

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

**IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO-SENTINELA EM PACIENTES COM
CARCINOMA DE COLO UTERINO INVASOR ESTÁDIO I-B 1**

RICARDO DOS REIS

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Edelweiss
Co-orientador: Prof. Dr. Edison Capp

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

Porto Alegre, novembro de 2005

Aos meus amores

Rosita e Isadora

Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, se não tiver caridade, sou como bronze que soa, ou como címbalo que retine. Mesmo que eu tivesse o dom da profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência; mesmo que tivesse toda a fé, a ponto de transportar montanhas, se não tiver caridade, não sou nada.

Coríntios, Cap 13, Ver. 1,2

AGRADECIMENTOS

À minha grande orientadora Profa. Maria Isabel Edelweiss que sempre acreditou no meu projeto e capacidade, incentivando-me cada vez mais. A sua experiência, inteligência e competência como professora e mestre foram muito importantes para a conclusão deste projeto.

Ao meu amigo e co-orientador Prof. Edison Capp, que além de acreditar no meu projeto, foi um excelente orientador, incansável e um grande amigo nos momentos mais difíceis. Realmente o Prof. Edison tem uma capacidade ímpar na tarefa de ser professor.

Ao meu querido amigo, chefe, mestre e segundo pai, Prof. Waldemar Augusto Rivoire, que acredita em mim há 10 anos e sempre apostou e acreditou nas minhas idéias. Não tenho forma de agradecer todo este apoio e incentivo durante todo este tempo.

Ao Prof. Bernardo Spiro, chefe do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA, que desde o início do projeto esteve integrado e apostando na idéia. Sua competência foi vital para a conclusão do mesmo.

À Dra. Beatriz Amaral, da Clínica Radimagem, que, incondicionalmente, colocou à disposição deste projeto todo o seu equipamento (*gamma probe*) necessário para detecção do linfonodo-sentinela, além de sua competência e experiência na realização da técnica.

Às minhas amigas e colegas Dra. Heleusa I. Monego e Dra. Márcia Binda, que considero como irmãs, o meu agradecimento sincero por todo o apoio, competência e amizade. As colegas trabalharam ativamente na pesquisa e foram muito importantes para a conclusão deste projeto.

Ao Prof. Fernando Freitas, chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA que sempre me apoiou e chefiou com grande competência este serviço.

Ao meu colega e amigo Dr. Valentino Magno, que com sua capacidade e competência trabalhou ativamente neste projeto e foi vital para a conclusão do mesmo.

Ao Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Prof. Maria Isabel Edelweiss.

À Profa. Sandra Fuchs que com muita competência e seriedade coordena o Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, fazendo com que este programa seja um dos mais respeitados do país.

À Profa. Tânia Furlanetto que durante a minha formação para o mestrado foi para mim um exemplo de professora e pesquisadora, ensinando-me como ser pesquisador sério e competente.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DA LITERATURA	17
Anatomia do colo uterino	17
Carcinoma de colo uterino	19
Apresentação clínica, diagnóstico e estadiamento	19
Rotas de disseminação	21
Estadiamento	26
Tratamento	28
Mapeamento linfático	33
Técnicas de identificação do linfonodo-sentinela	38
Corantes.....	39
Linfocintilografia pré-operatória.....	40
Mapeamento intra-operatório (gamma-probe)	42
Definição de linfonodo-sentinela	42
Mapeamento linfático em pacientes com câncer de colo uterino.....	43
Papel da linfocintilografia pré-operatória em pacientes com câncer de colo uterino	49
Curva de aprendizado do mapeamento linfático	50
Avaliação anátomo-patológica dos linfonodos-sentinela.....	52
JUSTIFICATIVA.....	55
OBJETIVOS.....	56
Objetivo geral	56
Objetivos específicos	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	63
ARTIGO EM INGLÊS	63
ANEXOS	124
Anexo 1 - Protocolo de processamento e avaliação de linfonodo-sentinela do Hospital de Clínicas de Porto Alegre	124
Anexo 2 - Linfocintilografia pré-operatória na posição antero-posterior e lateral esquerda.....	126
Anexo 3 - Posição da paciente para detecção intra-operatória do LNS antes da cirurgia radical	127

Anexo 4 - Técnica de injeção do azul patente intra-operatório nos quatro pontos do colo uterino	128
Anexo 5 - <i>Gamma probe</i> .Técnica de detecção de atividade radioativa <i>ex-vivo</i> com o <i>gamma probe</i> no LNS com demonstração das contagens radioativas	129
Anexo 6 - Reação alérgica por azul patente (urticária azul generalizada)	130
Anexo 7 - Urticária azul generalizada	131
Anexo 8 - Canal linfático corado de azul mostrando a migração do corante azul patente para a cadeia linfonodal pélvica.....	132
Anexo 9 - Espaço retroperitoneal dissecado mostrando linfáticos corados de azul e presença de LNS na fossa obturadora direita.....	133
Anexo 10 - Espaço colorretal dissecado (visão posterior), demonstrando ambos ureteres dissecados até entrada da bexiga (com dreno penrose) e paramétrios	134
Anexo 11 - Peça da Histerectomia Radical mostrando paramétrios retirados e colo uterino corado de azul pela injeção do corante	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia uterina	18
Figura 2. Drenagem linfática cervical	22
Figura 3. Drenagem linfática pélvica demonstrando as rotas lateral e posterior	24

LISTA DE ABREVIATURAS

⁹⁹ Tc	Tecnécio 99m
AP	Azul patente
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HE	Hematoxilina-eosina
HPV	Papilomavírus humano
IH	Imuno-histoquímica
JEC	Junção escamo-colunar
LIE	Lesão intra-epitelial
LN	Linfonodo
LNS	Linfonodo-sentinela
PA	Para-aórticos
PLNS	Pesquisa do linfonodo-sentinela
WM	Wertheim-Meigs

INTRODUÇÃO

O colo uterino é órgão de destaque em Ginecologia e Obstetrícia: para o oncologista ginecológico representa freqüentemente um foco de desenvolvimento de malignidade, e para o obstetra tem um papel importante no processo de parturição. Nenhum outro órgão é tão acessível ao ginecologista e obstetra em termos de diagnóstico e terapêutica (1). O carcinoma de colo uterino está relacionado a baixo nível sócio-econômico, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais e principalmente ao papiloma vírus humano (HPV), que tem sido identificado em mais de 90 % dos carcinomas invasores de colo uterino (2).

