

## ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

# LINFONODO SENTINELA: UM NOVO CONCEITO NO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO CÂNCER DE MAMA

## SENTINEL LYMPH-NODE: A NEW CONCEPT IN SURGICAL TREATMENT OF BREAST CANCER

Cícero de Andrade Urban<sup>1</sup>  
Rubens Silveira de Lima<sup>1</sup>  
Eduardo Schünemann Júnior<sup>1</sup>  
Calixto Antônio Hakim Neto, TCBC-PR<sup>2</sup>  
Airton Yamada<sup>3</sup>  
Luiz Fernando Bleggi-Torres<sup>4</sup>

---

**RESUMO:** O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática proveniente do câncer de mama. A sua detecção tem a finalidade de predizer o estado da axila e evitar o esvaziamento axilar nos pacientes sem comprometimento metastático. Os autores realizaram uma ampla revisão da literatura, envolvendo os aspectos cirúrgicos, de Medicina Nuclear e de Anatomia Patológica do linfonodo sentinela. Muitos estudos demonstraram a eficácia do linfonodo sentinela em predizer o comprometimento axilar. Entretanto, existem várias técnicas empregadas para a identificação desse linfonodo, sem haver ainda um consenso em relação ao método mais adequado e reproduzível. A associação do corante vital com o probe, até o presente, é a que tem apresentado os melhores resultados. Também não existe uma padronização do exame patológico intra-operatório do linfonodo sentinela e os índices de falso-negativos encontrados são bastante variáveis. A biópsia do linfonodo sentinela pode oferecer uma alternativa segura à dissecação axilar e com menos efeitos colaterais nos pacientes com axila clinicamente negativa. Entretanto alguns pontos conflitantes devem ser resolvidos antes que o método passe a ser utilizado na prática com o câncer de mama. O objetivo desse trabalho foi discutir os principais aspectos envolvidos no desenvolvimento e na aplicação dessa técnica.

**Descritores:** Câncer de mama; Linfonodo sentinela; Metástases axilares.

---

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor mais freqüente nas mulheres, com uma incidência aproximada de 1.000.000 de novos casos a cada ano no mundo. É um grave problema de saúde pública, responsável por um número significativo de óbitos entre as mulheres adultas<sup>1</sup>. No Brasil existem grandes diferenças regionais, sendo que as maiores

incidências são encontradas nos estados das regiões Sul e Sudeste. Também é a principal causa de óbito relacionado ao câncer no sexo feminino no nosso país. A estimativa para 1996 foi de 31.210 novos casos, sendo 8.310 somente na região Sul<sup>2</sup>.

No Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Nossa Senhora das Graças (HNSG) tem sido observado um aumento significativo na incidência do câncer de mama, prin-

- 
1. Médico do Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Nossa Senhora das Graças.
  2. Chefe do Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Nossa Senhora das Graças.
  3. Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Nossa Senhora das Graças.
  4. Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Nossa Senhora das Graças.

Recebido em 7/4/2000

Aceito para publicação em 25/8/2000

Trabalho realizado nos Serviços de Cirurgia Oncológica, Medicina Nuclear e Anatomia Patológica do Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba – PR.

principalmente nos últimos 10 anos. Os tumores menores do que 2cm no seu maior diâmetro, que são classificados como T1 pelos critérios da União Internacional Contra o Câncer (UICC)<sup>3</sup>, foram os que registraram o maior crescimento nesse período. Ao mesmo tempo, o grupo classificado como T2 (tumores com 2 a 5cm) tem mantido a sua incidência estável. Quando somados T1 e T2 no ano de 1998 (35 e 22, respectivamente), perfizeram 57 casos (Gráfico 1).

