newman LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: A comprehensive review of variations in performance and technique. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(5):804–16.
7. Guidroz J, Johnson M, Scott-Conner C, De Young B, Weigel R. The use of touch preparation for the evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2010;199(6):792–6.
8. Menke CH, Biazús J V., Xavier NL, Cavalheiro JA, Rabin E. Rotinas em Mastologia. Segunda. artmed; 2006. p. 193–202.
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 Jun;349(9069):1864–7.
10. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66.
11. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical oncology* [Internet]. 1993 Dec [cited 2012 Dec 18];2(6):335–9; discussion 340. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8130940>
12. Xavier NL, Masiero PR, Spiro BL, Detanico MF, Pinto ALA, Almeida MJ de, et al. Comparação da linfocintilografia com dextrano 500 com a do fitato na pesquisa do linfonodo sentinela no câncer de mama. *Revista Brasileira de*



- Ginecologia e Obstetrícia [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Jan 2];27(6). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032005000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
13. Upender S, Mohan H, Handa U, Attri AK. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma by imprint cytology, frozen section and rapid immunohistochemistry. *Diagnostic cytopathology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2012 Dec 18];37(12):871–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19530100>
  14. Komenaka IK, Torabi R, Nair G, Jayaram L, Hsu C-H, Bouton ME, et al. Intraoperative touch imprint and frozen section analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Annals of surgery* [Internet]. 2010 Feb [cited 2012 Dec 18];251(2):319–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864940>
  15. Alkhatib W, Hertzenberg C, Jewell W, Al-Kasspoles MF, Damjanov I, Cohen MS. Utility of frozen-section analysis of sentinel lymph node biopsy specimens for melanoma in surgical decision making. *American journal of surgery* [Internet]. 2008 Dec [cited 2012 Dec 18];196(6):827–32; discussion 832–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2730514&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
  16. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Japanese journal of clinical oncology* [Internet]. 2004 Mar [cited 2012 Dec 18];34(3):113–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15078905>
  17. Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 1999 [cited 2012 Dec 18];26(13):S11. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/s002590050572>
  18. Krag D. The Sentinel Node for Staging Breast Cancer: Current Review. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* [Internet]. 1999 Jul 25 [cited 2012 Dec 18];6(3):233–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091722>
  19. Carvalho SMT, Mourão Netto M, Lima ENP, Pimentel AM, Makdissi FB, Osório CABT, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: results in a large series. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* [Internet]. 2010 Jun [cited 2012 Dec 20];43(6):593–9. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2010000600011&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2010000600011&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  20. Mettler F, Guiberteau M. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 6° ed. Elsevier Inc.; 2012. p. 353–5; 421–42; 553–4.

21. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2013 Mar 5];106(1):4–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329134>
22. Delazeri GJ, Xavier NL, Menke CH, Bittelbrunn AC, Spiro BL, Mosmann MP, et al. Injeção intraoperatória de dextran-500-99m\_tecnécio para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(10):486–90.
23. Delazeri GJ. Injeção intraoperatória de Dextran-500-99mTecnécio para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
24. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2005 Mar 1 [cited 2013 Jun 4];55(2):74–108. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.55.2.74>
25. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 2002 Oct 15 [cited 2013 Jun 21];137(8):678. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-137-8-200210150-00013>
26. Robbins & Cotran. *Patologia – bases patológicas das doenças*. 8ª ed. Elsevier; 2010.
27. Gobbi H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *J Bras Patol Med Lab*. 2012;48(6):463–74.
28. Viale G, Zurrída S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2012 Dec 20];103(3):492–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15612028>
29. ELSTON CW, ELLIS IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* [Internet]. 1991 Nov [cited 2013 May 28];19(5):403–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x>
30. Thrall JH, Ziessman HA. *Medicina Nuclear*. 2ª ed. Guanabara Koogan; 2003. p. 63–4; 224–6.
31. Abreu E De, Koifman S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2002;48(1):113–31.
32. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer Patients by Use of Prognostic Indicators. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1994 Dec 7 [cited 2013

- Jun 21];86(23):1771–5. Available from:  
<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jnci/86.23.1771>
33. Edge S, Byrd D, Compton C, Al E. AJCC Cancer Staging Manual. AJCC: Breast. New York: Springer; 2010. p. 347–76.
  34. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgery* [Internet]. 2005 Feb [cited 2012 Dec 20];241(2):319–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1356918&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  35. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2011 Mar 9 [cited 2012 Oct 30];305(6):569–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>
  36. Carlson GW. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer. *JAMA*. 2011;305(6):606–7.
  37. Guyton & Hall. *Tratado de fisiologia médica*. 10° ed. Guanabara Koogan; 2002. p. 153–65.
  38. López M. *Semiologia Médica - as bases do diagnóstico clínico*. 5° ed. Revinter; 2004.
  39. Aarsvold J, Alasraki N, Grant S. Sentinel Node Staging of Early Breast Cancer With Lymphoscintigraphy and an Intraoperative Gamma-Detecting Probe. In: Sandler MP, editor. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Fourth. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1015–26.
  40. Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai a. Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* [Internet]. 2006 Feb [cited 2012 Dec 6];32(1):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269227>
  41. Di Tommaso L, Arizzi C, Rahal D, Destro A, Roncalli M, Alloisio M, et al. Anatomic location of breast cancer micrometastasis in sentinel lymph node predicts axillary status. *Annals of surgery* [Internet]. 2006 May [cited 2012 Dec 20];243(5):706–7; author reply 706–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1570541&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

42. Menke CH, Biazús JV, Cavalheiro JA, Rabin E. Rotinas em Ginecologia. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, editors. Rotinas em Ginecologia. 5<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: artmed; 2006. p. 419–36.
43. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman K V, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2011 Feb 9 [cited 2013 Mar 5];305(6):569–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>
44. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2003 Aug 7 [cited 2012 Dec 20];349(6):546–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>
45. Dutta R, Klufftinger A, MacLeod M, Kindrachuk G, Baliski C. Revisiting the “10% rule” in breast cancer sentinel lymph node biopsy: an approach to minimize the number of sentinel lymph nodes removed. *American journal of surgery* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 May [cited 2012 Dec 6];203(5):623–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521050>
46. The American Society of breast surgeons. Consensus Statement on Guidelines for Performing Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer [Internet]. 2005. Available from: [https://www.breastsurgeons.org/statements/PDF\\_Statements/SLN\\_Dissection.pdf](https://www.breastsurgeons.org/statements/PDF_Statements/SLN_Dissection.pdf)
47. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrída S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Annals of surgery* [Internet]. 2010 Apr [cited 2012 Nov 20];251(4):595–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20195151>
48. Ko BS, Lim WS, Kim HJ, Yu JH, Lee JW, Kwan SB, et al. Risk factor for axillary lymph node metastases in microinvasive breast cancer. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2012 Dec 6];19(1):212–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633867>
49. Tada K, Ogiya A, Kimura K, Morizono H, Iijima K, Miyagi Y, et al. Ductal carcinoma in situ and sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *World journal of surgical oncology* [Internet]. 2010 Jan;8(December 2006):6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2837658&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
50. Schrenk P, Wolf S, Tausch C, Mauritz C, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Sentinel Node Biopsy in Patients with Multicentric Breast Cancer using a Subareolar Injection Technique. *European Surgery-Acta Chirurgica Austriaca*

- [Internet]. 2002 Sep [cited 2012 Dec 21];34(5):288–91. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1563-2563.2002.02069.x>
51. Straver ME, Meijnen P, Van Tienhoven G, Van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Jan 4];17(7):1854–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2889289&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  52. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 Oct 20 [cited 2012 Nov 16];23(30):7703–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>
  53. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Akins JS, Hwang RF, Lucci A, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer*. 2008 Jul;113(1):30–7.
  54. Albertini JJ. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in the Patient With Breast Cancer. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* [Internet]. 1996 Dec 11 [cited 2012 Dec 21];276(22):1818. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03540220042028>
  55. Kiricuta IC. Sentinel node concept in breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]* [Internet]. 2000 Jul;176(7):307–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962996>
  56. Seok JW, Choi YS, Chong S, Kwon GY, Chung YJ, Kim BG, et al. Sentinel lymph node identification with radiopharmaceuticals in patients with breast cancer: a comparison of 99mTc-tin colloid and 99mTc-phytate efficiency. *Breast cancer research and treatment* [Internet]. 2010 Jul [cited 2012 Dec 6];122(2):453–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20532977>
  57. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *American journal of surgery* [Internet]. 2006 Oct [cited 2012 Dec 6];192(4):423–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978942>
  58. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative Subareolar Radioisotope Injection for Immediate Sentinel Lymph Node Biopsy. *Annals of Surgery* [Internet]. 2004 Jun [cited 2012 Dec 6];239(6):841–8. Available from:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000658-200406000-00011>

59. Black RB, Merrick M V, Taylor T V, Forrest AP. Prediction of axillary metastases in breast cancer by lymphoscintigraphy. *Lancet* [Internet]. 1980 Jul 5 [cited 2012 Dec 20];2(8184):15–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6104225>
60. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ. Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Does Not Improve the Ability to Identify Axillary Sentinel Lymph Nodes. *Ann Surg*. 2000;231(5):724–31.
61. Lee a C, Keshtgar MRS, Waddington W a, Ell PJ. The role of dynamic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) [Internet]. 2002 Apr;38(6):784–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937312>
62. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* [Internet]. 2003 May [cited 2012 Dec 21];30(5):651–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612811>
63. Gray RJ, Pockaj B a, Roarke MC. Injection of (99m)Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *American journal of surgery* [Internet]. 2004 Dec [cited 2012 Dec 6];188(6):685–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619484>
64. Kaplan WD, Piez CW, Gelman RS, Al E. Clinical comparison of two radiocolloids for internal mammary lymphoscintigraphy. *J Nucl Med*. 1985;26:1382–5.
65. Huda W, Scrimger JW. Irradiation of volunteers in nuclear medicine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* [Internet]. 1989 Feb [cited 2013 Jan 2];30(2):260–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2738656>
66. SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE PROCEDURE GUIDELINES MANUAL. 2002. p. 135–40.
67. Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, et al. Routine Preoperative Lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 1999;177(6):445–9.
68. Kuo Y-L, Yao W-J, Chang T-W. Which hottest nodes can predict sentinel lymph node metastasis in breast cancer? *The Journal of surgical research* [Internet].