O carcinoma de colo uterino se caracteriza, na maioria das vezes, por uma lesão de crescimento lento, que passa por estágios de lesões intra-epiteliais e microinvasoras que serão curadas praticamente em 100 % dos casos, sendo o único câncer genital feminino que pode ser realmente prevenido por uma técnica de rastreamento efetiva e barata, que permite a detecção e o tratamento na fase pré-cancerosa, ainda na forma de lesão intra-epitelial. A necessidade de diagnóstico precoce se deve ao fato de que a cura definitiva é realmente alcançada quando o câncer de colo uterino é mínimo. Contudo, a cura é quase impossível quando o tumor tem tempo para crescer e se disseminar para as paredes pélvicas, estruturas adjacentes como reto e bexiga ou para os linfonodos retroperitoneais pélvicos e para-aórticos (1).

O câncer de colo uterino é o terceiro tumor maligno mais freqüente entre os que afetam os órgãos genitais femininos nos países emergentes. O pico de incidência do carcinoma invasor está entre 48 e 55 anos, em contraste com o

carcinoma *in situ* (intra-epitelial), que está entre 25 e 40 anos. Apenas 10 % das mulheres com carcinoma invasor têm menos de 35 anos. Estima-se que 500.000 novos casos de câncer de colo uterino ocorram a cada ano no mundo: 85 % desses em países em desenvolvimento, sendo que metade evoluem para óbito. No Brasil, a incidência situa-se em torno de 20/100.000 em algumas áreas do sul-sudeste e 90/100.000 em áreas do norte/nordeste e centro-oeste (2). Nos Estados Unidos, o câncer de colo uterino é o terceiro tumor ginecológico maligno mais comum (3). Em 2005, aproximadamente 10.370 novos casos serão diagnosticados e aproximadamente 3.710 irão ao óbito por esta causa (*National Cancer Institute*).

Em 1977, Cabanas foi o pioneiro no conceito de linfonodo-sentinela no seu trabalho sobre carcinoma de pênis. Ele propôs que o linfonodo ou os linfonodos que primeiro recebem drenagem linfática do tumor, são chamados de sentinelas, e podem ser removidos separadamente por uma cirurgia limitada e examinados para determinar se uma linfadenectomia mais extensa deveria ser realizada (3). Este novo conceito já está sendo aplicado para câncer de mama (4) e casos de melanoma (5). A identificação do linfonodo-sentinela foi inicialmente feito por linfangiografia, entretanto, este método é tecnicamente difícil e pode resultar em celulite e linfangite. Como alternativas, dois métodos diferentes são atualmente usados. O primeiro método foi introduzido por Morton e cols. (5). Eles usaram corante azul de isosulfan para identificar o ducto linfático que drenava em direção ao linfonodo-sentinela em pacientes com melanoma. O segundo método, descrito por Alex e Krag (6), envolveu localização direta dos linfonodos-sentinela usando marcadores radioativos e um detector manual de radiação gama (*handheld gamma probe*). Em carcinomas de vulva e colo uterino, a identificação do linfonodo-sentinela

pode reduzir significativamente o número de pacientes que se submetem desnecessariamente a extensiva linfadenectomia na ausência de doença (7).

O mais importante indicador prognóstico em pacientes com câncer de colo uterino é a disseminação para os linfonodos. Plentl e Friedman descreveram o padrão de drenagem linfática do colo uterino, o qual progride gradualmente do estroma cervical e linfáticos da serosa para os grupos de linfonodos nos paramétrios, linfáticos pélvicos, linfáticos para-retais e linfáticos para-aórticos (8). Aproximadamente 25 % de todos os pacientes diagnosticados com câncer de colo uterino serão candidatos a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. As complicações como lesão vascular, neural, formação de linfocistos e formação de aderências podem ocorrer, sendo que a morbidade cirúrgica é em torno de 37,5 % e o índice de mortalidade atinge 0,6% (9). A adição da radioterapia pode aumentar o risco de linfedema. O potencial para complicações pode ser relacionado ao número e localização dos sítios linfáticos biopsiados e o número de linfonodos examinados (7).

Em tumores malignos ginecológicos, Levenback e cols. (10) demonstraram que o mapeamento linfático intra-operatório é tecnicamente factível no câncer vulvar. Em adição, Burke e cols. (11) propuseram que o mapeamento linfático intra-operatório pode identificar objetivamente para biópsia os linfonodos principais nas mulheres com câncer endometrial de alto risco. Medl e cols. (12) avaliaram três pacientes com câncer de colo uterino que foram à cirurgia, injetando corante azul de isosulfan antes do procedimento nos fórnices laterais. Nos três casos foram identificados 2 ou 3 linfonodos-sentinela positivos, não houve resultados falso-

negativos, sugerindo que o *status* do linfonodo-sentinela representa o restante da cadeia de linfonodos. Verheijen e cols. (13) avaliaram 10 pacientes submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs, nas quais realizaram mapeamento linfático com tecnécio 99 e corante azul, mostrando detecção de um ou mais linfonodos-sentinela em 8 de 10 casos com o uso de radioisótopo. O'Boyle e cols. (14) ao avaliar 20 pacientes que se submeteram à cirurgia de Wertheim-Meigs e concluíram ser mais difícil a identificação do linfonodo-sentinela em tumores de colo maiores que 4 cm. Malur e cols. (15) estudaram 50 pacientes com câncer de colo uterino através do uso de corante azul e tecnécio 99 e demonstraram que o índice de detecção do linfonodo-sentinela, sensibilidade e valor preditivo negativo foram 100 %.

Para detecção do linfonodo-sentinela em câncer de colo uterino pode ser usada a laparotomia ou a laparoscopia. Alguns centros no mundo já estão usando a laparoscopia para detecção do linfonodo usando corante azul e tecnécio 99 (16). Dargent e cols. (17) avaliaram 35 pacientes com câncer de colo uterino através da injeção de azul patente ao redor do tumor e provaram ser efetivo e possível a identificação por via laparoscópica. Além disso, mostraram que o índice de detecção está diretamente relacionado à quantidade de azul injetado, evidenciando apenas 10 % de falha com injeção de 4 mL.

O carcinoma de colo uterino é uma doença que se apresenta como boa candidata para mapeamento linfático por várias razões. A incidência de linfonodos positivos na maioria dos grupos favoráveis, estágio Ib1, é aproximadamente de 15 %. Isto significa que mais de 80 % destes pacientes se submetem à linfadenectomia sem nenhum benefício do procedimento, apenas somando riscos cirúrgicos como:

aumento do tempo cirúrgico, aumento da perda sangüínea, risco de linfocistos e linfedema.