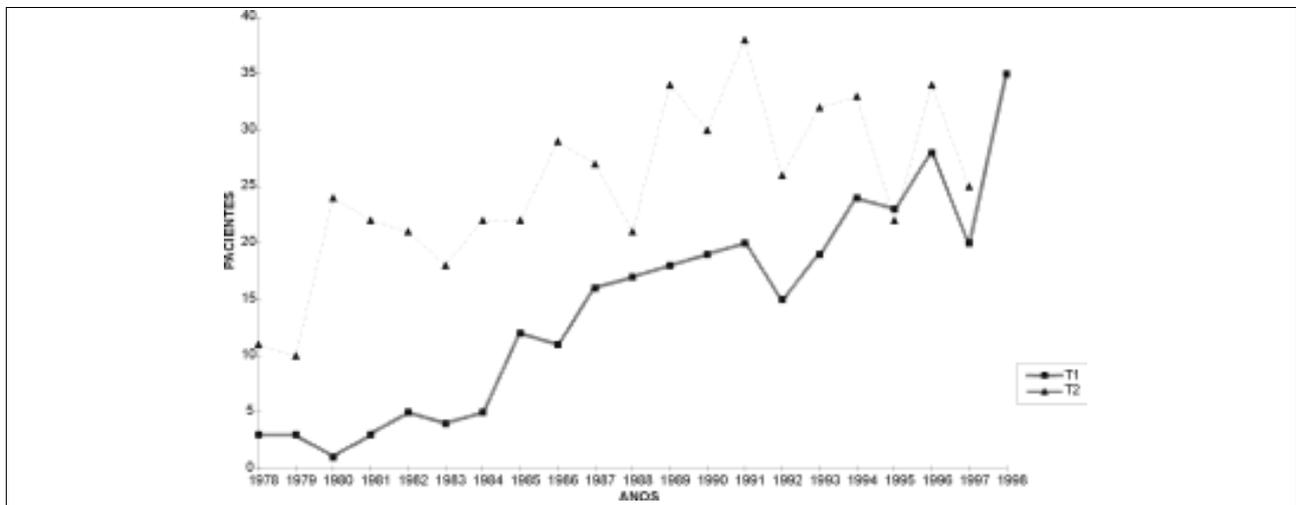
Após a consolidação da cirurgia conservadora da mama como método terapêutico de escolha nos estádios iniciais, a grande controvérsia atualmente está voltada ao manejo da axila nesses casos<sup>4</sup>. Ela é a responsável pela maior parte da morbidade associada às cirurgias mamárias: seroma, linfedema, alterações na sensibilidade local, internação prolongada, dor crônica e dificuldade de mobilização do braço são alguns dos seus efeitos diretos<sup>5,6</sup>. Apesar disso, ainda persiste como o principal fator prognóstico no câncer de mama, com importância fundamental para a escolha da terapia adjuvante<sup>7-14</sup>. Porém não possui valor terapêutico comprovado nas pacientes que não apresentam comprometimento axilar<sup>12-14</sup>.

Devido a esses fatos, surgiu uma nova modalidade de diagnóstico, com o objetivo de evitar os esvaziamentos

axilares desnecessários, ou seja, nas pacientes com axila negativa. Esse método foi denominado de Linfonodo Sentinela (LS) e consiste na detecção e biópsia cirúrgica do primeiro linfonodo que aparece na drenagem linfática tumoral<sup>15</sup>. A presença ou não do comprometimento metastático desse linfonodo coincide com o resultado dos demais linfonodos axilares em 95 a 100% dos casos (Tabela 1)<sup>16</sup>. O seu desenvolvimento requer uma equipe multidisciplinar, envolvendo cirurgiões, Medicina Nuclear e Anatomia Patológica. Com o objetivo de estabelecer as bases teóricas fundamentais para a implantação do método e revisarmos os resultados das principais séries da literatura, é que realizamos esse trabalho.

### MANEJO DA AXILA NO CÂNCER DE MAMA

O princípio existente em Cirurgia Oncológica da ressecção em bloco do tumor primário e da sua drenagem linfática ainda persiste como uma parte importante no tratamento do câncer. Entretanto, a extensão da dissecação axilar no câncer de mama permanece controversa. Algumas considerações devem ser levadas em conta antes de se realizar a cirurgia axilar: qual é o seu valor em termos de informa-



**Gráfico** – Incidência de tumores de mama T1 e T2 no Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Nossa Senhora das Graças no período de 1978-1998

**Tabela 1**

Resultados de grandes séries da literatura com a pesquisa do linfonodo sentinela

Referência	Ano	Técnica	N	ID (%)	IFN (%)	AA (%)
Giuliano <sup>15</sup>	1994	corante vital	174	66	12	96
Veronesi <sup>36</sup>	1997	linfocintigrafia + probe	163	98	5	98
Borgstein <sup>38</sup>	1998	linfocintigrafia + probe	130	94	2	98
Cox <sup>31</sup>	1998	corante vital + probe	466	94	1	100
Krag <sup>29</sup>	1998	probe	443	93	3	97
Rodier <sup>28</sup>	1998	corante vital	128	76	5	95
Veronesi <sup>16</sup>	1999	linfocintigrafia + probe	376	98	6	95
Bass <sup>35</sup>	1999	corante vital + probe	186	93	0,8	100

Legenda: ID = Índice de Detecção; IFN = Índice de Falso-Negativo e AA = Acurácia em relação à Axila

ção como prognóstico, quanto ela é necessária para o controle locorregional da doença e se realmente ela irá oferecer algum benefício em termos de sobrevida.

