

Detecção de Linfonodo Sentinela em Pacientes com Câncer de Colo
Uterino Estadio Inicial: Estudo Preliminar

*Sentinel lymph node detection in patients with early cervix cancer:
a pilot study*

Carlos Roberto de R. Miranda (Miranda CR)*, João Nunes M. Neto (Neto JN)**, Gustavo V. Gomes (Gomes GV)***, Ênio F. Gomes (Gomes EF)***, Maria de Nazareth M. Sobreira, (Sobreira MN)****, Silmara A. Diniz (Diniz AS)****

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Brasília (UnB).

**Departamento de Oncologia, Hospital Universitário de Brasília (HUB).

***Centro de Medicina Nuclear de Brasília (CEMEN).

****Centro de Anatomia Patológica, Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Correspondência:

Gustavo do Vale Gomes

SHLS 716 Bloco D Sala 05 CEP:70.390-904

Brasília -DF

Telefones: (061) 341-2207 / (061) 9557-3474

Fax: (061) 245-7988

E-mail: gvalegomes@bol.com.br

RESUMO

OBJETIVO: Avaliou-se a aplicabilidade do mapeamento linfático com azul patente e radionuclídeo para a detecção do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de colo uterino estadio inicial.

MÉTODOS: Entre março e dezembro de 2002, 4 pacientes com câncer de colo uterino estadio Ib1 foram submetidas ao mapeamento linfático e posterior histerectomia radical tipo II, com linfadenectomia pélvica e obturatória. O mapeamento deu-se pela injeção de 11,1 MBq de fitato de Tecnécio-99^m no cervice das pacientes, 1 dia antes do procedimento cirúrgico, com posterior aquisição de imagens linfocintilográficas. Imediatamente antes da cirurgia, aplicou-se também 2 ml de azul patente nos cervices. No intra-operatório identificou-se os gânglios sentinelas com orientação da coloração azul e das linfocintilografias, por meio de um *gamma-probe*. Enviou-se os linfonodos sentinelas para estudo crioscópico. As peças cirúrgicas, incluindo os linfonodos sentinela, foram submetidos a análise histopatológica.

RESULTADOS: Observou-se nas quatro linfocintigrafias a presença de linfonodos sentinelas em região pélvica. Durante as cirurgias, um total de 6 linfonodos sentinelas foram identificados. A análise crioscópica evidenciou a negatividade desses gânglios. Ao estudo histopatológico, além dos linfonodos sentinelas, todos os demais apresentavam-se livres de metástases.

CONCLUSÃO: A técnica de mapeamento linfático combinada, utilizando-se azul patente e radionuclídeo, para identificação do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de colo uterino em estadio inicial mostrou-se factível. A validação clínica deste novo procedimento pressupõe outros estudos prospectivos e com casuística maior.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de colo do útero. Linfonodo sentinela. Linfadenectomia Radiofármaco.

ABSTRACT

OBJECTIVE: We evaluated the feasibility of the lymphatic mapping with blue dye and radionuclide, to detect the sentinel lymph node in patients with early stage cervical cancer.

METHODS: Four patients with FIGO stage Ib1 cervical cancer underwent to a lymphatic mapping and subsequent radical hysterectomy type II, with pelvic lymphadenectomy. For the lymphatic mapping, 11,1 MBq of Technetium- 99^m fitate were injected in the patient's cervixes 1 day before surgery, and limphoscintigraphic images were acquired. Immediately before surgery 2 ml of blue dye were injected in the cervixes. During the surgical procedure the sentinel node was identified, with orientation of the blue nodes and the scintilographic images, by a gamma probe. The sentinel nodes were sent to frozen biopsy. All the nodes, including the sentinel ones were sent for histological examination.

RESULTS: All limphoscintigraphies detected sentinel nodes in the pelvic region. An amount of 6 sentinel nodes were identified. The frozen Biopsy was negative in the 4 patients. In the histopatological study, besides the sentinel nodes, all the others were free from metastasis.

CONCLUSION: The lymphatic mapping technique combining the blue dye and the radionuclide to identify the sentinel nodes in patients with early cervical cancer showed to be feasible. This new procedure validation must be evaluated with more prospective studies.

KEY WORDS: *Cervix cancer. Sentinel lymph node. Lymphadenectomy. Radionuclide.*

INTRODUÇÃO

O termo “linfonodo sentinela”, descrito por Cabañas em 1976 como o primeiro sítio para o qual metástases do carcinoma de pênis migrariam (1,7), encontra-se estabelecido para o câncer de mama e para o melanoma cutâneo (2). Tem-se hoje um volume considerável de estudos que concorrem para a validação desse conceito em vários outros cânceres, incluindo alguns ginecológicos, como o de vulva, endométrio e colo uterino (3).