Importância do mapeamento linfático em câncer de colo uterino

- 1- Colo uterino é acessível para injetar
- 2- Estrutura de linha média com complexa drenagem linfática
- 3- *Status* dos linfonodos é o fator prognóstico mais importante
- 4- *Status* dos linfonodos é o mais importante determinante para tratamento adjuvante
- 5- Linfonodo-sentinela pode ser identificado e removido laparoscopicamente

O colo uterino é uma estrutura da linha média com drenagem linfática complexa, com isso, é necessário uma dissecação pélvica extensa para ter certeza que todos os linfonodos regionais foram removidos. A localização dos linfonodos positivos não pode ser determinada com base nos fatores clínicos como tamanho da lesão primária, morfologia (exofítica ou endofítica, ectocervical ou endocervical). Finalmente, a determinação acurada do envolvimento dos linfonodos de uma paciente com câncer de colo uterino, identificando linfonodos metastáticos, conduziria esta paciente a um tratamento com quimioterapia e radioterapia, evitando uma cirurgia radical pélvica (18).

Em 20 a 50 % dos casos, os linfonodos metastáticos em neoplasia de colo uterino não estão aumentados de tamanho, sendo o diagnóstico realizado somente após exame histológico do espécime da linfadenectomia (19). A possível detecção

de linfonodo-sentinela no câncer ginecológico é considerada o maior avanço cirúrgico dos últimos tempos, diminuindo significativamente a morbidade cirúrgica (20).

Na cirurgia radical está bem estabelecido que a maior indicação de tratamento adjuvante radioterápico pós-operatório é a presença de linfonodos retroperitoneais positivos. Porém, as complicações de uma radioterapia em um espaço retroperitoneal abordado cirurgicamente são muito maiores do que um espaço retroperitoneal não manipulado. Atualmente, nas pacientes com estágio Ib1 de colo uterino que têm indicação de cirurgia radical (Wertheim-Meigs), só se saberá que ela possui linfonodos retroperitoneais positivos após linfadenectomia pélvica total. Com a possibilidade de ser abordado apenas o linfonodo ou os linfonodos que fazem a drenagem principal e inicial do tumor, é possível fazer biópsias seletivas. As complicações são menores e já no início do procedimento é possível saber se a paciente tem metástases em linfonodos. Nestes casos, o procedimento radical pré-planejado é suspenso e a paciente encaminhada para tratamento com quimioterapia e radioterapia. Esta conduta diminui o tempo cirúrgico/anestésico, a perda sangüínea e todas as outras complicações possíveis da cirurgia radical, sem considerar o bem-estar da paciente no pós-operatório.

As questões-chave para responder antes de implementar o uso rotineiro do procedimento de biópsia do linfonodo-sentinela no manejo de pacientes com câncer de colo uterino são as seguintes: é o procedimento viável? Qual é o valor prognóstico e, portanto, o real papel do procedimento no manejo destas pacientes?

São o índice de detecção e o índice de falso-negativo aceitáveis? Até o momento, os dados relatados na literatura são discordantes.

REVISÃO DA LITERATURA

Anatomia do colo uterino

Anatomicamente, o colo uterino é definido como a região do útero que se estende do istmo até sua parte final, no interior da vagina. Dependendo da idade da mulher e dos fatores uterinos e cervicais, o tamanho do colo uterino varia em relação ao tamanho do corpo uterino (21). Em geral, o colo uterino varia de 2 a 4 cm em comprimento na mulher nulípara (figura 1). Está conectada à vagina através de pontes fibrosas oblíquas onde aproximadamente um terço da parede anterior e aproximadamente metade da parede posterior estão visíveis na vagina (colo uterino intra-vaginal) (22). A porção vaginal ou ectocérvice, é convexa. Centralmente localizado na ectocérvice está o orifício cervical externo. O tamanho desta abertura para o útero varia dependendo da idade da mulher e paridade. A partir do orifício cervical externo se estende o canal cervical elíptico que termina no orifício cervical interno. Neste ponto o colo uterino se liga ao istmo uterino. O colo uterino supra-vaginal em sua face anterior e posterior é coberto por peritônio parietal (23).

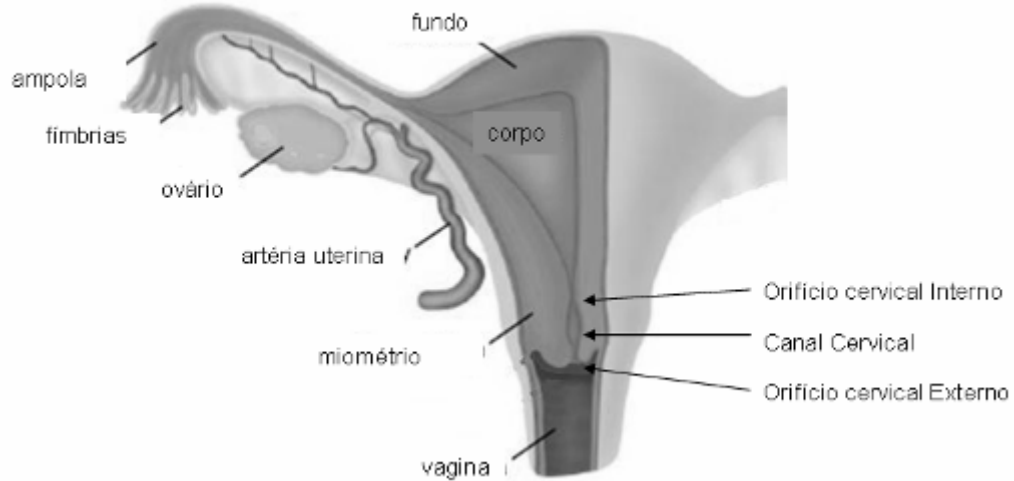


Figura 1. Anatomia uterina

(adaptado de Eifel e Levenback, 2001)

O colo uterino é composto de estroma de tecido fibroso e músculo liso. É mais fibroso que o corpo, sendo que músculo liso compõe somente 15 % de sua estrutura. A endocérvice é revestida por uma única camada de epitélio colunar produtor de mucina. Em sua extensão distal esta mucosa se junta ao epitélio escamoso estratificado não-queratinizado, no ectocérvice. A localização desta transição é variável e muda continuamente durante os anos reprodutivos, respondendo ao pH mais baixo vaginal após a puberdade (24). Neste processo, o epitélio colunar sofre um processo biológico, transformando-se em epitélio escamoso metaplásico. É dessa zona de transformação contínua que a maioria das lesões cervicais pré-invasivas se originam. Distalmente, o tecido ectocervical está em continuidade com o epitélio vaginal (23).