É evidente que nem todos os casos apresentam metástases axilares. Em uma série de 24.740 pacientes com câncer de mama, a incidência foi de 46%. Nos tumores menores do que um cm, esse comprometimento variou de três a 22%<sup>17</sup>. No nosso serviço, entre os 301 tumores T1 registrados em 20 anos, 197 (65%) não tinham envolvimento axilar. Os T2 computados nesse mesmo período foram 523, sendo que 257 (49%) também com axila negativa.

Após a dissecação axilar completa, o índice de recorrência axilar esperado é de 1 a 3%<sup>8</sup>. Contudo, na ausência do tratamento da axila com a cirurgia ou radioterapia, esse índice passa a ser elevado. Em estudos não randomizados, chega a variar de 19 a 21% nos pacientes não tratados<sup>13,14</sup>. No *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B04* foram separados dois grupos randomizados de pacientes com axila clinicamente negativa, um foi submetido ao esvaziamento axilar de rotina e o outro não teve nenhum tipo de tratamento na axila. O índice de recorrência axilar nos pacientes não tratados foi de 21%. O tempo para que essa recorrência se tornasse aparente na clínica em alguns casos foi tão prolongado, que os pacientes foram a óbito devido às metástases a distância antes de apresentarem doença axilar detectável<sup>12</sup>. A implicação prática desses resultados é que a maioria das pacientes com metástases axilares, mesmo que clinicamente ocultas, deve desenvolver a doença na axila se não forem tratadas. Contudo, a influência do esvaziamento axilar na sobrevida e sobrevida livre de doença quando a axila é negativa no estadiamento patológico, ainda não foi determinada. É provável que não haja nenhum benefício nesses casos.

A dissecação axilar possui um grau de morbidade significativo. O linfedema é aceito como uma das suas principais complicações e o seu risco é proporcional à extensão do esvaziamento axilar, aumentando sobremaneira quando se associa à radioterapia na axila. Além dos efeitos psicológicos associados à sua presença, o linfedema também pode predispor à celulite local. Entretanto, a sua consequência mais grave, porém extremamente rara, é o surgimento do linfangiossarcoma, conhecido como síndrome de Stewart-Treves. Neuropatias também são de ocorrência comum após a cirurgia axilar. A síndrome do nervo intercostobraquial (parestias na axila, ombro e braço) tem sido reportada em um número significativo de casos (até 80% em algumas séries)<sup>5,6</sup>. Restrições na mobilização do braço são frequentes no pós-operatório, mas podem ser melhoradas com a fisioterapia localizada. Os seromas aparecem em 10 a 52% dos casos, apesar do uso dos drenos de sucção. Além disso, as complicações precoces mais encontradas são os hematomas e a infecção de ferida cirúrgica<sup>5</sup>.

Devido a toda essa morbidade e à falta de comprovação do benefício em termos de sobrevida, é grande o incentivo para a busca de um método que evite o esvaziamento axilar nas pacientes com axila negativa. A realização da amostragem axilar foi uma das tentativas de minimizar esses efeitos colaterais, porém carrega consigo um risco potencial de não estadiar corretamente a axila, já que é fei-

ta de forma aleatória. Em consequência disso, as pacientes com axila positiva podem não ser reconhecidas e ser tratadas de forma inadequada, aumentando assim as recorrências axilares. Também, o índice de linfedema nesses grupos, apesar de menor do que no esvaziamento axilar, é de cerca de 8,3%<sup>18</sup>.

Como a maioria das pacientes com câncer de mama é beneficiada pela quimioterapia adjuvante, hormonioterapia ou a combinação de ambos, alguns autores questionam sobre a real necessidade de se determinar o estado da axila. No entanto, mesmo em pacientes com tumores iniciais, o comprometimento dos linfonodos axilares permanece como o mais importante fator prognóstico para a recorrência e sobrevida. A presença de metástases ganglionares diminui a sobrevida em cinco anos em aproximadamente 40%, quando comparado com pacientes com axila negativa. O número de linfonodos comprometidos também possui importância como fator prognóstico. Além disso, as informações obtidas da análise histopatológica da axila frequentemente modificam a terapia adjuvante em pacientes com linfonodos axilares não palpáveis<sup>7,9,10</sup>.