Em cânceres do colo do útero, o comprometimento linfonodal constitui o fator prognóstico mais importante (4). Sabe-se, por exemplo, que tumores com menos de 2 cm de diâmetro apresentam uma taxa de metástase linfonodal de até 16% (5). Atualmente, a conduta mais adotada em pacientes com estádios iniciais do câncer de cérvix é a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica total (5). Contudo, principalmente devido à linfadenectomia, esse procedimento cirúrgico é acompanhado de altas taxas de morbidades como perda sanguínea excessiva, íleo paralítico pós-operatório, risco de infecção e linfedema de membros inferiores (2).

Teoricamente, a detecção do linfonodo sentinela (LNS) não comprometido evitaria a linfadenectomia ampla no tratamento de pacientes com câncer de colo uterino em estádios iniciais. Por outro lado, um linfonodo positivo indicaria que a cirurgia radical não seria curativa e o procedimento cirúrgico deveria ser abortado em favor de tratamento local e sistêmico.

De qualquer forma, provada a utilidade do LNS, beneficiaríamos as pacientes com uma conduta elegante, sob medida e menos radical. Uma outra vantagem desse método seria a minimização de custos hospitalares decorrentes das morbidades da técnica tradicional (8).

Decidiu-se pela realização desse estudo, dado o sucesso de resultados iniciais de grupos estrangeiros, a disponibilidade do método e a grande prevalência e morbi-mortalidade do câncer de colo uterino em nosso meio.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram selecionadas, entre março e dezembro de 2002, quatro pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino estadio Ib1 (tabela 1). Após consentimento escrito, submeteram-se a um mapeamento linfático a fim de se identificar o(s) linfonodo(s) sentinela(s) (LNS). Para tanto, utilizou-se uma técnica radioisotópica e o azul patente (Guebert, Rio de Janeiro, Brasil).

O radiofármaco utilizado foi o fitato marcado com ^{99m}Tc (IPEN, São Paulo, Brasil). Foram injetados, via subepitelial, um volume de 0,2 ml, contendo 300 μCi (11,1 MBq), em cada ponto de injeção, nas posições 3, 6, 9 e 12 h do colo uterino, no dia anterior à cirurgia. Cerca de 3 horas após as injeções, foram adquiridas imagens cintilográficas da região pélvica das pacientes (linfocintilografia pélvica), nas projeções anterior e laterais direita e/ou esquerda, durante 5 minutos cada, utilizando-se uma gamma-câmara Vértex Plus–Epic (ADAC, Milpitas, Califórnia, Estados Unidos) e um colimador de baixa energia e alta resolução.

O azul patente foi injetado no cérvix das pacientes durante a indução anestésica, em um volume total de 2 ml. Aplicou-se 1 ml às 3 e 9 horas nas pacientes I e II e 0,5 ml às 3, 6, 9 e 12 h nas pacientes III e IV (figura 1).

Durante o ato cirúrgico utilizou-se um *gamma-probe* (Neoprobe Johnsons e Johnsons, Dublin, Ohio, Estados Unidos) para detecção da radiação emitida pelos linfonodos. A busca dos linfonodos captantes foi orientada pela coloração azul e pelas imagens linfocintilográficas. Considerou-se sentinelas os linfonodos que apresentaram contagem acima de 8 vezes a radiação de fundo (6).

As pacientes foram submetidas à histerectomia radical tipo II, com linfadenectomia pélvica e obturatória bilateral. Os linfonodos para-aórticos não foram explorados cirurgicamente, uma vez que não são esses os primeiramente acometidos por metástases linfáticas (2,5,8). O linfonodo sentinela

foi estudado pelo método de crioscopia e todas as peças cirúrgicas foram analisadas histopatologicamente.

RESULTADOS

As imagens linfocintigráficas revelaram captação do rádiofarmaco por linfonodos na região pélvica das 04 pacientes (figura 2). Em cada uma das pacientes III e IV evidenciou-se 1 linfonodo em cadeia para-aórtica, contudo esses não foram considerados sentinelas (8).

Ao inventário das cavidades observou-se nitidamente o trajeto linfático corado pelo azul patente, principalmente nas pacientes I e II, nas quais injetou-se azul patente em apenas 2 pontos de seus cérvices (figura 3).

Foram identificados 6 LNS nas 4 pacientes estudadas, todos azuis e captantes ao *gamma-probe*: paciente I - 1 em cadeia ilíaca à direita; paciente II - 2 em fossa obturatória à direita; paciente III - 1 em cadeia ilíaca direita; paciente IV - 2 em cadeias ilíacas, 1 à direita e outro à esquerda.

Todos os LNS apresentaram-se negativos à crioscopia. A análise histopatológica das peças confirmou o resultado das biópsias prévias, exceto na paciente III, cujo diagnóstico passou de carcinoma epidermóide para carcinoma adenoescamoso. As margens cirúrgicas encontravam-se livres nas 4 pacientes. Tanto os LNS quanto os demais linfonodos estudados revelaram ausência de acometimento metastático, nos 4 casos. Assim, o estadiamento patológico final em todas as pacientes foi pT1B1N0 (tabela 2).