Os pares de ligamentos cardinais e útero-sacros primariamente suportam o colo uterino e o útero. Os ligamentos útero-sacros se ligam à base do útero, no retroperitônio, fixando-se ao sacro. Os ligamentos cardinais são bandas espessadas de tecido fibroso, em continuidade com a fáscia endopélvica que se estende para a parede pélvica lateral. Através destas bandas correm os nervos e vasos para o colo uterino e vísceras pélvicas (23).

Carcinoma de colo uterino

Apresentação clínica, diagnóstico e estadiamento

O câncer de colo uterino de células escamosas pode se originar na junção escamo-colunar ou na endocérvice. É precedido por lesão intra-epitelial(LIE) de alto grau que, se não tratada adequadamente, pode evoluir para carcinoma invasor em 30 a 40 % dos casos. O modelo de “contínuo biológico” no qual toda LIE de alto grau seria uma evolução de uma LIE de baixo grau, só excepcionalmente ocorre. A teoria mais aceita, atualmente, é a que as considera duas lesões distintas (1).

Do ponto de vista clínico as lesões podem ser de três tipos. A mais comum é a lesão exofítica a qual se origina usualmente na ectocérvice e cresce para formar uma massa polipóide grande, friável, vegetante e que pode sangrar profusamente. Algumas vezes se originam no canal endocervical e o distende criando a chamada lesão *barrel-shape* (forma de barril), igualando os diâmetros do colo e do corpo uterino. Seu diâmetro pode atingir 6 cm ou mais. O segundo tipo se caracteriza por um tumor infiltrante que tende a mostrar pouca ulceração visível ou massa exofítica.

Neste tipo o colo uterino fica com uma consistência pétrea. A terceira categoria de lesão é representada pelo tumor ulcerado, podendo estender-se para os fôrnices vaginais. Pode estar associado à infecção local e secreção sero-purulenta (1).

Microscopicamente o carcinoma do colo uterino é do tipo epidermóide (escamoso) em 75 a 90 % dos casos, e pode apresentar-se como:

- carcinoma de grandes células não-queratinizado (mais comum);
- carcinoma de grandes células queratinizado;
- carcinoma de pequenas células não-queratinizado;

O adenocarcinoma é responsável por 10 a 25 % dos casos e se origina das células colunares endocervicais. À medida que se torna menos diferenciado, pode perder sua aparência glandular e se tornar mais sólido. O adenocarcinoma também tem sido associado à maior recorrência e maior número de linfonodos (LN) comprometidos e diminuição da sobrevida, ou seja, de pior prognóstico. Uma variante é constituída pelo carcinoma adenoescamoso, quando apresentam focos com células escamosas (1).

Outros tipos histológicos de tumor maligno que podem ocorrer no colo uterino, porém menos comuns, são: carcinoma verrucoso, mucinoso, papilar, endometrióide, de células claras, *glassy cell*, sarcoma, melanoma, linfoma e tumor metastático (1).

Rotas de disseminação

As principais rotas de disseminação do carcinoma de colo uterino são (figura 2):

1) em direção à mucosa vaginal, estendendo-se microscopicamente, sem possibilidade de visualização ou palpação;

2) em direção ao miométrio e segmento uterino baixo e corpo, particularmente em lesões endocervicais;

3) em direção aos vasos linfáticos paracervicais e para os linfonodos pélvicos: obturadores, hipogástricos e ilíacos externos;

4) extensão direta para as estruturas adjacentes e paramétrios, chegando a fáscia do obturador e parede pélvica (1).

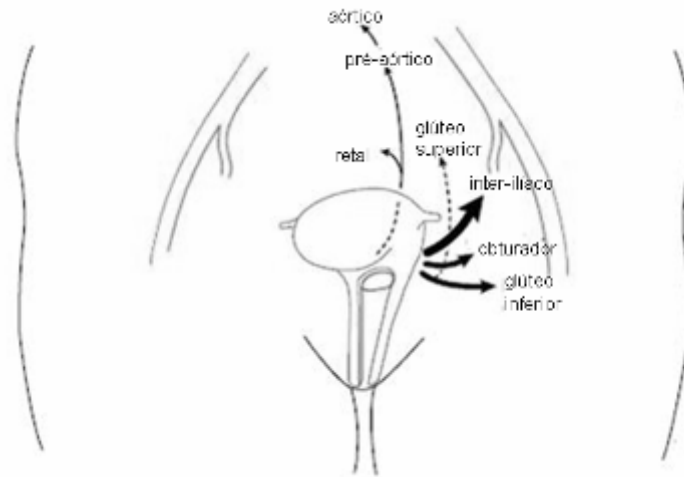


Figura 2. Drenagem linfática cervical

(adaptado de Eifel e Levenback, 2001)

A prevalência de doença em linfonodos se correlaciona com o estágio da doença, segundo diversos estudos. Nas pacientes com estágio I e II, a percentagem de metástases em linfonodos varia de 0 a 16 % e 24 a 31 % respectivamente (25). Nestes grupos, a percentagem de pacientes com envolvimento de linfonodos para-aórticos varia de 0 a 22 % e 11 a 19 % respectivamente (25). Henriksen, estudando o envolvimento de linfonodos no câncer de colo uterino descreveu os seguintes grupos de linfonodos (26):

Grupo Primário:

- Linfonodos parametriaes, que são linfonodos pequenos junto ao paramétrio.

- Linfonodos paracervicais ou ureterais, localizados acima da artéria uterina onde cruza o ureter.
- Linfonodos obturadores ou hipogástricos que circundam os vasos e nervos obturadores.
- Linfonodos hipogástricos que cursam ao longo da veia hipogástrica próximo à junção com a veia ilíaca externa.
- Linfonodos ilíacos externos: são um grupo de 6 a 8 que tendem a ser uniformemente maiores que os linfonodos dos outros grupos ilíacos.
- Linfonodos sacrais.

Grupo Secundário

- Linfonodos da artéria e veia ilíaca comum.
- Linfonodos inguinais, que consistem de linfonodos femorais superficiais e profundos.
- Linfonodos para-aórticos.