A recomendação atual da quimioterapia adjuvante, associada ou não à hormonioterapia, é para todas as pacientes com tumores invasivos medindo um cm ou mais em seu maior diâmetro. Para essas pacientes, apesar do estado da axila não ser útil para a indicação da terapia adjuvante, ela poderá modificar o esquema a ser aplicado. Outro fato relevante é que, com o aumento do emprego da combinação de quimioterapia e hormonioterapia em pacientes na pós-menopausa, um diagnóstico acurado da presença e do número de linfonodos metastáticos tem importantes implicações na escolha da terapia adjuvante<sup>9,10</sup>. Também com relação às indicações da radioterapia, alguns dados recentes sugerem que a radioterapia após a mastectomia em pacientes que apresentam mais do que quatro linfonodos comprometidos possa ter algum benefício em termos de melhora da sobrevida<sup>19,20</sup>. Sendo assim, é possível que o estadiamento acurado da axila possa beneficiar não somente a quimioterapia e a hormonioterapia, mas também nas indicações da radioterapia. Todos esses fatores somados suportam a conclusão de que a axila permanece como um fator importante nas decisões terapêuticas no câncer de mama.

## LINFONODO SENTINELA

### Origens do método

Seguindo os mesmos princípios da cirurgia oncológica com relação ao tratamento linfonodal, a necessidade de um estudo acurado da axila no câncer de mama e a busca constante de uma redução da morbidade nas cirurgias mamárias, surgiu um novo método para o estadiamento da axila, que visa primordialmente à identificação do primeiro linfonodo dentro da drenagem linfática do tumor primário na mama. Originalmente foi denominado de Linfonodo Sentinela (LS)<sup>21</sup>. Dentro desse conceito, após a identificação e ressecção desse linfonodo, se o exame histopatológico revelar que o mesmo não está comprometido por metás-

tase, então pode-se assumir que existem poucas possibilidades de existirem metástases em outros linfonodos axilares localizados distalmente e que o tumor possivelmente esteja confinado ao seu leito primário. Entretanto, a presença de metástase para o LS pode ser um bom indicador da necessidade do esvaziamento axilar e um marcador de doença mais avançada.

Ramón Cabanas, em 1969, através da sua tese de graduação na *Universidad Nacional de Asunción Facultad de Ciencias Medicas* no Paraguai, foi quem primeiro despertou o interesse em estudar a drenagem linfática nas neoplasias malignas com o objetivo de encontrar uma maneira de definir com precisão a necessidade do esvaziamento linfonodal. Seu trabalho envolveu 250 linfogrames, realizados entre 1965 e 1968, com vários tipos de tumores, incluindo pênis, testículo, mama, melanoma, ânus, reto e linfomas. Mas foi principalmente nos casos de câncer de pênis onde ele observou que, quando o corante era injetado no dorso do pênis, opacificava uma cadeia limitada de linfonodos, localizada superficialmente na região inguinal. Isto representou a primeira evidência de um centro primário específico de drenagem linfática, que naquela época foi chamado de LS. Recomendou então que fosse realizada a biópsia bilateral do mesmo na região inguinal. O seu maior mérito, contudo, foi descrever os princípios básicos para o entendimento desse novo conceito em cirurgia oncológica <sup>21</sup>.

## Melanoma

Morton et al., do *John Wayne Cancer Institute*, foram responsáveis pela divulgação mundial do método, através da porta aberta por Cabanas. O seu estudo clínico, publicado em 1992, documentou os resultados preliminares com a cirurgia do LS em 223 pacientes com melanoma e com linfonodos regionais clinicamente negativos. O linfonodo foi identificado através da injeção de um corante vital (*isossulfan blue* ou azul patente) e o índice de sucesso foi de 82%. Em 72% dos pacientes houve somente um LS, em 20% dois LS e em 8% três LS. Também demonstraram que há uma curva de aprendizado com essa técnica e que, à medida que os cirurgiões se tornam mais experientes, aumentam os índices de detecção do LS. Dois pacientes do grupo de 194 onde foi detectado o LS, apresentavam depósitos metastáticos em outros linfonodos sem o comprometimento do LS. Portanto, o índice de falso-negativo encontrado foi de 1%. Outro achado interessante foi que, dos 40 pacientes com metástases linfonodais, 23 foram diagnosticadas na patologia utilizando somente cortes seriados e corados com a hematoxilina-eosina e os outros 17 necessitaram da imunohistoquímica para confirmação da metástase. Em todos eles o LS foi o único sítio encontrado de metástase<sup>22</sup>.