- 2011 Jun 15 [cited 2012 Dec 6];168(2):231–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036393>
69. Gibbs SJ. Radiobiology. In: Sandler MP, editor. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Fourth. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 185–202.
  70. Wada N, Sakemura N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai a, Moriyama N. Sentinel node biopsy in primary breast cancer: radioactive detection and metastatic disease. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* [Internet]. 2007 Aug [cited 2012 Dec 6];33(6):691–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258879>
  71. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World journal of surgery* [Internet]. 2012 Sep [cited 2013 Mar 7];36(9):2239–51. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569745>
  72. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, Vetrella G, Cerrotta AM, Piromalli D, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Mar 7];18(1):125–33. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3018257&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  73. Gabriele G, Portela AP, Costa P, Barros M, Yoshimura A, Piato J, et al. Thirty One Cases of Radioguided Biopsies of Sentinel Lymph Nodes Located in the Internal Mammary Chain. *17th World Congress of Breast Diseases* [Internet]. 2010. Available from:  
<http://www.sisjournal.org/index.php/sisjournal/rt/prINTERfriendly/406/0>
  74. Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White RL. Effect of intraoperative radiocolloid injection on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2012 Dec 6];16(8):2300–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484310>

## 6. Artigo em Português

### **Comparação Entre Injeção Pré-Operatória E Intra-Operatória De $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 Na Pesquisa De Linfonodo Sentinela Em Câncer De Mama**

Maria Cecília Dambros Gabbi<sup>1</sup>; Paulo Ricardo Masiero<sup>2</sup>; Diego Uchoa<sup>3</sup>; Ilza Vasques de Moraes<sup>4</sup>; Jorge Villanova Biazus<sup>5</sup>; Maria Isabel Albano Edelweiss<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Médica Nuclear, Mestranda do PPG em Ciências Médicas (PPGCM)-Famed-UFRGS; <sup>2</sup>Médico contratado do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA; <sup>3</sup>Médico contratado do Serviço de Patologia do HCPA; <sup>4</sup>Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA; <sup>5</sup>Chefe do Serviço de Mastologia do HCPA; <sup>6</sup>Professora doutora associada do departamento de Patologia e do PPGCM -Famed-UFRGS

Este trabalho foi realizado no Programa de pós graduação em Ciências Médicas, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e apoiado pelo FIPE (Fundo de Incentivo a pesquisa e eventos).

Título resumido:  $^{99m}\text{Tc}$ -dextran-500 intra e pré operatório em câncer de mama

**Correspondências: Maria Cecília Dambros Gabbi. Avenida Plínio Brasil Milano, 275 / 404, Higienópolis CEP: 90520002, Porto Alegre, RS, Brasil. Tel. 55 51 91126369. E-mail: mcgabbi@yahoo.com.br**



## RESUMO

**Introdução:** o diagnóstico mais precoce do câncer de mama tem tornado a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) um método cada vez mais preconizado. Radiofármacos são usados para pesquisa e posterior BLS, porém ainda não existe um método padronizado. As técnicas são inúmeras e diferem basicamente no tempo e no sítio da administração do radiofármaco, e na aquisição de imagens. O tempo da injeção pode ser intraoperatório ou pré-operatório. Este trabalho compara os resultados de injeção intraoperatório com injeção pré-operatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 na BLS em câncer de mama, de maneira pioneira no Brasil.

**Objetivos:** comparar os resultados da biópsia do linfonodo sentinela das pacientes com câncer de mama em estágios iniciais submetidas à injeção intraoperatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 em relação às pacientes que realizaram injeção pré-operatória deste mesmo radiofármaco.

**Métodos:** estudo retrospectivo através da revisão dos prontuários de pacientes com câncer de mama invasivo em estágios iniciais, os quais realizaram tratamento cirúrgico e BLS com uso de radiofármaco, durante o período de janeiro de 2008 a agosto de 2012, em uma única instituição. Os pacientes foram agrupados conforme o tempo de injeção do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500: pré-operatório (com realização de linfocintilografia) e intraoperatório. Todos, durante a cirurgia, foram submetidos à análise da axila com auxílio do gamma probe. Foram analisados estadiamento tumoral clínico, resultado histológico e anatomopatológico, tamanho e número de focos tumorais, invasão vascular peritumoral, quantidade de linfonodos retirados, tamanho da metástase linfonodal e presença de receptores hormonais.

**Resultados:** 221 pacientes incluídos, 81 receberam injeção pré-operatória com aquisição de imagens e 140 injeção intraoperatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500. As características avaliadas demonstraram serem semelhantes os dois grupos. A média de linfonodos retirados, a quantidade de linfonodos sentinela acometidos por metástase, o sucesso de identificação do linfonodo no ato cirúrgico e a taxa de falso negativo foram semelhantes entre os grupos, considerando nível de significância de 5%.

Conclusão: não há diferença de resultados entre pesquisa de linfonodo sentinela com uso de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 no tempo pré-operatório e  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 intraoperatório. O uso da injeção intraoperatória mostrou-se eficaz e seguro, além de extinguir a dor e a ansiedade do paciente, melhorar a questão logística e custar menos. Logo, essa técnica deve ser preconizada pela facilidade de uso e conforto do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: linfonodo sentinela, câncer de mama,  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500; injeção intraoperatória; injeção pré-operatória, linfocintilografia

## INTRODUÇÃO

O câncer da mama é o segundo tipo de câncer mais frequente na população e é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo(1). Estima-se que uma, em cada nove mulheres, irá desenvolver câncer de mama(3).

Entre os fatores prognósticos para o câncer de mama podemos citar tipo e grau histológico tumorais, tamanho tumoral e status axilar. Destes, o status axilar é o mais poderoso em prever sobrevida na ausência de metástases à distância(13).

O status axilar foi, durante muitos anos, avaliado por meio de dissecação e remoção do maior número possível de linfonodos da axila do paciente. Métodos modernos no *screening* têm, no entanto, possibilitado o diagnóstico precoce do câncer de mama, quando os linfonodos axilares ainda não apresentam metástases. Como resultado, a dissecação axilar torna-se excessiva, além de expor a paciente a todas as morbidades inerentes ao método(7,44).

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) foi introduzida para reduzir a dissecação axilar desnecessária. Essa é uma abordagem cirúrgica conservadora da cadeia linfática regional para estadiamento da axila, pois reserva a dissecação linfática para os pacientes cuja biópsia evidenciar metástase em, pelo menos, um linfonodo(5,7).

Existem inúmeros métodos para remoção do linfonodo sentinela (LS). Em câncer de mama, os principais materiais injetados para pesquisa e posterior BLS são solução de azul patente e radiofármacos (RF). Em uma meta-análise recente, realizada por Pesek et al(71), o uso do azul patente sozinho foi associado à maior taxa de falso negativo, enquanto as menores taxas foram evidenciadas na associação do azul patente e RF.

As técnicas para BLS em câncer de mama, quando do uso de RF, são inúmeras e diferem basicamente no tempo e no sítio da administração do RF, e na aquisição ou não de imagens pré-cirúrgicas. O tempo da injeção pode ser intraoperatório ou pré-operatório, podendo ser realizado em horas antecedentes ao ato cirúrgico(6).

## OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi comparar os achados da BLS dos pacientes com câncer de mama submetidas à injeção intraoperatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 em relação a pacientes que realizaram injeção pré-operatória deste mesmo RF. Além disso, teve o objetivo de avaliar a taxa geral de exames de congelação positivos e a taxa geral de exames definitivos positivos para metástases nas duas técnicas.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo realizado em uma única instituição, durante o período de janeiro de 2008 a agosto de 2012, quando foram analisados os prontuários de pacientes portadores de câncer de mama invasivo em estágio inicial, os quais realizaram tratamento cirúrgico (mastectomia total ou setorectomia) e BLS guiada por radiofármaco, seguido ou não de dissecação axilar.

Critérios de inclusão: paciente com diagnóstico de carcinoma mamário invasivo ou *in situ* que realizaram tratamento cirúrgico (mastectomia ou setorectomia) e BLS; uso de radiofármaco para pesquisa e BLS; cirurgia mastológica, realizada durante o período de janeiro de 2008 a agosto de 2012, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Critérios de exclusão: paciente com cirurgia mamária ou axilar prévia; evolução da cirurgia para esvaziamento axilar sem o resultado histológico linfonodal transoperatório.

Optou-se por seleção de todos os casos que se enquadravam nos critérios supracitados a partir do ano de 2008, ano em que o uso da injeção intraoperatória do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 foi introduzido na instituição.

Os dados foram anotados em ficha de coleta de dados (figura 1) para posterior análise. Os pacientes foram agrupados conforme o período da injeção do  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 para realização da BLS: os que receberam injeção pré-operatório do radiofármaco e aquisição de imagens (linfocintilografia) foram

denominados grupo PO; quando a injeção era realizada em tempo intraoperatório, sem a realização das imagens, o grupo foi chamado IO. Em todos os casos, o cirurgião usou gamma probe para identificação do foco radioativo durante a análise da axila no tempo operatório.

Foram analisados: estadiamento tumoral clínico conforme T, de acordo com a classificação TNM da 7ª edição da “American Joint Comitee on Cancer” (AJCC); tamanho, tipo histológico e focalidade do tumor primário; invasão vascular peritumoral; presença de receptores hormonais; resultado dos exames histológico e anatomopatológico dos linfonodos; quantidade e localização dos linfonodos retirados; tamanho das metástases linfonodais.

No grupo PO, também se relacionou a presença de linfonodos (LF) radioativos, visualizados na imagem com o sucesso na identificação intraoperatória, com o gamma probe.

#### Injeção pré-operatória

No serviço de medicina nuclear, era aplicada injeção subdérmica periareolar de 0,5 a 1,5 mCi (18 a 55 MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 filtrado a 0,22 $\mu\text{m}$  (Millex GV Filter Unit 0.22  $\mu\text{m}$  – Durapore PVDF Membrane) em volume de 0,2 a 0,5mL, no quadrante onde o tumor estava localizado. A injeção era aplicada por médico nuclear habilitado, no período de duas a seis horas antes do procedimento cirúrgico para, posteriormente, ser realizada a linfocintilografia.

#### Linfocintilografia

As imagens eram realizadas entre o período de trinta a sessenta minutos após injeção do RF. Caso o LF não fosse visualizado, a paciente era orientada a fazer suaves compressões no sítio da injeção e realizava imagens tardias. Eram adquiridas imagens estáticas de cinco minutos cada nas incidências anterior e lateral ou oblíqua anterior do lado acometido, em gamma-câmara modelo Millenium MG GE

(UT, USA), em um único colimador, matriz 64x64 (figura 1). A pele era marcada com ponto indicativo na projeção do linfonodo captante.

#### Injeção intraoperatória

Após a indução anestésica, injetava-se de 0,5 a 1,5 mCi (18 a 55 MBq) de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 filtrado (Millex GV Filter Unit 0.22  $\mu\text{m}$  – Durapore PVDF Membrane) na região subareolar mamária, em volume de 5 mL. Na mama direita, a injeção era na posição de dez horas e, na mama esquerda, de duas horas, sempre dirigida medialmente ao mamilo.

#### Pesquisa intraoperatória com gamma probe

Eram obtidas medidas da captação com a sonda de detecção de radiação probe (EuroProbe) da região axilar, até a identificação de uma área com maior contagem radioativa em relação à área circunjacente. Essa área, denominada *hot spot*, representa a projeção da radiação acumulada no linfonodo.