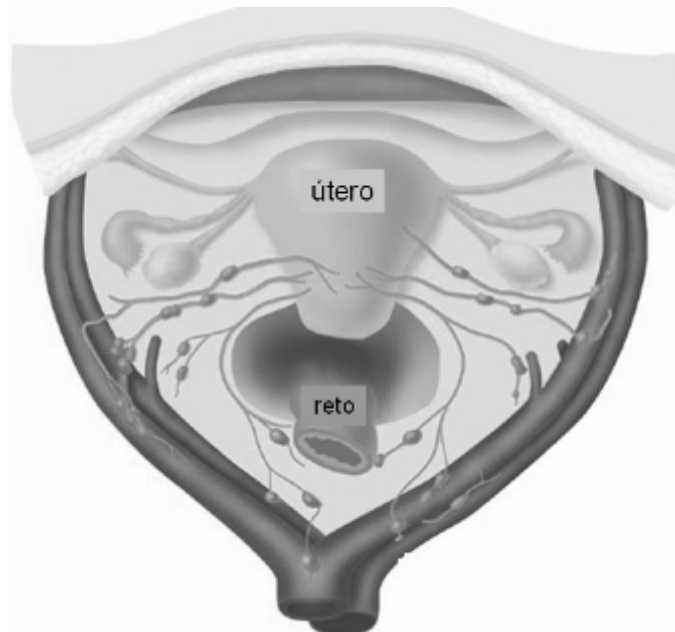


Figura 3. Drenagem linfática pélvica demonstrando as rotas lateral e posterior
(adaptado de Eifel e Levenback, 2001)

A prevalência de doença em linfonodos se correlaciona bem com o estadiamento da doença (tabela 1).

Tabela 1. Incidência de metástases em linfonodos pélvicos e para-aórticos segundo estadiamento (545 pacientes) (1)

Estadiamento	Linfonodos Pélvicos (+)	Linfonodos Para-aórticos (+)
I	15,5 %	6,3 %
II	28,6 %	16,5 %
III	47,0 %	8,6 %

Os tumores de colo uterino se apresentam nas suas fases iniciais, de uma forma assintomática ou pouco sintomática, fazendo com que muitas pacientes não procurem ajuda. Provavelmente, o primeiro sintoma do câncer de colo uterino inicial seja uma secreção vaginal espessa ou aquosa e levemente sanguinolenta (rosada) que freqüentemente passa despercebida. Outras vezes, a paciente pode referir secreção vaginal amarelada com raias de sangue, fétida, com ciclos menstruais irregulares, escape intermenstrual, sangramento pós-coital e dor de pequena intensidade no baixo ventre. Nos estágios mais avançados, pode referir dor mais intensa no baixo ventre, anemia (pelo sangramento), dor lombar (pelo comprometimento ureteral), hematúria, alterações miccionais (pela invasão da bexiga) e alterações do hábito intestinal (pela invasão do reto). Dores na coluna lombar, nos membros inferiores e na bacia pélvica ocorrem pelo comprometimento da parede pélvica. Uremia importante pode ocorrer pela obstrução bilateral dos ureteres (1).

O diagnóstico da neoplasia, em estádios mais avançados, não é difícil, bastando inspecionar o colo uterino.

O exame citopatológico sempre deve ser colhido da endocérvice (*cytobrush*) e da ectocérvice (espátula de Ayre). Essas duas coletas podem ser espalhadas sobre uma mesma lâmina (lado a lado), mesmo em pacientes sem doença cervical e com JEC (junção escamo-colunar) bem visível. Segundo estudo de Luzatto e Boon (27), em 53 casos de carcinoma epidermóide invasor, 49 foram diagnosticados no citopatológico endo e ectocervical, 4 na coleta endocervical somente e nenhum caso foi detectado somente na coleta ectocervical. Nos casos de adenocarcinoma invasor

(21), 16 foram detectados na coleta dupla, 5 na coleta endocervical e nenhum na coleta ectocervical. O tumor invasor franco é melhor detectado pela inspeção do colo do que pela citologia, que muitas vezes é negativa. A colposcopia é menos necessária para o diagnóstico do tumor invasor do que nas lesões intra-epiteliais. Imagens sugestivas de invasão tumoral são vasos atípicos, necrose, erosões e aspecto vegetante. O padrão ouro de diagnóstico é dado pela histologia, por meio de biópsia (1). Em casos de lesão endocervical, a curetagem endocervical só pode ser valorizada com resultado positivo, pois apresenta um índice de 50 % de falso-negativo, a conização a frio que é o método de escolha para detectar e quantificar lesões na endocérvice. O toque vaginal poderá mostrar um colo uterino de aspecto irregular, tumoral, vegetante e de consistência mais endurecida que o habitual (sinal de Schroback) (1).

Estadiamento

O estadiamento do câncer de colo uterino é realizado pelo exame especular, toque vaginal e retal (28). A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem auxiliar, nos casos de dúvida (comprometimento inicial dos paramétrios). Metástases fora da pelve são raras. Sua busca não é feita rotineiramente, mas somente quando sinais ou sintomas forem suspeitos ou em casos avançados.

Tabela 2. Classificação Internacional de Câncer de Colo Uterino (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO, 1994)

Estádio 0	Carcinoma in situ / NIC III / Carcinoma Intra-epitelial
Estádio I	O carcinoma é confinado ao colo uterino
Estádio Ia	Invasão estromal de no máximo 5mm de profundidade e 7mm de extensão
Estádio Ia1	Invasão estromal \leq 3mm, máximo 7 mm de extensão
Estádio Ia2	Invasão estromal $>$ 3mm - \leq 5mm, máximo 7mm de extensão
Estádio Ib	Lesão clínica confinada ao colo uterino
Estádio Ib1	Lesão clínica \leq 4 cm
Estádio Ib2	Lesão clínica $>$ 4 cm
Estádio II	Envolvimento do terço superior e médio da vagina ou infiltração do paramétrio não chegando à parede pélvica
Estádio IIa	Envolvimento da vagina sem evidência de envolvimento parametrial
Estádio IIb	Infiltração do paramétrio não chegando à parede pélvica
Estádio III	Envolvimento do terço inferior da vagina ou infiltração do paramétrio até parede pélvica, todos os casos com hidronefrose ou rim não funcionante deveriam ser incluídos, a menos que haja outra causa para tal comprometimento
Estádio IIIa	Envolvimento do terço inferior da vagina, se o paramétrio está infiltrado não chega à parede pélvica
Estádio IIIb	Extensão parametrial até parede pélvica, ou hidronefrose, ou rim não funcionante
Estádio IV	Extensão além do trato reprodutivo
Estádio IVa	Envolvimento da mucosa da bexiga ou reto
Estádio IVb	Metástases à distância ou doença fora da verdadeira pelve

No carcinoma microinvasor (Ia1 e Ia2) a profundidade não deve ultrapassar 5 mm, a partir da base do epitélio escamoso ou glandular. O envolvimento dos espaços linfo-vasculares não alterará o estadiamento, embora altere o tratamento.