Krag e colaboradores, na *University of Vermont*, foram os primeiros a demonstrar que injeções intradérmicas de radiocolóide e subsequente uso do probe (contador de radiação gama manual empregado durante a cirurgia para detecção do LS marcado com o radiocolóide) podem ser utilizados na identificação do LS no melanoma e no cân-

cer de mama. No seu estudo piloto, com dez pacientes, conseguiram detectar o LS em 100% dos casos <sup>23</sup>. Albertini e colaboradores, no *H. Lee Moffitt Cancer Center*, combinando as duas técnicas, foram capazes de detectar o LS em 99,5% dos casos <sup>24</sup>. Atualmente acredita-se que ambos os métodos são complementares e essa associação, além de aumentar os índices de detecção do LS, também diminui o número de pacientes para a curva de aprendizado. A sua facilidade de ser reproduzido, aliado à acurácia, que foi confirmada em estudos realizados em várias instituições, e o seguimento a longo prazo para identificar as recorrências em regiões não submetidas a esvaziamentos linfonodais após o resultado negativo do LS, tornaram aplicável essa técnica no tratamento do melanoma.

## Câncer de mama

A transferência do conceito do LS para o câncer de mama esbarrou em alguns problemas adicionais em comparação ao melanoma. O plexo linfático da derme é muito mais rico e concentra melhor o material injetado do que o parênquima mamário. Em consequência disso, a derme filtra mais rapidamente os corantes e a detecção do LS é facilitada em relação às injeções intraparenquimatosas. Um outro problema também encontrado é que a drenagem linfática da mama é bastante variável, o que torna a localização do LS tecnicamente mais complexa <sup>25,26</sup>.

Não existe um consenso ainda relacionado à provável melhor indicação da biópsia do LS no câncer de mama. É apropriada tanto para tumores T1 quanto para T2 com axilas clinicamente negativas. No entanto, o tamanho máximo do tumor não está determinado. A técnica pode ser empregada nas cirurgias conservadoras e nas mastectomias. As contra-indicações absolutas são metástases axilares palpáveis, doença multifocal na mama e cirurgias mamárias ou axilares anteriores de grande porte e radioterapia mamária ou axilar prévias <sup>26</sup>.

O uso do corante vital na detecção do LS no câncer de mama começou no *John Wayne Cancer Institute*. Giuliano e colaboradores tiveram um índice de sucesso de detecção do LS, em seus primeiros casos, de 65%, utilizando o *isossulfan blue* isoladamente <sup>15</sup>. Posteriormente houve um aumento nesse índice para 93%, que foi relacionado a uma maior experiência com a técnica. A sensibilidade e a especificidade foram comparadas com o esvaziamento axilar, que foi realizado em todos os casos iniciais, independente do comprometimento do LS. A sua acurácia em relação à axila foi de 100% <sup>27</sup>. A grande crítica à aplicação do corante vital isolado é justamente que necessita de um treinamento inicial com um número mínimo de casos, para que se adquira um certo grau de experiência (habitualmente 30) e se atinja uma maior confiabilidade no método <sup>15,27,28</sup>.

O corante vital apresenta poucos efeitos colaterais, sendo relatadas reações alérgicas leves em menos de 1,5% dos casos. O azul patente, o mais utilizado em nosso meio, é um trifenil metano similar em estrutura ao *isossulfan blue*, mas com uma concentração maior (2,5% em solução aquosa comparada com 1% da concentração do *isossulfan blue*). Ambos apresentam bons resultados, mas, como sugerido

por Morton em sua descrição original com o melanoma, o azul patente produz uma melhor visualização dos linfáticos<sup>22</sup>. Também apresenta uma baixa incidência de reações de hipersensibilidade (menor do que 1/1.000), incluindo urticária, edema angioneurótico, laringoespasmos e colapso vasomotor. A pele apresenta uma coloração azulada em poucos minutos, permanecendo dessa forma por 24 a 48 horas. A urina torna-se azulada durante cerca de dois dias. Não existem efeitos a longo prazo e nem efeitos teratogênicos associados<sup>22,26-28</sup>.