#### Histologia e anatomopatológico

Todo o LS teve sua avaliação realizada preferencialmente por técnicas citológicas durante exame transoperatório, com o objetivo de preservar o espécime para diagnóstico em parafina. Em alguns casos, o LS foi congelado e cortado no transoperatório. No diagnóstico definitivo final, os blocos de parafina resultantes foram submetidos a um corte inicial com coloração de HE, e uma lâmina retirada e armazenada para necessidade de exame imuno-histoquímico. Posteriormente, fizeram-se cortes escalonados com intervalos de 200,0  $\mu\text{m}$ , até desbaste total do bloco. A cada 1000,0  $\mu\text{m}$  também era retirada uma lâmina para imuno-histoquímica. Como regra, são colocados dois selos (cortes) histológicos em cada lâmina, com medida de 5,0  $\mu\text{m}$  cada selo. O diagnóstico histológico durante a pesquisa foi revisado por um patologista e comparado com o diagnóstico inicial.

### Proteção radiológica

A dose de radiação injetada na BLS em câncer de mama variou de 0,5 a 1,5 mCi. Desta dose, cerca de 20% é absorvida sistemicamente pelo paciente(64), tornando a dose efetiva estimada para o paciente muito baixa.

O limite de dose anual para membros do público geral é de 1mSv, aumentando para 5mSv/ano para profissionais de medicina nuclear. Essa dosagem pode ser comparada ao risco de um fumante morrer de câncer de pulmão(65).

De toda a dose administrada no paciente, aproximadamente 1% apenas migra para o LS(66), sendo que 90% dos LF têm doses menores do que 100uSv(20). Assim se conclui que a dose de radiação em cirurgiões e patologistas é extremamente baixa, bem abaixo do limite da dose para público geral.

### Análise estatística

Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v.18.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais, e as quantitativas, pela média e desvio padrão. Foram comparadas as variáveis categóricas entre os grupos pelo teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, e comparadas às variáveis quantitativas entre os grupos pelo teste t de Student para amostras independentes.

O nível de significância considerado foi de 5%

### Ética

Todos os autores assinaram um Termo Ético para uso de dados. O trabalho foi aprovado pela Comissão Ética do HCPA e pela plataforma Brasil (CAAE: 11920912.4.0000.5327).

## RESULTADOS

Durante o período de janeiro de 2008 a agosto de 2012, foram realizadas 1785 cirurgias mastológicas no HCPA, das quais 252 foram mastectomia ou setorectomia com BLS usando radioisótopo. Trinta e uma pessoas foram excluídas da análise por terem realizado manipulação cirúrgica prévia da axila ou mama ou pela cirurgia ter evoluído para esvaziamento axilar sem a realização da biópsia durante o ato cirúrgico. Das 221 pacientes restantes, que tiveram seus prontuários revisados, 140 foram classificadas no grupo que recebeu injeção intraoperatória do radiofármaco (IO) e 81 no grupo que recebeu injeção pré-operatória e aquisição de imagens (PO)(figura 2). Os dois grupos foram semelhantes quanto aos seguintes fatores: idade, sexo, estadiamento clínico, tipo de mastectomia, lateralidade da cirurgia, tamanho e número de focos tumoral, invasão vascular peritumoral, grau de Nottingham, presença de receptores de estrogênio e progesterona, quimioterapia neoadjuvante e tipos de reintervenção (tabela 1).

Foram retirados 478 linfonodos para BLS no total dos dois grupos, sendo 305 no grupo IO e 173 no grupo PO. A média de LF retirados foi 2,20 (+-1,13) no IO e 2,07 (+-1,33) no PO, variando de um a sete por sujeito no grupo IO, e de zero a sete por sujeito no grupo PO ( $p=0,473$ )(tabela 2).

O LS teve diagnóstico positivo para metástase no exame transoperatório em 29,0% IO e 24,7% PO ( $p=0,595$ ). O diagnóstico definitivo em parafina positivo para metástase ocorreu em 50 pacientes (36%) do IO e 29 pacientes (35,8%) do PO (tabela 3).

O grupo IO teve taxa de concordância entre diagnóstico intraoperatório e diagnóstico definitivo em parafina de 90,6%, resultando num coeficiente Kappa de concordância 0,804 ( $p<0,001$ ). No grupo PO, a taxa foi 87,7%, com índice Kappa 0,735 ( $p<0,001$ ).

Setenta e um (32,3%) pacientes no total realizaram dissecação axilar. Destes, a média de LF retirados foi 15,97, com desvio padrão de 7,56, variando de dois a 42.



Em 96,42% dos casos IO, o LS foi identificado durante o ato cirúrgico com o gamma probe, contra 92,59% dos casos PO. A diferença entre os dois grupos não foi significativa.

A taxa de falso negativo foi 7,2% no grupo IO e 11,1% no PO ( $p < 0,390$ ).

Da variação do tamanho da metástase linfonodal no grupo IO 32% (16) eram micrometástases e 68%(34) eram macrometástases; do grupo PO 3,6% (1) eram êmbolos, 21,4% micrometástases (6) e 75% (21) macrometástases (tabela 2).

No grupo PO, a linfocintilografia identificou migração do radiotraçador para cadeia mamária interna em dois pacientes, sendo que em um deles também se observou migração para cadeia axilar. À cintilografia, foram visualizados 0 linfonodos em 6 casos (7,4%), 1 linfonodo em 41 casos (50,6%) e mais de 1 linfonodo em 34 casos (42,0%)(tabela 4). Em 50% dos casos onde não se visualizou concentração radioativa linfonodal à cintilografia, a contagem radioativa foi identificada pelo gamma probe no tempo intraoperatório.

## DISCUSSÃO

O comprometimento da cadeia linfática axilar é crítico no estadiamento, prognóstico e tratamento das pacientes com câncer de mama(6). A linfadenectomia axilar, além de consequências estéticas, pode levar a algum grau de impotência funcional, como diminuição da amplitude do movimento, parestesias, seromas, dor e linfedema, devido à extensão da cirurgia na axila(5). Levando-se em conta que somente 30-40% das pacientes com câncer de mama têm metástases axilares (21,30), com trabalhos mais recentes mostrando que  $\geq 70-80\%$  das pacientes em estágios iniciais do carcinoma não apresentam acometimento metastático linfonodal(21), este método torna-se excessivo para ser usado em todas as pacientes. Em nosso estudo, observamos metástase linfonodal em 36% do IO e 35,8% do PO. Resultados semelhantes foram publicados por Martelli et al(72), que encontraram 33,7% de acometimento metastático linfonodal dentre 172 pacientes.

O LS é o primeiro LF a receber metástase na cadeia loco-regional de drenagem de tumores, cuja rota de disseminação preferencial é a linfática. Esse

conceito foi definido por Cabanas a partir do estudo da drenagem linfática do carcinoma do pênis(5). O trabalho inicial de LS em câncer de mama, utilizando radiotraçadores e detectores de raios gama no transoperatório, foi realizado por Krag et al(11) em 1993, através de projeto piloto estudando 22 mulheres com cânceres de mama, utilizando um coloide sulfurado ligado ao  $^{99m}\text{Tc}$ . Foi encontrada a taxa de identificação do LS de 81% dos casos e 100% de capacidade para predizer o estado dos LF axilares.

Apesar de as técnicas terem se aprimorado depois de sua introdução em 1993, ainda existe preocupação com o número de casos falso-negativos. A análise de falso-negativo da técnica da BLS é mensurada comparando o status patológico do LS com o do restante dos LF removidos na dissecação axilar completa. Kim et al(21), em uma meta-análise, acharam taxa de falso-negativo variando entre 0 e 29,4%, com média de 8,4% entre os estudos avaliados e mediana de 7%. Essa taxa é importante para aqueles pacientes nos quais ocorre, por atrasar o início do tratamento neoadjuvante e submeter o paciente a uma nova intervenção em um segundo tempo cirúrgico. Como neste estudo apenas as pacientes com metástase em LS comprovada pelo exame histológico transoperatório realizaram dissecação axilar (32,3% no total), a taxa de falso-negativo calculada (IO=7,2% PO= 11,1%) refere-se ao método histológico em relação ao anatomopatológico, e não ao sucesso da técnica para identificação correta do LS.

A BLS é adequada para praticamente todos os casos de câncer de mama T1-3. A indicação principal é em casos de câncer primário invasivo da mama de, no máximo, cinco centímetros de diâmetro e axila clinicamente negativa(18,46,72). A análise das cirurgias realizadas na nossa instituição evidenciou que a prática da BLS em pacientes com tumor invasivo T1 e T2 e, em alguns casos, tumor *in situ* (Tis) da mama, concorda com o Consenso realizado pela Sociedade Americana de Cirurgiões da Mama(46), que restringe o método em tumores estágios T3 a ensaios clínicos.

Uma variedade de radiofármacos para BLS já foi usada nos últimos trinta anos, entre eles  $^{198}\text{Au}$ -coloide,  $^{99m}\text{Tc}$ -enxofre coloidal,  $^{99m}\text{Tc}$ -soroalbumina-humana,  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocoloide,  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato e  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500(30,56), sendo os dois últimos utilizados no Brasil. Xavier et al(12), em comparação de  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato com  $^{99m}\text{Tc}$ -

Dextran-500 em quarenta pacientes submetidas à linfocintilografia com os dois radiofármacos, encontrou que o Dextran-500 marcou mais LF em maior número de casos que a solução de Fitato. Além disso, o Dextran-500 demonstrou bons resultados ao ser injetado no tempo intraoperatório - através do estudo realizado por Delazeri et al(22)- com 98% de identificação do LS apenas com uso de gamma probe (isto é, sem a realização da linfocintilografia).

Nosso trabalho fez uma comparação inédita: não há relatos no Brasil da comparação de achados das duas técnicas de injeção de <sup>99m</sup>Tc-Dextran-500, intra e pré-operatória.

Uma das principais vantagens da injeção pré-operatória é a obtenção das imagens para mapeamento da rota linfática da mama em direção ao LS. Este mapeamento, chamado de linfocintilografia, foi introduzido em 1958(18) e ainda é amplamente utilizado. Em câncer de mama, a linfocintilografia identifica e confirma a área focal quente na axila, o número de LF radioativos, se há migração para LF não axilar (supra ou infraclavicular, ou em cadeia mamária interna(11,18)), bem como a não concentração do material radioativo em LF.

A obtenção das imagens é essencial quando ocorre drenagem para a cadeia mamária interna(39,68), pois a presença de metástase nessa cadeia parece aumentar o risco de metástase a distância. A identificação de LF nesta cadeia pode auxiliar no plano radioterapêutico e quimioterápico(7). Entretanto, essas imagens devem ser interpretadas com cautela, pois, além de poderem resultar de problema técnico e não da drenagem mamária efetiva, o real valor da remoção desses linfonodos ainda é controverso(58).

Em estudo de Gabriele et al(73), das 31 pacientes com identificação de drenagem linfática para cadeia mamária interna no mapeamento linfático e que realizaram a biópsia destes LF, apenas 4 (quatro) (12,9%) apresentaram metástases linfonodal, sendo que uma delas também apresentou acometimento axilar.

No nosso estudo, de todos os linfonodos visualizados na imagem, apenas dois (2,6%) eram em cadeia mamária interna, sendo que em um dos casos também se visualizou drenagem e concentração em cadeia axilar. No grupo IO, não houve nenhum caso descrito nos prontuários. Há, porém, relatos na literatura de

identificação de linfonodos não axilares apenas com gamma probe intraoperatório em mais de 10% (dez por cento) dos casos de uma série(67).