Tratamento

Em 1938, Wertheim (Áustria, 1864-1920) idealizou a cirurgia realizada até hoje. Em 1944, Meigs (Estados Unidos, 1892-1963) agregou a linfadenectomia pélvica bilateral. O procedimento passou a chamar-se de cirurgia de Wertheim-Meigs. Este procedimento deve ser realizado por um cirurgião ginecológico experiente para manter a morbidade em níveis aceitáveis (1 a 5 %). A cirurgia de Wertheim-Meigs envolve remoção do útero, os 25 % superiores da vagina, os ligamentos uterossacrais e uterovesicais, ambos os paramétrios. Além disso, é realizada linfadenectomia pélvica bilateral retirando os quatro maiores grupos de linfonodos: ureteral, obturador, hipogástrico e ilíaco (28). É aconselhável iniciar a cirurgia pela linfadenectomia pélvica e palpação dos linfonodos para-aórticos, pois se encontrarmos algum nódulo suspeito este deve ser biopsiado e realizado anátomo-patológico de congelação. Se esse linfonodo avaliado é metastático, a cirurgia é suspensa e a paciente será submetida à radioterapia e quimioterapia (1, 28). Lesões metastáticas nos ovários são raras e a preservação dessas estruturas é válida no carcinoma epidermóide. No entanto, no adenocarcinoma é aconselhada a ooforectomia bilateral como também em pacientes na pós-menopausa. O objetivo da cirurgia é retirar os tecidos e órgãos listados acima, cuidando para não causar lesão na bexiga, reto e ureteres. Atualmente, há um interesse por parte de alguns grupos em combinar uma cirurgia radical vaginal com linfadenectomia retroperitoneal e os resultados mostram índices de sobrevida de 90 % em pacientes com linfonodos negativos (1, 28).

A cirurgia de Wertheim-Meigs evita todas as morbidades tardias da radiação, principalmente para vagina, bexiga e reto, além de preservar a função ovariana (29). Por isso, embora com resultados superponíveis à radioterapia e quimioterapia, é o tratamento de eleição em pacientes com vida sexual ativa. Muitos avanços nos cuidados críticos, reposição de hemoderivados e terapia antimicrobiana têm aumentado a segurança da histerectomia radical comparado ao século passado. Entretanto, os fundamentos básicos da cirurgia não têm mudado desde as primeiras descrições. As vantagens da cirurgia radical incluem tempo mais curto de tratamento, menos dano aos tecidos normais, remoção da lesão primária e uma melhor definição da verdadeira extensão da doença (estadiamento cirúrgico). Outras vantagens incluem a preservação da função ovariana e melhor função sexual.

Se linfonodos positivos são encontrados em uma paciente com câncer estágio Ib1 ou Ib2 no momento da histerectomia radical planejada, deve se abandonar o procedimento em favor de quimioterapia e radioterapia. Há algumas razões para esta conduta. Primeiro, uma alta dose de irradiação poderá ser liberada para o tumor primário se o colo uterino estiver intacto. Segundo, os índices de controle local com quimioterapia e radioterapia são melhores nesta situação. Terceiro, após histerectomia radical e linfadenectomia pélvica há um risco aumentado de aderências pélvicas, em particular aderências de intestino delgado na cúpula vaginal ou paredes pélvicas, aumentando o risco de enterite, cistite e retite rádicas, se realizada radioterapia pélvica pós-operatória (29).

Os fatores prognósticos após histerectomia radical incluem *status* linfonodal, tamanho do tumor, profundidade de invasão estromal e invasão dos espaços linfo-

vasculares, sendo que linfonodos pélvicos positivos constituem o fator prognóstico mais importante (30). A Sociedade Americana de Braquiterapia (ABS) recomenda adicionar quimioterapia e radioterapia pós-operatória para o subgrupo de pacientes que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios:

- 1) linfonodos pélvicos positivos;
- 2) margens cirúrgicas positivas;
- 3) envolvimento microscópico dos paramétrios.

Além disso, a ABS recomenda adicionar radioterapia pós-operatória para o subgrupo de pacientes que tem pelo menos dois dos seguintes fatores de risco para recorrência (30):

- 1) invasão estromal maior que 1/3 da sua espessura;
- 2) invasão dos espaços linfo-vasculares;
- 3) tumor > 4 cm nos casos que foram operados (30). A tendência atual é contra-indicar a cirurgia realizando radioterapia e quimioterapia primariamente.

Diversos fatores têm sido avaliados com relação ao seu impacto no prognóstico, incluindo idade, raça, *status* socioeconômico, anemia, doença crônica, infecção por HIV, volume tumoral, extensão uterina local, grau e perfil molecular. O

mais importante fator prognóstico é a disseminação linfática. O número de linfonodos envolvidos (1 vs ≥ 2) e localização dos linfonodos envolvidos (pelve X para-aórtico X ambos) parecem ser significantes para o prognóstico (31). Clinicamente, as cadeias pélvicas são mais freqüentemente envolvidas do que os linfonodos para-aórticos. O envolvimento isolado dos linfonodos para-aórticos é incomum (< 3 %) (32).

A seguir são resumidos os consensos a respeito dos tratamentos indicados por estádios, assinalando também as áreas de controvérsias.

- Estádio Ib1

É consenso hoje em dia que para doença estágio Ib1, radiação ou cirurgia são igualmente efetivos com efeitos adversos diferentes. Entretanto, quase todas as comparações de cirurgia e radiação para este estágio têm sido retrospectivas, e estes resultados têm vieses (p.e., seleção de mulheres jovens, com tumores pequenos, com linfonodos negativos para tratamento cirúrgico) (1). Existe descrito um estudo que comparou prospectivamente cirurgia *versus* radioterapia. Neste estudo, os índices de sobrevida foram similares com os dois tratamentos. Entretanto, quase metade das pacientes tratadas com cirurgia foram submetidas à radioterapia pélvica adjuvante, contribuindo para um índice mais alto de complicações no braço de tratamento cirúrgico (33). A maioria dos investigadores concorda que pacientes com estágio Ib1 com mais de um linfonodo positivo requerem radioterapia pós-operatória, a qual é atualmente combinada com quimioterapia (34). Um estudo randomizado recente, demonstrou sobrevida livre de recorrência maior em pacientes com linfonodos negativos e achados locais (cervicais) de alto risco que receberam

radioterapia pós-operatória, porém os índices de sobrevida geral para o grupo de cirurgia *versus* cirurgia mais radioterapia não foram comparados (35).