A técnica radioguiada de detecção do LS demonstrou mais tarde ser de mais fácil emprego do que o corante vital isolado. A injeção do material radiotativo ao redor do tumor e a sua detecção com a gama câmara e o probe, simplificaram a localização cirúrgica do LS na axila<sup>29-31</sup>. Krag et al., em um estudo multicêntrico com 443 pacientes, utilizando o probe isolado, sem prévia passagem do paciente pela gama câmara, obtiveram um índice de sucesso na identificação do LS de 93% e uma acurácia de 97% em relação à axila. O índice de falso-negativos encontrado foi de 11%<sup>29</sup>. Veronesi et al, no *Instituto Europeo di Oncologia*, combinando a gama câmara com o probe, identificaram o LS em 98,7% dos 376 pacientes da sua série. A acurácia em prever o estado da axila foi de 95,5%, com 6,7% de falso-negativos<sup>16</sup>.

Existem ainda algumas dúvidas quanto ao peso molecular do material a ser empregado na técnica radioguiada. Quanto menor o peso molecular, mais rápida e fácil a difusão, mas também é maior a dispersão do material para outras cadeias de linfonodos na axila, dificultando assim a detecção intra-operatória do LS com o probe<sup>16</sup>. Devido a isso, a maioria dos autores que utilizam o probe defende o uso de partículas maiores, como a albumina humana marcada com o tecnécio (o seu tamanho varia de 80 a 1.000nm). A desvantagem do uso dessas partículas maiores é que o tempo para que o radiocolóide chegue ao LS pode variar de duas até 18 horas, mas o material radioativo tende a permanecer apenas no LS<sup>16,26,29,30</sup>.

Com relação aos possíveis efeitos deletérios da radioatividade, estima-se que um máximo de 45 rads pode ser absorvido no local da injeção. A exposição do paciente e do pessoal hospitalar é mínima e, mesmo nos piores casos relatados, não foi significativa ou considerada prejudicial. As mãos dos cirurgiões são expostas em torno de 9,6 +/- 3,6 milirem por operação. Para que a dosagem máxima permitida em extremidades fosse excedida, como definida pela *Nuclear Regulatory Commission* dos EUA, seriam necessários mais de 5.000 procedimentos por ano realizados pela mesma equipe<sup>16</sup>.

A combinação do corante vital com a técnica radioguiada tem sido empregada em alguns estudos, com a finalidade de aumentar ainda mais os índices de detecção do LS no câncer de mama. O primeiro deles, publicado por Albertini et al., descreveu a combinação do probe com o *isossulfan blue* em 62 pacientes. O LS foi identificado em 92% dos casos e não houve falso-negativo nesse grupo. Esses autores encontraram um aumento de 73 para 92% de detecção do LS com o uso do radiocolóide combinado<sup>30</sup>. O'Hea et al., em uma série de 59 pacientes tratados no *Me-*

*morial Sloan-Kettering Cancer Center*, identificaram o LS em 75% dos casos utilizando a linfocintigrafia isolada, 75% com o *isossulfan blue* isolado, 88% com o probe isolado e 93% com o *isossulfan blue* combinado com o probe<sup>32</sup>. Cox et al., publicaram a maior série da literatura com a combinação dos dois métodos. Empregaram o *isossulfan blue* e o probe em 466 pacientes e conseguiram identificar o LS em 94% dos casos<sup>31</sup>. Esses autores examinaram ambas as técnicas individualmente e encontraram que o *isossulfan blue* conseguiu detectar o LS em 60% dos casos isoladamente, enquanto que o probe em 68%. O índice de falso-negativo encontrado foi de 1%<sup>31</sup>. A conclusão desses estudos em grandes séries é que a combinação das duas técnicas confere uma maior possibilidade de sucesso na detecção do LS (Tabela 1).