Em aproximadamente metade dos casos em que o LS não é visualizado à cintilografia, ele é detectado pelo contador de radiação (gamma probe) durante a exploração axilar cirúrgica. Isso demonstra ser o gamma probe intraoperatório mais sensível que a linfocintilografia. No nosso estudo, em seis casos não se evidenciou concentração linfática à cintilografia. Destes, três (50%) foram detectados por gamma probe no transoperatório. A não utilização da linfocintilografia estaria justificada, nestes casos, pelos trabalhos que demonstram que o exame não aumenta o índice de detecção do LS(60).

Para minimizar as chances do subestadiamento da axila, é necessário retirar todos os LF radioativos detectados, na prática são todos os que tenham 10% ou mais da radiação encontrada no linfonodo mais quente na contagem ex-vivo(45). Dutta et al defendem a ideia de que a remoção dos LF deve ser realizada até o 4º LN do nível I em todas as pacientes com câncer de mama T1 e T2 e axila clinicamente negativa, e citam relatos da literatura em que somente 1% a 2% dos pacientes com metástase em LN serão perdidos se quatro LN forem retirados na BLS. Kim et al(21) em uma meta-análise de BLS e linfocintilografia, relatam que, dos pacientes com LS positivo para metástase, 53% terão outros LF acometidos e em 47% o LS será o único acometido por doença metastática.

Em nosso estudo, a média de LF retirados foi 2,20 ( $\pm 1,13$ ) IO e 2,07 ( $\pm 1,33$ ) PO, concordando com dados da literatura. Sabe-se que os programas de linfonodo sentinela com menores taxas de falso negativo reportam à retirada de, em média, dois linfonodos por dissecação(52).

O primeiro estudo utilizando injeção de radiocoloide intraoperatório foi publicado por Layeeque em 2004(58). O método constava de injeção subareolar intraoperatória de radiofármaco e de azul patente, e o tempo médio entre a injeção e a incisão axilar foi 19,9 minutos. Publicações relatam ser o tempo cirúrgico menor quando imagens e marcação na pele são usadas junto com o gamma probe intraoperatório(39): em média cinco minutos, contra vinte minutos quando as imagens não são realizadas. Entretanto, Delazeri encontrou tempo médio entre

injeção intraoperatória de radiofármaco e incisão axilar de 10,7 minutos (+ ou - 5,7 minutos). No estudo atual, os prontuários revisados não apresentavam esse dado registrado, não sendo possível sua análise.

Stell et al(74), em estudo retrospectivo, analisaram 214 pacientes das quais 102 foram submetidas à injeção dérmica periareolar de  $^{99m}\text{Tc}$ -enxofre coloidal pré-operatória e 112 pacientes à injeção intraoperatória. Ele não encontrou diferenças estatísticas nos principais resultados durante a pesquisa do LS entre os grupos e concluiu, entre outros, ser a injeção intraoperatória vantajosa e procedimento oncológicamente seguro.

Dauphine et al(57) analisaram o resultado da pesquisa do LS de 200 pacientes, 120 que receberam injeção pré-operatória do radiofármaco e 80 injeção intraoperatória. Obtiveram os seguintes resultados: identificação do LS em 96% dos casos pré-operatórios e 100% dos intra; LF radioativo em 95% do pré e 97% do intra; LS positivo para metástase em 25% do pré e 35% do intra.

Injeção do radiocoloide na sala de operação, depois da indução anestésica, diminui o atraso na programação da sala operatória por apresentar melhor logística, evitando a ida do paciente ao serviço de medicina nuclear. Além disso, elimina a dor da injeção, reduzindo a ansiedade que o procedimento prévio pode causar, assim como diminui os custos (57,63,74).

Dos parâmetros de sucesso no método do LS, alguns dos mais importantes são a taxa de identificação do LS e a taxa de falso-negativo(60). A não identificação do LF impossibilita a realização do método, e os falsos-negativos podem resultar em persistência metastática ou recorrência regional e tratamento adjuvante inadequado

Em nosso estudo, observamos sucesso nos dois métodos da pesquisa do LS. Os dados do grupo IO demonstraram sucesso na identificação do LS com gamma probe durante o ato cirúrgico em 96,42% dos casos e em 92,59% do grupo PO, concordando com os dados da literatura que demonstram sucesso na identificação em mais de 90% dos casos(39,58,67).

A injeção pré-operatória é dolorosa e exige a presença do paciente, anteriormente ao procedimento cirúrgico, no serviço de medicina nuclear. Esse fato,

além de causar atrasos ao início da cirurgia e de impossibilitar a realização do exame em cirurgias que ocorrem pela manhã - muito cedo - causa ansiedade no paciente. Além disso, a realização das imagens e a necessidade de um médico nuclear para a injeção do material radioativo no paciente tornam este método mais oneroso.

O uso da injeção intraoperatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 na instituição avaliada foi introduzido em 2008, por meio do projeto de pesquisa de Delazeri(23) intitulada “Injeção intraoperatória de Dextran-500- $^{99m}\text{Tc}$  para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama”. Estima-se que os 73 casos iniciais de injeção intraoperatória reportados no estudo atual foram provenientes do projeto piloto realizado. Sabe-se que, na vigência de um projeto de pesquisa, a manipulação dos materiais é realizada de forma mais cuidadosa, podendo criar um viés de aferição nestes casos.

Em 79,5% do total dos pacientes, além do uso do radiofármaco, estava descrito no prontuário o uso concomitante de solução de azul patente. Ocorreu a perda deste dado em quase 20% dos casos, por ausência de relatos a respeito do uso da solução.

Este trabalho foi de suma importância para a Instituição onde foi realizado, pois valida a técnica de injeção intraoperatória como um método seguro e estatisticamente semelhante à técnica previamente utilizada (injeção pré-operatória). Ainda não existe unanimidade em relação ao padrão ouro para pesquisa do LS em câncer de mama além da dissecação axilar. Sabe-se que o uso de radiofármacos e detectores gamma é um método de sensibilidade e especificidade importante, porém ainda se discute o real valor da linfocintilografia (principal vantagem da injeção pré-operatória).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo apontam para uma igualdade na eficácia da pesquisa do linfonodo sentinela em câncer de mama com uso de  $^{99m}\text{Tc}$ -dextran-500 intraoperatório e  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 pré-operatório. O método de escolha deve ser o mais prático e menos sofrido para o paciente.

Logo, ao mostrarmos que os resultados finais da BLS entre injeção pré-operatória e intraoperatória são semelhantes, cria-se mais uma alternativa - igualmente segura- para a realização deste exame de forma menos onerosa e mais rápida. Considerando que a utilização da injeção intraoperatória isenta o paciente de comparecer ao serviço de medicina nuclear antes da cirurgia, exime-o da dor da injeção e apresenta custo menor, esse pode ser o método de escolha.

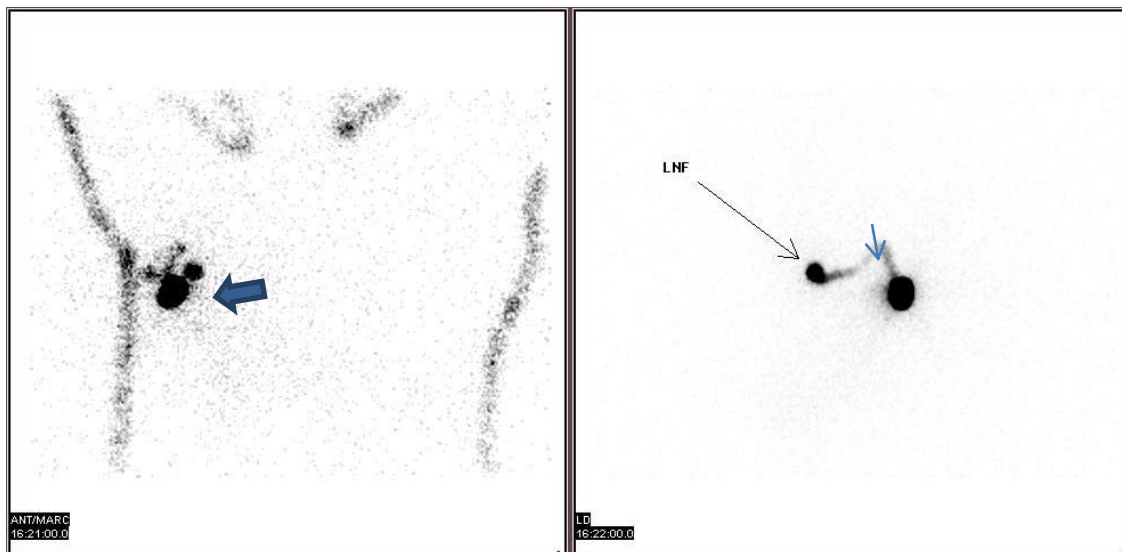


Figura 1: Linfocintilografia para pesquisa de linfonodo sentinela em câncer de mama. a) Projeção anterior: notar o sítio da injeção (seta romba) na topografia da mama direita do paciente; b) Projeção lateral: observa-se o trajeto intramamário do radiofármaco (seta curta) e a concentração em linfonodo (seta comprida).



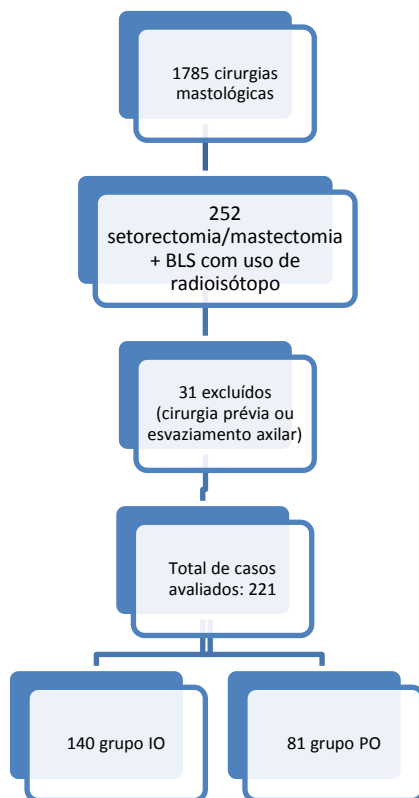


Figura 2: Fluxograma do estudo, incluindo o número de casos em cada etapa. (de janeiro de 2008 na agosto de 2012).

*\*BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela; IO: Intraoperatório; PO: Pré-operatório*

Tabela 1: Características dos 221 casos incluídos no estudo, divididos de acordo com o momento da injeção do radiofármaco (considerando  $p < 0,005$ ).