As 4 pacientes continuam em acompanhamento no Ambulatório de Oncologia Ginecológica do serviço e até então nenhuma apresentou qualquer complicação relacionada ao método.

DISCUSSÃO

Em áreas de drenagem linfática em que o conceito do LNS é válido, o estado patológico do LNS reflete a realidade de toda a área de drenagem (5). Assim, uma vez constatada a negatividade do LNS, pode-se preservar o paciente de uma linfadenectomia ampla e, conseqüentemente de diversas complicações no trans e pós-operatório (5). Isto acaba por minimizar os custos hospitalares (8).

Malur e cols. afirmam que utilização combinada do radiofármaco e do azul patente para a detecção do LNS, têm 100% de sensibilidade e valor preditivo negativo, após aplicação da técnica em 50 pacientes. Observaram ainda, maior sensibilidade e valor preditivo positivo para o azul patente e maior valor preditivo negativo e acurácia para a técnica radioisotópica (4). Levenback e cols. em um estudo multicêntrico analisando um total de 39 pacientes, demonstraram que o uso associado das técnicas, eleva a taxa de detecção do LNS em cânceres do colo uterino, com sensibilidade de 87,5% (6). Chung e cols. utilizando a técnica combinada em 26 pacientes observaram uma sensibilidade de 80%, especificidade de 95,2% e acurácia de 92,3% (9). Rhim e cols, em estudo bastante semelhante ao anterior, obtiveram uma taxa de detecção do LNS de 94 %, uma acurácia de 97% e uma taxa de falso negativo de apenas 4,76% (8). Esses autores concluem que a técnica combinada parece, de fato, a melhor maneira de se detectar o linfonodo sentinela.

Em nosso estudo, foram considerados LNS apenas aqueles que, além de se corarem com o azul patente, apresentaram captação do radiofármaco de no mínimo 8 vezes a radiação de fundo (6).

O fato de ter-se detectado, nas pacientes I e III, apenas 01 LNS, embora a linfocintilografia evidenciasse 2 LNS em cada uma delas, deveu-se à dificuldade técnica de separá-los do local de injeção, dada à proximidade desses linfonodos em relação ao cérvix uterino. Este, por ser o sítio da injeção do radiofármaco, apresentava grande atividade radioativa, tornando difícil a identificação precisa do LNS no trans-operatório (figura 2).

Outro fato relevante foi a observação, nas pacientes analisadas, de coloração azul em linfonodos ilíacos bilateralmente, que não foram identificados por meio da linfocintilografia e não apresentaram atividade radioativa. O'Boyle e cols (5) utilizaram exclusivamente o azul patente para mapeamento linfático em pacientes com câncer de colo uterino e verificaram, também, a coloração de um número excessivo de linfonodos por essa substância. Atribui-se esse fato ao tempo relativamente grande que se leva para acessar as cadeias linfonodais de interesse, permitindo assim uma migração mais ampla do corante azul.

Em nosso estudo, a ausência de metástases nos LNS foi acompanhada de negatividade dos demais linfonodos das cadeias examinadas, o que é concordante com resultados de estudos experimentais semelhantes e mais amplos (4,5,6). Outro dado relevante observado nesse experimento foi a boa correlação entre a cioscopia e histopatologia, o que também tem sido evidenciado por outros grupos (8).

Assim, este estudo pode ser considerado parte dos dados preliminares que tendem a estabelecer o conceito de linfonodo sentinela para o câncer de colo uterino. A validação clínica da técnica combinada de identificação do LNS, bem como sua aplicação segura nos casos de câncer de colo de útero, pressupõe uma casuística maior e novos estudos prospectivos.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos Metódio Ribas, Lisandra Paravidine, Rodrigo Furtado e Marcelo Gomes pelo apoio e participação nos procedimentos.

REFERÊNCIAS

- 1- Lim RB, Wong JH: Sentinel lymphadenectomy in gynecologic and solid malignancies other than melanoma and breast cancer. *Surg Clin N Am* 2000; 80(6).
- 2- Hauspy J, Verkideren L, De Pooter C, Dirix LY, van Dam PA: Sentinel node metastasis in the groin detected by technetium-labeled nannocolloid in a patient with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86:358-60.
- 3- Ataliah D, Rouzier R, Camatte S, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Haie-Meder C, Dullivard P, Castaigne D, Morice P: Sentinel lymph nodes in gynecologic cancers. *Bull Cancer* 2002; 89: 681-8.
- 4- Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A: Sentinel lymph node detection in Patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 254-7.
- 5- O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS: Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 238-43.
- 6- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Edman W, Deavers M, Delpassand ES: Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervical cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 688-93.
- 7- Cabañas RM: An approach to the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-466.
- 8- Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE: Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2002; 14 (4): 507-11.
- 9- Chung AY, Kim SH, Shon HS, Chung SK, Rhim CC, Namkonng SE: Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1014-1017.