- Estádio Ib2, IIa, IIb (28)

Nos últimos 5 a 10 anos, os investigadores têm recomendado várias combinações de radioterapia, quimioterapia e cirurgia para tratamento dos estádios Ib2, IIa e IIb, estas combinações são as seguintes:

1. Radioterapia
2. Radioterapia seguida por histerectomia simples adjuvante
3. Histerectomia radical (com ou sem radioterapia pós-operatória)
4. Radioterapia com campo estendido (incluindo linfonodos para-aórticos)
5. Quimioterapia neoadjuvante seguida por histerectomia radical (com ou sem radioterapia)
6. Quimioterapia e radioterapia concomitantes. Resultados de estudos que incluíram pacientes com estágio Ib2 e IIa e pacientes com doença mais avançada têm feito muitos clínicos preferirem quimioterapia e radioterapia concomitantes em relação a outras formas de tratamento. Contudo, as outras formas de tratamento discutidas acima ainda estão sendo estudadas (36-39).

- Estádio IIb a IVa

Pacientes com lesões avançadas (estádios IIb a IVa) são atualmente tratadas com radioterapia e quimioterapia concomitantes. Entretanto, o consenso não está estabelecido e prosseguem estudos para encontrar o tratamento ideal (28).

Mapeamento linfático

O desenvolvimento do mapeamento linfático e identificação do linfonodo-sentinela (LS) tem potencial muito grande para mudar o manejo dos tumores sólidos, desde o desenvolvimento da linfadenectomia radical regional por Halsted (29). O desenvolvimento do mapeamento linfático tem sido acompanhado por muitas controvérsias a respeito de como os tumores metastatizam, o papel da linfadenectomia, a técnica ideal de mapeamento e quais serão suas aplicações clínicas (29).

Em 1938, o grande anatomista britânico John Gray escreveu que o estudo do modo de disseminação dos tumores sólidos para os linfonodos foi impedido pela dificuldade de demonstrar os vasos linfáticos (29). Anatomistas clássicos do século XIX realizaram estudo em tecidos mortos, onde eles identificaram os linfonodos e suas localizações relacionando-os a outras estruturas, entretanto, os canais linfáticos não foram visualizados. Sappey e cols. injetaram uma variedade de compostos, incluindo metais pesados para observar os canais linfáticos, entretanto, não realizaram técnicas *in vivo* e o processo usado distorceu a anatomia dos vasos linfáticos finos (29).

No século XX, novas técnicas foram desenvolvidas para superar os problemas vistos nos estudos em cadáveres. Hudack e McMaster (*apud* Gershenson, 2004) usaram pequenas agulhas para injetar vários corantes dentro da derme de voluntários saudáveis para estudar os microlinfáticos da pele (29).

No século passado, o manejo cirúrgico dos tumores sólidos teve como padrão-ouro a remoção em bloco do tumor primário em continuidade com os canais linfáticos regionais e linfonodos. Acreditava-se que a disseminação para linfonodos era devido a fatores mecânicos e que o prognóstico era determinado pela ressecção de toda a doença microscópica e macroscópica através de técnicas cirúrgicas apropriadas. Acreditava-se que as células tumorais poderiam ser disseminadas durante a cirurgia se o tumor fosse fragmentado ou rompido. Naquela época, não havia terapia adjuvante efetiva e era muito comum ver pacientes com tumores primários avançados. Esta foi uma época anterior à detecção precoce. A mortalidade cirúrgica declinou com o advento de novas técnicas cirúrgicas, entretanto, a morbidade permaneceu muito alta. A sobrevida melhorou muito. Pacientes e médicos se viram dispostos a aceitar um alto risco de morbidade para ter uma baixa chance de cura a longo prazo (23).

Na última metade do século XX, ocorreram muitas alterações na medicina resultando em uma redução na mortalidade e morbidade, com melhora na sobrevida. A mais inicial, foi o reconhecimento de que o câncer pode ser curável quando detectado precocemente. Segundo, foi a quebra dos tabus sociais a respeito das doenças ginecológicas e mamárias. Terceiro, foram os grandes avanços nas técnicas cirúrgicas, cuidados críticos, medicina transfusional e antibióticos que

melhoraram os prognósticos em geral dos pacientes cirúrgicos. Com estas mudanças, efeitos desfigurantes da cirurgia por câncer se tornaram menos aceitáveis. As cirurgias se tornaram menos abrangentes; entretanto, linfadenectomia permaneceu como parte do tratamento padrão e as complicações da linfadenectomia persistiram. Até o momento não há tratamento efetivo para o linfedema pós-operatório (23).

Houve várias razões para o melanoma se tornar o tumor no qual o mapeamento se firmou. Primeiro, os melanomas de tronco, os quais têm uma drenagem linfática complexa, são comuns. Segundo, a dissecação de linfonodos regionais foi particularmente inefetiva em melanoma, fazendo com que a justificativa da linfadenectomia radical regional se tornasse fraca. Terceiro, a terapia adjuvante efetiva para pacientes com linfonodos positivos é pouco promissora. É importante pois, identificar os pacientes com linfonodos positivos e evitar, com isso, linfadenectomia regional. Em 1992, Morton e cols. descreveram o uso de linfocintilografia pré-operatória e mapeamento linfático intra-operatório em 237 pacientes com melanoma cutâneo. Linfocintilografia pré-operatória foi realizada em pacientes com tumores de sítios com drenagem linfática ambígua para determinar qual região linfática dissecar. Uma injeção peritumoral de corante azul isosulfan foi usada para identificar linfonodos-sentinela azuis durante o transoperatório. Pelo menos um linfonodo-sentinela foi identificado com sucesso em 194 de 237 pacientes dissecados. Todos os pacientes tiveram linfadenectomia regional realizada, resultando na ressecção de mais de 3.000 linfonodos. Apenas 2 dos 40 espécimes de linfadenectomia com linfonodos positivos tiveram linfonodos-sentinela falsamente negativos (5).