	Injeção IO N=140	Injeção PO N=81	Valor P
Idade média	56,2 ± 12,7	56,9 ± 12,0	0,691
Sexo feminino	139 (99,3)	81 (100%)	0,999
Cirurgia			0,790
Setorectomia	92 (65,7)	51 (63,0)	
Mastectomia	48 (34,3)	30 (37,0)	
Lateralidade			0,843
Esquerda	85 (61,6)	48 (59,3)	
Direita	53 (38,4)	33 (40,7)	
Tamanho tumoral (cm)	2 (1,3 to 2,6)	2 (1,3 to 2,7)	0,532
Número de focos			0,468
Unifocal	119 (85,0)	65 (80,2)	
Multifocal	21 (15,0)	16 (19,8)	
Histologia			
DCIS	3 (2,1)	1 (2,1)	
Ductal Inv	127 (90,7)	69 (85,2)	
Lobular Inv	10 (7,1)	11 (13,6)	
Invasão Peritumoral	47 (37,6)	17 (21,0)	0,067
Grau de Nottingham			0,157
1	24 (18,3)	19 (27,5)	
2	71 (54,2)	38 (55,1)	
3	36 (27,5)	12 (17,4)	
RP Negativo	44 (32,6)	18 (23,4)	0,207
RE Negativo	26 (19,3)	12 (15,6)	0,628
Tratamento Neoadjuvante	6 (4,3)	7 (8,6)	0,237
Estágio clínico (T)			0,319
<i>In situ</i>	3 (2,1)	1 (1,2)	
1	65 (46,4)	46 (56,8)	
2	72 (51,4)	34 (42,0)	

IO: Intraoperatório; PO: pré-operatório; DCIS: Ductal in situ; Inv: invasor; RP: Receptor de Progesterona; RE: Receptor de Estrogênio.

Tabela 2: Características dos linfonodos retirados durante a biópsia do linfonodo sentinela, de acordo com os grupos estudados.

	Injeção IO	Injeção PO
Total LF removidos	350	173
Média de LF removidos	2,20 ( $\pm 1,13$ )	2,07 ( $\pm 1,33$ )
Nº máximo de LF removidos	7	7
Nº mínimo de LF removidos	1	0
Pacientes com LS+ para mtx	36(50)	35,8(29)
Tamanho das mtx linfonodais		
Êmbolos	0	3,6(1)
Micrometastase	32(16)	21,4(6)
Macrometastase	68(34)	75(21)

*IO: Intraoperatório; PO: Pré-operatório; LF: linfonodo; Nº: número; LS+: linfonodo sentinela positivo; mtx: metástase(s)*

Tabela 3: Número de linfonodos positivos para metástase no exame transoperatório e exame definitivo (em parafina), segundo os dois grupos estudados.

	<b>Grupo IO</b>	<b>Grupo PO</b>	<b>Valor p</b>
LF com MTX no exame Transoperatório*	40 (29,0%)	20 (24,7%)	0,595
LF com MTX no exame Definitivo (parafina)*	50 (36,0%)	29 (35,8%)	0,999

\*2 perdas. Dados apresentados pela frequência absoluta e frequência relativa percentual e comparada pelo teste de Qui quadrado com convenção de Yates.

IO: Intraoperatório; PO: Pré-operatório; LF: linfonodo; MTX: metástase

Tabela 4: Número de linfonodos visualizados nas imagens da linfocintilografia no grupo pré-operatório.

<b>Nº de LF visualizados à Linfocintilografia</b>	<b>Nº de pacientes (somente do grupo PO)</b>
O	6 (7,4%)
1	41 (50,6%)
Mais que 1	34 (42,0%)

*Nº: número; LF: linfonodo; PO: Pré-operatório*

## 5. Artigo em Inglês

### **Comparison between Preoperative and Intraoperative Injection of <sup>99m</sup>Tc-Dextran-500 for Sentinel Lymph Node Localization in Breast Cancer**

Maria Cecília Dambros Gabbi<sup>1</sup>; Paulo Ricardo Masiero<sup>2</sup>; Diego Uchoa<sup>3</sup>; Ilza Vasques de Moraes<sup>4</sup>; Jorge Villanova Biazus<sup>5</sup>; Maria Isabel Albano Edelweiss<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Nuclear Physician, PPG Master's in Medical Sciences (PPGCM) at Famed-Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); <sup>2</sup>Physician at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Nuclear Medicine Service; <sup>3</sup>Physician at the HCPA Pathology Service; <sup>4</sup>Chief of the HCPA Nuclear Medicine Service; <sup>5</sup>Chief of the HCPA Mastology Service; <sup>6</sup>Associate Professor at the Department of Pathology and at the PPGCM of Famed-UFRGS

This study was conducted in the Medical Sciences graduate program at the Porto Alegre Teaching Hospital and was supported by the Research and Events Incentive Fund (Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE)).

Running title: Pre- and intraoperative <sup>99m</sup>Tc-dextran-500 in breast cancer

**Correspondence: Maria Cecília Dambros Gabbi. Avenida Plínio Brasil Milano, 275 / 404, Higienópolis CEP: 90520002, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: 55 51 91126369. E-mail: mcgabbi@yahoo.com.br**

## ABSTRACT

**Introduction:** Earlier breast cancer diagnosis has led to increased indications for sentinel node biopsy (SNB). Radiopharmaceuticals have been used for lymph node localization and subsequent SNB; however, no standardized method exists. There are numerous techniques that differ primarily in the radiopharmaceutical administration time and site and the image acquisition. The injection can be administered preoperatively or intraoperatively. This study compares, for the first time, the results of preoperative and intraoperative injections of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 for breast cancer SNB in Brazil.

**Aims:** To compare the results of SNBs of early-stage breast cancer patients who were subjected to intraoperative  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injections, compared to patients who received preoperative injections of this radiopharmaceutical.

**Methods:** A retrospective study was conducted from a review of the medical records of patients with early-stage, invasive breast cancers who underwent surgical treatment and SNB with a radiotracer from January 2008 to August 2012 at a single institution. The patients were grouped according to the time of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injection, which was preoperatively (with lymphoscintigraphy) or intraoperatively. All patients underwent intraoperative axillary lymph node examination with the aid of a gamma probe. The following parameters were analyzed: clinical tumor staging, histological and pathological results, size and number of tumor foci, peritumoral vascular invasion, number of lymph nodes removed, size of lymph node metastasis and hormone receptor expression.

**Results:** Out of a total of 221 patients included in the study, 81 received preoperative injections of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 with imaging, and 140 received intraoperative injections. The evaluated characteristics were similar in the 2 groups. The average number of lymph nodes removed, the number of sentinel lymph nodes with metastases, the successful identification of lymph nodes during surgery and the false negative rate were similar between the groups at a significance level of 5%.

**Conclusion:** There were no differences in sentinel lymph node localization whether  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 was injected preoperatively or intraoperatively. Intraoperative injections were shown to be effective and safe and had the added

benefits of eliminating patient pain and anxiety, improving logistics and reducing costs. Therefore, this technique should be recommended for ease of use and patient comfort.

KEYWORDS: sentinel lymph node; breast cancer;  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500; intraoperative injection; preoperative injection; lymphoscintigraphy



## INTRODUCTION

Breast cancer is the second most common type of cancer in the global population and the most common type of cancer among women(1). It is estimated that 1 in 9 women will develop breast cancer during the lifespan(2).

The prognostic factors for breast cancer include the histological type and grade, tumor size and axillary status. Among these parameters, the axillary status is the most powerful when predicting survival in the absence of distant metastases(3).

For many years, the axillary status was assessed by the dissection and removal of the largest possible number of lymph nodes from the patient's axilla. However, modern screening methods have enabled the early diagnosis of breast cancer in the absence of axillary lymph node metastases. As a result, axillary dissection became excessive, and patients were unnecessarily exposed to associated morbidities(4,5).

Sentinel lymph node biopsy (SNB) was introduced to reduce unnecessary axillary dissection. This surgical approach conserves the regional lymphatic chain for axillary staging because it restricts lymphatic dissection only to patients whose biopsies show metastasis in at least one lymph node(5,6).

There are numerous methods for sentinel lymph node (SN) removal. In breast cancer, the main materials injected for SN localization and posterior SNB are patent blue dye solution and radiopharmaceuticals (RPs). In a recent meta-analysis conducted by Pesk et al.(7), the use of patent blue dye alone was associated with a higher false negative rate, while the lowest false negative rates were observed when patent blue dye was used in combination with RPs.

For breast cancers, there are numerous SNB techniques that incorporate RPs, and these techniques differ primarily in the RP administration time and site and the acquisition or not of preoperative images. RP injections can be performed either intraoperatively or preoperatively; the latter are administered hours before the surgical procedure (8).

## AIMS

The present study aimed to compare the SNB findings of breast cancer patients who underwent intraoperative  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injections, compared those who underwent preoperative injections of the same RP. Furthermore, this study aimed to assess the overall rate of positive freezing tests and the overall rate of definitive tests that were positive for metastases with both techniques.

## MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted at a single institution during the period from January 2008 to August 2012. The study included an analysis of the medical records of patients with invasive, early-stage breast cancers who underwent surgical treatment (total mastectomy or sectionectomy) and RP-guided SNB, followed or not by axillary dissection.

Inclusion criteria: patients with a diagnosis of invasive or *in situ* breast carcinoma who underwent surgical treatment (mastectomy or sectionectomy) and SNB; use of RPs for localization and SNB; and mastectomy surgery performed during the period from January 2008 to August 2012, at the Porto Alegre Teaching Hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA).

Exclusion criteria: patients who underwent prior breast or axillary surgery; and the evolution of surgery for axillary dissection without lymph node intraoperative histological results.

All cases from 2008 that met the above criteria were selected, as 2008 was the year that intraoperative  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injections were introduced for use at the institution.

The data were recorded in data collection files (Figure 1) for further analysis. The patients were grouped according to the time of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injection for SNB; those who received preoperative RP injections and imaging (lymphoscintigraphy) were called the PO group, and those who received intraoperative injections without imaging were called the IO group. In all cases, the

surgeons used gamma probes to identify the radioactive focus during intraoperative axillary examinations.

The following characteristics were analyzed: clinical tumor staging by T value, according to the TNM classification of the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC); size, histological type and focality of the primary tumor; peritumoral vascular invasion; hormone receptor expression; histological and pathological lymph node examination results; number and location of the removed lymph nodes and the size of lymph node metastases.

In the PO group, the presence of radioactive lymph nodes (LNs), visualized in images collected from successful intraoperative gamma probe identifications, was also determined.

#### Preoperative injection

Periareolar subdermal injections of 0.5 to 1.5 mCi (18 to 55 MBq) of  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 (filtered-sterilized with an 0.22- $\mu\text{m}$  filter (Millex GV Filter Unit 0.22  $\mu\text{m}$  - Durapore PVDF Membrane)) in volumes of 0.2 to 0.5 mL were administered to the tumor-containing quadrant by the nuclear medicine service. A licensed nuclear physician administered the injections within 2 to 6 hours prior to the surgical procedures for subsequent lymphoscintigraphy.

#### Lymphoscintigraphy

Images were taken between 30 and 60 minutes after the RP injection. If the LN was not visualized, the patient was instructed to perform mild compression at the site of injection, and delayed images were obtained. Still images were obtained every 5 minutes from the anterior and lateral or anterior oblique of the affected side with a GE Millennium MG gamma camera (Salt Lake City, UT, USA) in a 64 x 64 single collimator matrix (Figure 1). The skin was marked with an indicative dot on the captured lymph node projection.