Entre as possíveis causas de falência do método encontram-se drenagem para a cadeia mamária interna, volume inadequado do material injetado, dispersão irregular ou massagem insuficiente no local. Outros fatores também relatados são a injeção do material dentro da cavidade de biópsia, reação inflamatória no local e a obstrução dos canais linfáticos por células tumorais. Existem algumas dúvidas sobre a possível interferência de uma biópsia excisional prévia na habilidade de detecção do LS. Um estudo recente de Miner et al., com 82 pacientes que foram submetidos à biópsia excisional, *core biopsy* ou punção aspirativa por agulha fina antes da cirurgia do LS, não encontrou diferença na identificação e acurácia do LS nesses grupos<sup>33</sup>. Foi também observado *in vivo* que algumas vezes os linfonodos são substituídos completamente por tecido gorduroso, geralmente em pacientes idosos e, nesses casos, não se encontra linfonodo no local marcado. O tempo inadequado entre a injeção e a cirurgia pode, em alguns casos, ser causa de erro, já que tanto os corantes vitais quanto os radiocolóides podem dispersar-se para outros linfonodos. As *skip metastases* podem ser responsáveis por 1% de todos os casos de fracasso do método<sup>16,26</sup>. Independente das causas, quando não se consegue identificar o LS, a incidência de metástases axilares pode ser elevada. Guenther, em 47 pacientes onde não foi identificado o LS com o corante vital, encontrou 34% de comprometimento axilar nesse grupo<sup>34</sup>. Indica, dessa maneira, que provavelmente essas pacientes devam ser submetidas ao esvaziamento axilar de rotina.

A curva de aprendizado com a técnica do corante vital isolado, conforme os dados publicados por Giuliano et al., é de um mínimo de 35 casos<sup>15,27</sup>. No que se refere à combinação do probe e o corante vital, Bass et al., no *H. Lee Moffitt Cancer Center*, avaliaram os índices de sucesso na detecção do LS em 700 pacientes, com cinco cirurgiões desse centro, em relação ao número de pacientes os quais já trataram com essa técnica. Encontrou que são necessários 23 casos para que se consiga um índice de sucesso de 90% +/-4,5%. Para atingir 95% +/-2,3% seriam necessários 53 casos<sup>35</sup>.

A Anatomia Patológica tem uma participação fundamental em todo esse processo. O exame intra-operatório deve ser representativo e confiável para que as decisões sobre o esvaziamento axilar possam ser realizadas durante

a cirurgia. O exame de congelação, nos estudos iniciais de Giuliano et al. e de Veronesi et al., apresentou uma acurácia de 89% e 64%, respectivamente<sup>15,36</sup>. Ku, no *H. Lee Moffitt Cancer Center*, defende que o exame de congelação não seja realizado, devido a sua potencial perda de micrometástases no criostato, artefatos de congelação e erros de amostragem. O método empregado por esse autor é o *imprint* citológico intra-operatório corado com a técnica de *Diff-Quik*. Encontrou, em 478 pacientes da sua série, uma grande especificidade (0,3% de falso-positivo) e sensibilidade (nenhum falso-negativo) quando aplicado em linfonodos grosseiramente positivos ou suspeitos. Os casos de falso-negativos foram comuns em linfonodos não suspeitos, que apresentavam micrometástases, carcinomas lobulares ou de baixo grau. Nessas situações, a imunohistoquímica com a citoqueratina de baixo peso molecular, realizada no intra-operatório, pode reduzir o índice de falso-negativo para 5%. No exame definitivo, dos 385 pacientes corado com hematoxilina-eosina que foram negativos, 344 (89,4%) também foram negativos com a imuno-histoquímica e 41 (10,6%) foram positivos com micrometástases<sup>37</sup>.

Veronesi et al atualmente têm empregado um exaustivo exame intra-operatório, que consiste em 15 pares de cortes no LS, com 4mm de espessura, em intervalos de 50µm, totalizando cerca de 60 cortes por linfonodo (30 em cada metade do linfonodo). A metade desses cortes é corada com hematoxilina-eosina e, quando esse resultado é

considerado negativo ou duvidoso, a outra metade então é corada com imuno-istoquímica. O índice de falso-negativo no exame intra-operatório encontrado com essa técnica foi de 5,5%<sup>16</sup>.

Entretanto, pelos resultados atuais na literatura, ainda não há uma técnica definitiva de exame intra-operatório que seja suficientemente acurada, rápida e ao mesmo tempo de baixo custo.

A aplicação clínica do LS no câncer de mama é bastante promissora, pois poderá evitar os efeitos deletérios do esvaziamento axilar nas pacientes em que o mesmo não está comprometido por metástase. Porém, necessita de um período prévio de experiência com a técnica para viabilizar o seu emprego. Assim que for colocada em prática, diminuirá diretamente os custos do tratamento através da redução do tempo operatório e de internação no hospital. De forma indireta também influirá favoravelmente nesses mesmos custos, pois praticamente não existem seqüelas motoras e circulatórias a serem tratadas, em contraste com o esvaziamento axilar onde esses efeitos são marcantes. No entanto, a adoção do seu uso rotineiro deve aguardar ainda uma padronização dos métodos de identificação do LS e do exame patológico intra-operatório. Além disso, são esperados os ensaios clínicos que avaliem a sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes estadiados apenas com essa técnica.

---

## ABSTRACT

*The sentinel lymph node is the first in line to receive lymphatic flow from a primary site in breast cancer. The purpose of this study is to review the most recently results in the literature with this technique. This is a comprehensive review in surgical, nuclear medicine, and pathological aspects of sentinel lymph node in breast cancer. Several reports have demonstrated the accurate prediction of axillary nodal status with sentinel lymph node technique. However, a wide range of different methods and materials has been employed for lymphatic mapping. The association of vital blue and the probe seems to be the most reliable. Also, there is no consensus on the pathologic method for sentinel lymph node examination at the time of surgery. Sentinel node biopsy can offer a safe alternative to routine axillary lymph node dissection for staging patients with breast cancer. The remaining controversial issues must be resolved before sentinel lymph node biopsy becomes a widely accepted part of breast cancer care.*

**Key Words:** Breast cancer; Sentinel lymph node; Axillary metastasis.

---

## REFERÊNCIAS

1. Veronesi U, Goldhirsch A, Yarnold J - "Breast cancer". In Peckham M, Pinedo H, Veronesi U (eds)- Oxford Textbook of Oncology. First edition. New York: Oxford University Press Inc., 1995, pp 1243-1289.
2. Instituto Nacional do Câncer - O problema do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer, 1995.
3. União Internacional Contra o Câncer - TNM: Classificação dos tumores malignos. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. Quinta edição, 1998, pp128-136.
4. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, et al - Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34:1156-1162.
5. Tasmuth T, Von Smitten K, Kalso E - Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74:2024-2031.
6. Velanovich V, Szymanski W - Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999; 177:184-187.

7. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al - Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *The Breast* 1993; 2:224-228.
8. Lagares-Garcia JA, Garguilo G, Kurek S, et al - Axillary lymph node dissection in breast cancer: An evolving question? *Am Surg* 2000; 66:66-72.
9. Goldhirsh A, Glick JH, Gelber RD, et al - Meeting highlights: Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90:1601-1608.
10. Hortobagyi G - Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:974-984.
11. Dent DM - Axillary lymphadenectomy for breast cancer: Paradigm shifts and pragmatic surgeons. *Arch Surg* 1996; 131:1125-1127.
12. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al - Ten-year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-281.
13. Greco M, Agresti R, Raselli R, et al - Axillary dissection can be avoided in selected breast cancer patients: Analysis of 401 cases. *Anticancer Res* 1996; 16:3913-3918.
14. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, et al - Natural history of node-positive breast cancer: The curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14:3105-3111.
15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al - Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 230:391-401.
16. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al - Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:368-373.
17. Carter CL, Allen C, Henson DE - Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
18. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, et al - Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14:407-412.
19. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al - Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:956-962.
20. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al - Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949-955.
21. Cabanas RM - An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
22. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al - Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
23. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al - Minimal-access surgery for a staging of a malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130:654-658.
24. Albertini JJ, Cruse CW, Raparport D, et al - Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 223:217-224.
25. Krag DN - Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel-node concept. *Curr Probl Surg* 1998; 35:951-1018.
26. McMasters KM, Giuliano A, Ross MI, et al - Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer: Not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998; 339:990-995.
27. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al - Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-50.
28. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, et al - Individualisation du ganglion axillaire sentinelle par colorant lymphotrope dans les cancers du sein. Étude de faisabilité à propos de 128 cas. *Chirurgie* 1998; 123:239-246.
29. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al - The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:941-946.
30. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al - Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-1822.
31. Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al - Guidelines for sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping for patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227:645-653.
32. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, et al - Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186:423-427.
33. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al - Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: The role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999; 65:493-499.
34. Guenther JM - Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1999; 65:991-994.
35. Bass SS, Cox CE, Reintgen D - Learning curves and certification for breast cancer lymphatic mapping. *Surg Oncol North Am* 1999; 8:497-509.
36. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al - Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
37. Ku NNK - Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1999; 8:469-479.
38. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al - Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186:275-283.

Endereço para Correspondência  
 Dr. Cícero de Andrade Urban  
 Rua Marechal Hermes, 550/12  
 80530-230 – Curitiba – PR  
 Tel.: (41) 253-5931