### Intraoperative injection

After anesthesia, a 5-mL volume of 0.5 to 1.5 mCi (18 to 55 MBq) of filter-sterilized (Millex GV Filter Unit 0.22  $\mu\text{m}$  - Durapore PVDF Membrane)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Dextran-500 was injected into the subareolar breast region. On the right breast, the injection position was at 10 o'clock and on the left breast, at 2 o'clock hours; the injections were always directed medially to the nipple.

### Intraoperative gamma probe localization of SN

Axillary region capture measurements were obtained with a radiation detection probe (EuroProbe, Lyon, France) until an area with higher radioactivity counts compared to the surrounding area was identified. This area, called a hot spot, represented the accumulated radiation emission in the lymph node.

### Histology and pathology

Preferably, all SNs were assessed by cytological examination during the surgical examination, with the goal of preserving the specimens in paraffin for diagnosis. In some cases, the SN was frozen and cut during surgery. For the final definitive diagnoses, the resulting paraffin blocks were cut and stained with HE, and a slide was removed and stored for immunohistochemistry. Afterwards, staggered cuts were made at intervals of 200.0  $\mu\text{m}$  until the entire block had been sliced. A slide was removed for immunohistochemistry at each 1,000.0  $\mu\text{m}$ . As a rule, 2 5.0- $\mu\text{m}$  thick tissue slices were placed on each histological slide. During the study, the histological diagnoses were reviewed by a pathologist and compared with the initial diagnoses.

### Radiological protection

The radiation doses injected into the breast cancer LNs biopsy ranged from 0.5 to 1.5 mCi. Approximately 20% of such a dose is systemically absorbed by the patient(8), and thus the estimated effective dose for the patient is very low.

The annual dose limit for the general public is 1 mSv; this limit has been increased to 5 mSv/year for nuclear medicine professionals. This dosage can be compared to the risk of lung cancer death for a smoker(9).

Of the entire dose administered to the patient, approximately 1% migrates to the SNs(10), and 90% of the SNs have doses below 100  $\mu$ Sv(11). Thus, it can be concluded that the radiation doses to surgeons and pathologists are extremely low and thus well below the dose limits for the general public.

### Statistical Analysis

The data were entered into Excel spreadsheets (Microsoft, Redmond, WA, USA) and then exported to the SPSS v.18.0 software (IBM, Armonk, NY, USA) for statistical analysis. The categorical variables were described as frequencies and percentages and the quantitative variables as means and standard deviations. The categorical variables between the groups were compared with chi-square or Fisher's exact tests, and the quantitative variables between groups were compared with Student's t test for independent samples.

The significance level was set at 5%.

### Ethics

All authors signed an Ethical Statement for data usage. The study was approved by the Ethics Committee of the HCPA and by the Brazil platform (CAAE: 11920912.4.0000.5327).

## RESULTS

During the period from January 2008 to August 2012, 1,785 breast surgeries were performed at the HCPA, of which 252 were mastectomies or sectionectomies that included SNB with radioisotope. Thirty-one individuals were excluded from the analysis because they had received prior surgical manipulations of the axilla or breast or had surgeries that evolved to axillary dissection without intraoperative biopsy. According to chart reviews of the 221 remaining patients, 140 were classified in the group that received intraoperative RP injections (IO) and 81 in the group that received preoperative injections and image acquisition (PO; Figure 2). The 2 groups were similar with regard to the following factors: age, gender, clinical staging, type of mastectomy, laterality of surgery, size and number of tumor foci, peritumoral vascular invasion, Nottingham grade, the presence of estrogen and progesterone receptors, neoadjuvant chemotherapy and reintervention types (Table 1).

Overall, a total of 478 lymph nodes were removed for SNB; 305 were removed in the IO group and 173 in the PO group. The mean number of LNs removed was 2.20 (+/-1.13; range, 1-7 per subject) in the IO group and 2.07 (+/-1.33; range, 0-7 per subject) in the PO group ( $p = 0.473$ ; Table 2).

The rates of metastasis-positive diagnosis in the SNs during intraoperative examinations were 29.0% and 24.7% in the IO and PO groups, respectively ( $p = 0.595$ ). Definitive positive metastasis diagnoses from paraffin-fixed SNs occurred in 50 patients (36%) from the IO group and 29 patients (35.8%) from the PO group (Table 3).

The IO group had a concordance rate of 90.6% between the intraoperative and definitive paraffin diagnoses, resulting in a kappa coefficient of agreement of 0.804 ( $p < 0.001$ ). In the PO group, the rate was 87.7%, with a kappa coefficient of 0.735 ( $p < 0.001$ ).

A total of 71 (32.3%) patients underwent total axillary dissection. Among them, the mean number of LNs removed was 15.97, with a standard deviation of 7.56 and a range from 2 to 42.

In 96.42% of the IO cases, the SN was identified with a gamma probe during surgery, in comparison to 92.59% of the PO cases. The difference between the 2 groups was not significant.

The false negative rate was 7.2% in the IO group and 11.1% in the PO group ( $p < 0.390$ ).

With regards to variation in the sizes of lymph node metastases in the IO group, 32% (16) were micrometastases and 68% (34) were macrometastases; in the PO group, 3.6% (1) were emboli, 21.4% (6) were micrometastases and 75% (21) were macrometastases (Table 2).

In the PO group, lymphoscintigraphy identified the migration of the radiotracer to the internal mammary chain in 2 patients, and 1 of these patients also showed migration to the axillary chain. From scintigraphy, no LNs were visualized in 6 cases (7.4%), 1 LN in 41 cases (50.6%) and more than 1 LN in 34 cases (42.0%) (Table 4). In 50% of the cases in which no radioactive concentration was visualized in the LN by scintigraphy, radioactive counts were identified intraoperatively with a gamma probe.

## DISCUSSION

The involvement of the axillary lymphatic chain is critical for the staging, prognosis and treatment of patients with breast cancer(12). In addition to aesthetic consequences, axillary lymphadenectomy can lead to a degree of functional disability that might include a decreased range of motion, paresthesia, seroma, pain and lymphedema due to the extent of axillary surgery (6). After considering that only 30-40% of patients with breast cancer have axillary metastases(13,14) as well as more recent studies in which  $\geq 70$ -80% of patients with early-stage breast carcinomas have shown no metastatic lymph node involvement(14), this method has been recognized as excessive for use in all patients. In the present study, lymph node metastasis was observed in 36% of the IO and 35.8% of the PO group patients. Similar results were published by Martelli et al(15), who observed a metastatic lymph node involvement rate of 33.7% among 172 patients.

The SN is the first LN to receive metastasis in the locoregional tumor drainage chain, for which the preferred spreading route is lymphatic. This concept was defined by Cabanas in a study of lymphatic drainage in penile cancers(6). The initial study on SNs in breast cancer, in which radiotracers and gamma-ray detectors were used perioperatively, was performed by Krag et al.(16) in 1993 through a pilot study of 22 women with breast cancer. That study used a  $^{99m}\text{Tc}$ -bound sulfur colloid, and the authors observed an 81% rate of SN identification and a 100% prediction rate for the axillary LN status.

Although the techniques have improved since their introduction in 1993, there remains concern about the number of false-negative cases. The analysis of false negatives in the SNB technique is measured by comparing the pathological status of the SN with the rest of the LNs removed during complete axillary dissection. In a meta-analysis, Kim et al.(14) reported a mean false-negative rate of 8.4% among the studies assessed, with a median of 7% and a range from 0 to 29.4%. This false-negative rate is critical for the patients involved because it delays the start of neoadjuvant treatment and subjects the patient to additional intervention with a second surgical procedure. Because only patients with a metastatic SN that was confirmed by intraoperative histological examination underwent axillary dissection (32.3% in total) in the present study, the rate of false negatives (IO = 7.2%; PO = 11.1%) refers to the histological method in comparison to the anatomopathological method and not to the success of the technique with respect to correct SN identification.

SNB is suitable for virtually all cases of stage T1-3 breast cancer. The main indications are cases of invasive, primary breast cancers with tumors no more than 5 centimeters in diameter and a clinically negative axilla(15,17,18). The analysis of surgeries performed at our institution revealed that the practice of SNB in patients with invasive T1 and T2 tumors, which were *in situ* (Tis) in some cases, agrees with the consensus by the American Society of Breast Surgeons(18), which has restricted the method to stage T3 tumors in clinical trials.

A variety of RPs have been used for SNB in the past 30 years, including  $^{198}\text{Au}$ -colloid,  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid,  $^{99m}\text{Tc}$ -human serum albumin,  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloid,  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate and  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500(13,19); the latter 2 are used in Brazil. Xavier et



al.(20) compared  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate to  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 in 40 patients who were subjected to lymphoscintigraphy with both RPs and observed that the Dextran-500 tagged more LNs in a higher number of cases than the phytate solution. Additionally, the Dextran-500 showed good results when injected intraoperatively in a pioneer study that was conducted in Brazil by Delazeri et al.(21); the SN identification rate was 98% with only the use of a gamma probe (in other words, without lymphoscintigraphy).

The present study made a unique comparison, as there are no reports of studies in Brazil that have compared the findings for the 2  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injection techniques (intra- and preoperative).

One of the main advantages of preoperative injections is the ability to obtain images for mapping the breast lymphatic route towards the SN. This mapping, called lymphoscintigraphy, was introduced in 1958(17) and is still widely used. In breast cancers, lymphoscintigraphy identifies and confirms the hot focal area in the axilla, the number of radioactive LNs, the presence of migration to non-axillary LF (supra or infraclavicular, or internal mammary chain(16,17)), as well as the lack of radioactive material concentration in the LN.

Image capture is essential when there is drainage to the internal mammary chain(22,23), as the presence of metastasis in this chain appears to increase the risk of distant metastasis. The identification of LNs in this chain can help to plan the radiotherapeutic and chemotherapeutic approaches(5). However, these images should be interpreted with caution because they can result from technical problems and not from effective mammary drainage; thus, the real value of the removal of these lymph nodes remains controversial(24).

In a study by Gabriele et al.(25), out of 31 patients with identified lymphatic drainage to the internal mammary chain during lymphatic mapping who underwent subsequent LN biopsy, only 4 (12.9%) had lymph node metastases and 1 of them also presented with axillary involvement.

In the present study, of all of the LNs visualized on the images, only 2 (2.6%) were within the internal mammary chain, and in 1 case, there was also drainage and concentration in the axillary chain. In the IO group, there were no such cases

described in the medical records. There are, however, literature reports on the identification of non-axillary lymph nodes with only intraoperative gamma probe in more than 10% of investigated cases(26).

In approximately half of the cases in which the SN was not visualized by scintigraphy, it was instead detected with a radiation counter (gamma probe) during surgical axillary manipulation. This result demonstrates that the intraoperative gamma probe is more sensitive than lymphoscintigraphy. In the present study, there was no detectable lymphatic concentration by scintigraphy in 6 cases. Out of these cases, 3 (50%) were detected with an intraoperative gamma probe. Omitting lymphoscintigraphy would be justified in these cases based on studies that show that these examinations do not increase the SN detection rate(27).

To decrease the risk of axilla understaging, it is necessary to remove all detected radioactive LN, which in practice are those that have a radiation level of at least 10% of that observed in the hottest lymph node during the *ex vivo* count(28). Dutta et al. advocate the idea that LN removal should be performed up to the 4<sup>th</sup> level-I LN in all patients with T1 and T2 breast cancers and clinically negative axilla. These authors cite literature in which mortality rates of only 1% to 2 % were reported for patients with metastatic LN when 4 LN were removed during the SNB. In a meta-analysis of SNB and lymphoscintigraphy, Kim et al.(14) reported that among patients with metastasis-positive SN, 53% have other affected LN and in the remaining 47%, the only the SN is affected by metastatic disease.

In the present study, the mean numbers of LN removed were 2.20 ( $\pm$  1.13) for the IO group and 2.07 ( $\pm$  1.33) for the PO group, in agreement with the literature. It is known that the SN programs with lower rates of false negatives report the average removal of 2 LNs per dissection(29).

The first study of intraoperative radiocolloid injections was published by Layeeque in 2004(24). The method consisted of an intraoperative, subareolar injection of RP and blue dye, and the mean time between the injection and axillary incision was 19.9 minutes. Different studies have reported shorter surgical times when images and skin marking are used together with an intraoperative gamma probe(22); in these cases, the average time is 5 minutes, compared to 20 minutes in

the absence of imaging. However, Delazeri observed a mean time of 10.7 minutes (+/- 5.7 minutes) between the intraoperative radiotracer injection and axillary incision. In the present study, the reviewed medical records did not include these data, and thus, such an analysis was impossible.

In a retrospective study, Stell et al.(30) analyzed 214 patients, of whom 102 received preoperative periareolar dermal injections of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid and 112 patients received intraoperative injections. The authors found no significant differences in the main results of SN surveys between the groups and concluded that the intraoperative injection was an advantageous and oncologically safe procedure.

Dauphine et al.(31) analyzed the results of SN identification in 200 patients, of whom 120 received preoperative RP injections and 80 received intraoperative injections. The following results were obtained: SNs were identified in 96% of the PO and 100% of the IO cases; radioactive LNs were identified in 95% of the PO and 97% of the IO cases; and SNs were found to be metastasis-positive in 25% of the PO and 35% of the IO cases.

Radiocolloid injections performed in the operating room while the patient is under anesthesia decrease delays in operating room scheduling by presenting better logistics, as it is unnecessary to relocate patients to the nuclear medicine service. Furthermore, this method eliminates injection pain, reduces the anxiety associated with PO injections, and reduces costs(30–32).

Some of the most important success parameters for the SN method include the SN identification rate and the false-negative rate(27). Failure to identify the SN prevents performance of the procedure, and false negatives might result in metastatic persistence or regional recurrence, as well as inappropriate adjuvant treatment.

The present study shows a success rate for both SN identification methods. The data showed success rates for intraoperative SN identification with a gamma probe of 96.42% for the IO group and 92.59% for the PO group, which agree with the other studies that have reported identification successes in more than 90% of cases(22,24,26).

The preoperative injection is painful and requires the patient to be present in the nuclear medicine service prior to the surgical procedure. This requirement causes patient anxiety and delays in surgery start times; it also precludes early-morning surgical examinations. Moreover, the imaging process and the requirement for a nuclear medicine physician to perform the radioactive material injection increase the costs associated with this method.

The use of intraoperative  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 injections was introduced to the institution under current study in 2008 through the work of Delazeri(13), which was titled "Intraoperative Injection of Dextran-500- $^{99m}\text{Tc}$ Technetium for sentinel lymph node identification in breast cancer." It is estimated that 73 of the initial intraoperative injection cases reported in the current study came from the pilot study conducted by Delazeri(13). In research projects, manipulations of materials are performed more carefully, and this effect might have created bias in the early cases.

In addition to RPs, the medical records also described the concomitant use of patent blue dye solution in 79.5% of all patients. These data were lost in nearly 20% of the cases due to the lack of reports regarding the use of this solution.

This study was of paramount importance to the Institution in which it was conducted because it validated the intraoperative injection technique as a safe and statistically similar method compared to the previously used technique (preoperative injection). There is still no unanimity regarding the gold-standard method for SN identification in breast cancer besides axillary dissection. It is known that RP and gamma detectors comprise an important, sensitive and specific method, although debate remains about the real value of lymphoscintigraphy (the main advantage of preoperative injection).

## FINAL CONSIDERATIONS

The results of this study indicate the equal efficacies of intraoperative and preoperative  $^{99m}\text{Tc}$ -dextran-500 injections for SN detection in breast cancer. The most practical method that induces the least amount of patient suffering should be chosen.

Therefore, since the final results of SNB with preoperative and intraoperative injections are similar, another alternative has been created for the performance of this examination in a less costly and more rapid manner. Intraoperative injection might be the method of choice after taking into account that this method exempts the patient from a presurgical nuclear medicine service appointment, relieves the patient from injection pain and is less expensive.

## References

1. INCA: Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil (Incidence of cancer in Brazil) [Internet]. 2012 [cited 2012 Oct 12]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?>
2. Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Third Edit. Churchill Livingstone; 2004.
3. Upender S, Mohan H, Handa U, Attri AK. Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Carcinoma by Imprint Cytology, Frozen Section and Rapid Immunohistochemistry. Diagnostic Cytopathology [Internet]. 2009 Dec [cited 2012 Dec 18];37(12):871–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19530100>
4. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2003 Aug 7 [cited 2012 Dec 20];349(6):546–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>
5. Guidroz J, Johnson M, Scott-Conner C, De Young B, Weigel R. The Use of Touch Preparation for the Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. The American Journal of Surgery. 2010;199(6):792–6.
6. Coelho-Oliveira A, Rocha ACP, Gutfilen B, Pessoa MCP, Fonseca LMB Da. Identificação do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama com Injeção Subdérmica Periareolar em Quatro Pontos do Radiofármaco (Identification of Sentinel Lymph Node in Breast Cancer with Subdermal Periareolar Injection at Four Points with the Radiopharmaceutical). Radiologia Brasileira [Internet]. 2004 Aug;37(4):233–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-39842004000400004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842004000400004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
7. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. World Journal of Surgery [Internet]. 2012 Sep [cited 2013 Mar 7];36(9):2239–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569745>
8. Kaplan WD, Piez CW, Gelman RS, Al E. Clinical comparison of two radiocolloids for internal mammary lymphoscintigraphy. J Nucl Med. 1985;26:1382–5.

9. Huda W, Scrimger JW. Irradiation of volunteers in nuclear medicine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* [Internet]. 1989 Feb [cited 2013 Jan 2];30(2):260–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2738656>
10. Society Of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual. 2002. p. 135–40.
11. Mettler F, Guiberteau M. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc.; 2012. p. 353–5; 421–42; 553–4.
12. Newman LA. Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer Patients: A Comprehensive Review Of Variations In Performance And Technique. *Journal of the American College of Surgeons*. 2004;199(5):804–16.
13. Thrall JH, Ziessman HA. *Medicina Nuclear (Nuclear Medicine)*. 2<sup>nd</sup> ed. Guanabara Koogan; 2003. p. 63–4; 224–6.
14. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In Early-Stage Breast Carcinoma: A Metaanalysis. *Cancer* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2013 Mar 5];106(1):4–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16329134>
15. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, Vetrella G, Cerrotta AM, Piromalli D, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Mar 7];18(1):125–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3018257&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
16. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology* [Internet]. 1993 Dec [cited 2012 Dec 18];2(6):335–9; discussion 340. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8130940>
17. Krag D. The Sentinel Node for Staging Breast Cancer: Current Review. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* [Internet]. 1999 Jul 25 [cited 2012 Dec 18];6(3):233–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091722>
18. The American Society of Breast Surgeons. Consensus Statement on Guidelines for Performing Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer [Internet]. 2005. Available from: [https://www.breastsurgeons.org/statements/PDF\\_Statements/SLN\\_Dissection.pdf](https://www.breastsurgeons.org/statements/PDF_Statements/SLN_Dissection.pdf)
19. Seok JW, Choi YS, Chong S, Kwon GY, Chung YJ, Kim BG, et al. Sentinel lymph node identification with radiopharmaceuticals in patients with breast cancer: a comparison of 99mTc-tin colloid and 99mTc-phytate efficiency. *Breast Cancer Research and Treatment* [Internet]. 2010 Jul [cited 2012 Dec 6];122(2):453–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20532977>
20. Xavier NL, Masiero PR, Spiro BL, Detanico MF, Pinto ALA, Almeida MJ de, et al. Comparação da linfocintilografia com dextrano 500 com a do fitato na pesquisa do linfonodo

sentinela no câncer de mama (Comparison of lymphoscintigraphy with dextran 500 or phytate in sentinel lymph node biopsy in breast cancer). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Jan 2];27(6). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032005000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)

21. Delazeri GJ, Xavier NL, Menke CH, Bittelbrunn AC, Spiro BL, Mosmann MP, et al. Injeção intraoperatória de dextran-500-99m\_tecnécio para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama (Intraoperative injection of dextran-500-99m\_tecnécio for sentinel lymph node identification in breast cancer). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(10):486–90.
22. Aarsvold J, Alasraki N, Grant S. Sentinel Node Staging of Early Breast Cancer With Lymphoscintigraphy and an Intraoperative Gamma-Detecting Probe. In: Sandler MP, editor. *Diagnostic Nuclear Medicine*. Fourth. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1015–26.
23. Kuo Y-L, Yao W-J, Chang T-W. Which hottest nodes can predict sentinel lymph node metastasis in breast cancer? *The Journal of Surgical Research* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2012 Dec 6];168(2):231–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036393>
24. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative Subareolar Radioisotope Injection for Immediate Sentinel Lymph Node Biopsy. *Annals of Surgery* [Internet]. 2004 Jun [cited 2012 Dec 6];239(6):841–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200406000-00011>
25. Gabriele G, Portela AP, Costa P, Barros M, Yoshimura A, Piato J, et al. Thirty One Cases of Radioguided Biopsies of Sentinel Lymph Nodes Located in the Internal Mammary Chain. 17th World Congress of Breast Diseases [Internet]. 2010. Available from: <http://www.sisjournal.org/index.php/sisjournal/rt/prINTERfriendly/406/0>
26. Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, et al. Routine Preoperative Lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 1999;177(6):445–9.
27. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ. Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Does Not Improve the Ability to Identify Axillary Sentinel Lymph Nodes. *Ann Surg*. 2000;231(5):724–31.
28. Dutta R, Kluffinger A, MacLeod M, Kindrachuk G, Baliski C. Revisiting the “10% rule” in breast cancer sentinel lymph node biopsy: an approach to minimize the number of sentinel lymph nodes removed. *American Journal of Surgery* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 May [cited 2012 Dec 6];203(5):623–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521050>
29. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* : official journal of the

American Society of Clinical Oncology [Internet]. 2005 Oct 20 [cited 2012 Nov 16];23(30):7703–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>

30. Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White RL. Effect of intraoperative radiocolloid injection on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2009 Aug [cited 2012 Dec 6];16(8):2300–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19484310>

31. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *American Journal of Surgery* [Internet]. 2006 Oct [cited 2012 Dec 6];192(4):423–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978942>

32. Gray RJ, Pockaj B a, Roarke MC. Injection of (99m)Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *American Journal of Surgery* [Internet]. 2004 Dec [cited 2012 Dec 6];188(6):685–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619484>



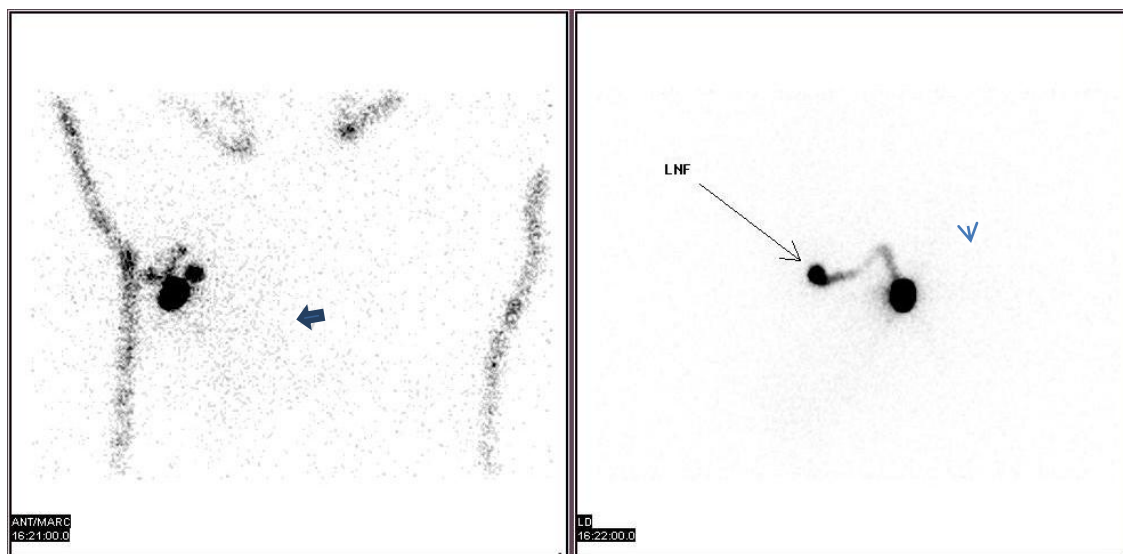


Figure 1: Lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in breast cancer. a) Anterior projection: note the injection site (large arrow) in the topography of the right breast of the patient; b) Lateral projection: here, the intramammary radiopharmaceutical (small arrow) route and the concentration in the lymph node (long arrow) can be observed.

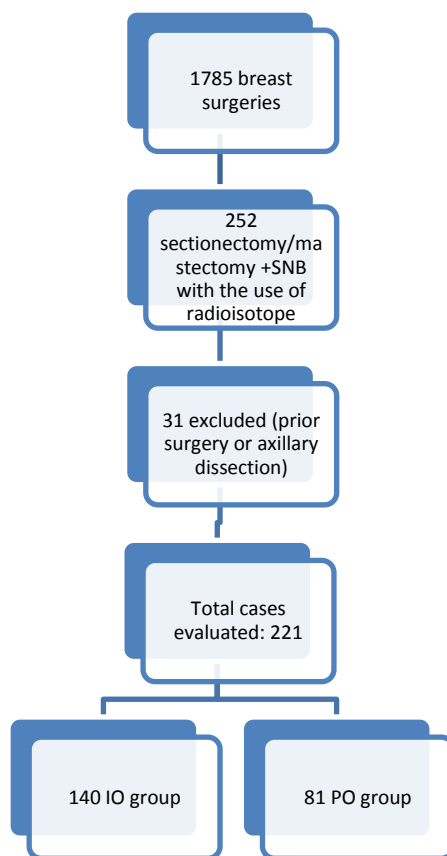


Figure 2: Study flowchart that includes the number of patients in each stage (from January 2008 to August 2012).

*\*SNB: Sentinel Lymph Node Biopsy; IO: Intraoperative; PO: Preoperative*

Table 1: Characteristics of the 221 patients included in the study, according to the radiotracer injection time (considering  $p < 0.005$ ).

	IO Injection N=140	PO injection N=81	P value
Mean age	56.2 ± 12.7	56.9 ± 12.0	0.691
Female	139 (99.3)	81 (100%)	0.999
Surgery			0.790
Sectionectomy	92 (65.7)	51 (63.0)	
Mastectomy	48 (34.3)	30 (37.0)	
Laterality			0.843
Left	85 (61.6)	48 (59.3)	
Right	53 (38.4)	33 (40.7)	
Tumor size (cm)	2 (1.3 to 2.6)	2 (1.3 to 2.7)	0.532
Number of foci			0.468
Unifocal	119 (85.0)	65 (80.2)	
Multifocal	21 (15.0)	16 (19.8)	
Histology			
DCIS	3 (2.1)	1 (2.1)	
Ductal Inv	127 (90.7)	69 (85.2)	
Lobular Inv	10 (7.1)	11 (13.6)	
Peritumoral Invasion	47 (37.6)	17 (21.0)	0.067
Nottingham grade			0.157
1	24 (18.3)	19 (27.5)	
2	71 (54.2)	38 (55.1)	
3	36 (27.5)	12 (17.4)	
PR Negative	44 (32.6)	18 (23.4)	0.207
ER Negative	26 (19.3)	12 (15.6)	0.628
Neoadjuvant Treatment	6 (4.3)	7 (8.6)	0.237
Clinical stage (T)			0.319
<i>In situ</i>	3 (2.1)	1 (1.2)	
1	65 (46.4)	46 (56.8)	
2	72 (51.4)	34 (42.0)	

*IO: Intraoperative; PO: preoperatively; DCIS: Ductal in situ; Inv: invader; PR: Progesterone Receptor; ER: Estrogen Receptor.*

Table 2: Characteristics of lymph nodes removed during sentinel lymph node biopsy, according to study group.

	<b>IO Injection</b>	<b>PO Injection</b>
Total LN removed	350	173
Mean LN removed	2.20 ( $\pm 1.13$ )	2.07 ( $\pm 1.33$ )
Maximum No. LN removed	7	7
Minimum No. LN removed	1	0
Patients with SN+ for mtx	36(50)	35.8(29)
Size of lymph node mtx		
Emboli	0	3.6(1)
Micrometastasis	32(16)	21.4(6)
Macrometastasis	68(34)	75(21)

*IO: Intraoperative; PO: Preoperative; LN: lymph node; No.: number; SN+: positive sentinel lymph node; mtx: metastasis*

Table 3: Number of metastasis-positive lymph nodes positive found during transoperative and final examinations (in paraffin), according to study group.

	<b>IO Group</b>	<b>PO Group</b>	<b>P Value</b>
LN with MTX in the Transoperative examination*	40 (29.0%)	20 (24.7%)	0.595
LN with MTX in the Definitive (paraffin) examination*	50 (36.0%)	29 (35.8%)	0.999

\*2 losses. Data presented by the absolute frequency and relative percentage frequency and compared with a chi square test with Yates convention.

IO: Intraoperative; PO: Preoperative; LN: lymph node; MTX: metastasis

Table 4: Number of lymph nodes visualized on the lymphoscintigraphy images in the preoperative group.

<b>No. of LN visualized by Lymphoscintigraphy</b>	<b>No. of patients (only in the PO group)</b>
0	6 (7.4%)
1	41 (50.6%)
More than 1	34 (42.0%)

*No.: number; LN: lymph node; PO: Preoperative*

## 6. Considerações Finais

Tanto a injeção intraoperatória como a injeção pré-operatória de  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran-500 demonstraram sucesso na identificação e remoção do linfonodo sentinela em câncer de mama.

As taxas de falsos negativos das duas técnicas, apesar de relativamente baixas, mas dentro do limiar aceitável, ainda estão acima do idealizado. Logo, estudos visando aprimorar ainda mais o método devem ser incentivados.


Uma perspectiva futura é a realização de um estudo da anatomia topográfica tridimensional do linfonodo relacionado à captação radioativa, para tentar traduzir o modo de implantação da metástase nos seus polos. Outra é realizar a remoção de um número mínimo de linfonodos localizados na cadeia axilar do nível I, após injeção radioativa e uso de detectores de radiação, e associar a quantidade de radiação concentrada com a presença/ausência de células tumorais.

Em medicina nuclear, dispomos de métodos mais modernos, que ainda estão em validação. O mais importante deles é o uso da fusão de imagens realizadas pela emissão de pósitrons com imagens tomográficas (PET-CT), cujo exame pode visualizar linfonodos patológicos em pacientes portadores de câncer de mama.

O tema não se esgotou, ao contrário, exige, portanto, que mais trabalhos sejam desenvolvidos para aumentar a especificidade do método.

## Anexos

### Anexo I – Cadastro do Projeto na Plataforma Brasil

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - HCPA / UFRGS	
---	---

#### COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** COMPARAÇÃO ENTRE INJEÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA E INTRA-OPERATÓRIA DE 99mTc-DEXTRAN-500 NA PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA

**Pesquisador:**

**Versão:** MARIA ISABEL ALBANO EDELWEISS

**CAAE:** 1

11920912.4.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

##### DADOS DO COMPROVANTE

**Número do Comprovante:** 061830/2012

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

<b>Endereço:</b> Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F	<b>CEP:</b> 90.035-903
<b>Bairro:</b> Bom Fim	
<b>UF:</b> RS	<b>Município:</b> PORTO ALEGRE
<b>Telefone:</b> (51)359-7640	<b>Fax:</b> (51)359-7640
<b>E-mail:</b> cephcpa@hcpa.ufrgs.br	



## Anexo II - Instrumento para coleta de dados

- Caso número: \_\_\_\_\_
- Paciente: \_\_\_\_\_
- Prontuário: \_\_\_\_\_
- Data da mastectomia: \_\_\_\_\_ Idade (em anos): \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_
- Radiofármaco: **Intraoperatório ( ) Pré-operatório ( )** – Nº Lnf na imagem: \_\_\_\_\_

MASTECTOMIA	Tamanho tumoral	Multifocal?	Invasão Vasc Perit?	Tipo Histológico	Receptor Progesterona?
Parcial ( )		Sim ( )	Sim ( )		Sim ( )
Total ( )		Não ( )	Não ( )		Não ( )

LINFONODOS RADIOATIVOS?	Nº de LFD retirados	Congelação Intra-op	Tamanho Linfonodal	Tamanho MTX*	Resultado Parafina
SIM ( ) NÃO ( )	Cx: Patol:	MTX ( ) em _____ Não ( )		Embolo ( ) Micro ( ) Macro ( )	- ou +

\*Embolo <0,2mm    Micro 0,2 – 2mm    Macro > 2mm

- Sítio do linfonodo sentinela: axilar ( )    mamária ( )
- Pesquisa com azul?: Não ( )    Sim ( ) - Lnf marcados?: \_\_\_\_\_
- Estadiamento: \_\_\_\_\_
- Terapia Neoadjuvante? SIM ( )    NÃO ( )
- Reintervenção: Sim ( )-qual? \_\_\_\_\_ Não ( )