O mapeamento linfático para pacientes com câncer de mama iniciou rapidamente após os estudos em pacientes com melanoma e por similares razões. Nos meados de 1960, Fisher alterou a tradicional teoria de Halsted da disseminação local do tumor para linfonodos regionais para uma nova teoria: o tumor de mama seria uma doença sistêmica desde o início. Esta teoria coincidiu com a introdução na prática clínica da terapia sistêmica (quimioterapia) como um adjuvante à cirurgia. A mais recente teoria sobre a disseminação do câncer de mama é a teoria do “spectrum”, a qual combina elementos do modelo tradicional de Halsted e o modelo sistêmico de Fisher. A teoria do “spectrum” evidencia que algumas pacientes com doença metastática têm envolvimento regional (linfonodos axilares) unicamente, enquanto outras têm disseminação à distância associada a metástases em linfonodos axilares. Nos últimos 10 anos, múltiplas séries têm sido publicadas validando as observações de Morton e colaboradores. No caso do câncer de mama, há quase 4.000 casos publicados. Estes dados confirmam o conceito de que há um nódulo sentinela que é o primeiro linfonodo a receber a drenagem do tumor primário de mama (4). A sensibilidade do linfonodo-sentinela - a proporção de pacientes com algum linfonodo axilar positivo em que um linfonodo-sentinela seja positivo - é em torno de 93 %. O valor preditivo negativo - a proporção de pacientes com linfonodos-sentinela negativos na qual os outros linfonodos axilares são também negativos - é de 96 %. Em torno de 50 % dos pacientes, o linfonodo-sentinela é o único linfonodo positivo. A especificidade - a proporção de pacientes livres de metástases que tem um linfonodo-sentinela negativo - é próxima a 100 %.

O conceito de identificação do linfonodo-sentinela e mapeamento linfático já é estabelecido como parte da prática diária no manejo cirúrgico do câncer de mama e

melanoma. A literatura atual evidencia que a identificação de linfonodo-sentinela é tecnicamente factível em pacientes com câncer colo-retal (40). Damini e colaboradores avaliaram 14 pacientes através da técnica de identificação do linfonodo-sentinela na região inguinal em pacientes com carcinoma de canal anal. Para isto eles usaram injeção de tecnécio 99 e corante azul patente. Neste estudo foi identificado pelo menos 1 linfonodo-sentinela em todos os casos e sempre foram quentes (marcados com radiação) e azuis. O procedimento foi realizado em ambulatório sem complicações (41). Para reduzir a extensão dos procedimentos radicais e diminuir a morbidade das malignidades ginecológicas, muitos esforços estão sendo feitos, estimulando o implemento de intervenções menos agressivas. Combinando o uso de marcadores radioativos e corantes azuis (azul patente ou azul isosulfan), investigadores estão identificando linfonodos-sentinela em mama, vulva e melanomas. Burke e cols., em 1996, procuraram determinar se era possível a execução do mapeamento linfático intra-peritoneal em pacientes com carcinoma de endométrio a partir do fundo uterino. Foram avaliadas as cadeias linfáticas pélvicas e para-aórticas e deposição do corante azul em linfonodos ocorreu em 10 casos (67 %), onde um total de 31 linfonodos demonstraram corante azul. Eles concluíram que o mapeamento linfático a partir do fundo uterino é exequível e pode identificar linfonodos principais para biópsia seletiva (11). Outro estudo realizado recentemente evidenciou que o mapeamento linfático é possível em carcinoma de endométrio estágio inicial, através da injeção do tecnécio 99 dentro do miométrio através de histeroscopia, mostrando um índice de detecção de 82 % e quando o tumor invadia menos que 50 % do miométrio este índice era de 95 % (42). Em cânceres de vagina é possível também o mapeamento linfático com identificação do linfonodo-sentinela

através do uso da laparoscopia (43). Também é possível o mapeamento da disseminação linfática em pacientes com câncer de ovário estágio I e II, demonstrando existir correlação direta da citologia peritoneal positiva com metástases em linfonodos (44). Em carcinoma de vulva e colo uterino, a identificação do linfonodo-sentinela pode reduzir significativamente o número de pacientes que se submetem desnecessariamente a extensiva linfadenectomia na ausência de doença (7).

Técnicas de identificação do linfonodo-sentinela

Há várias técnicas para identificação do linfonodo-sentinela com as quais os clínicos individualmente deveriam se familiarizar. Estas podem ser divididas em duas categorias: técnicas baseadas em corantes azuis, linfocintilografia pré-operatória e uso intra-operatório de um *gamma probe* manual (portátil). A identificação do linfonodo-sentinela foi inicialmente feito por linfangiografia, entretanto, este método é tecnicamente difícil e pode resultar em celulite e linfangite. Como alternativas, dois métodos diferentes são atualmente usados. O primeiro método, introduzido por Morton e cols., utilizou corante azul de isosulfan para identificar o ducto linfático que drenava em direção ao linfonodo-sentinela em pacientes com melanoma (5). O segundo método, descrito por Alex e Krag, envolveu localização direta dos linfonodos-sentinela usando marcadores radioativos e um detector manual de radiação gama (*handheld gamma probe*) (6).

Corantes

Na técnica do corante azul, o cirurgião injeta corante azul ao redor do tumor imediatamente antes da cirurgia. Durante a cirurgia, o cirurgião identifica linfonodos-sentinela acompanhando a rota de disseminação linfática a partir do tumor. Outros corantes para mapeamento que têm sido usados incluem fluoresceína, *cyalume* e azul patente (45). Azul Isosulfam permanece o corante mais utilizado na América do Norte, e o azul patente é o corante mais utilizado na Europa e Austrália. Todos os corantes azuis são injetados dentro da derme, ao redor do tumor primário. A injeção intradérmica é mais importante em lesões de vulva para se ter certeza que o corante atingirá os linfáticos superficiais da derme que conduzem à região inguinal. Uma injeção subcutânea profunda resultará em drenagem para os linfáticos profundos que acompanham os vasos e conduzem à região pélvica. O tempo de trânsito para linfonodos-sentinela varia dependendo do sítio do tumor primário, a distância e a presença ou ausência de reação inflamatória junto ao tumor. No caso do colo uterino e vulva, o tempo de trânsito para o linfonodo-sentinela é menor que 10 minutos, (usualmente 5 minutos ou menos). O azul isosulfam permanece visível no linfonodo-sentinela por 30 a 45 minutos (29).

Reações tóxicas ao corante azul são incomuns, porém podem ser significantes. O achado mais comum é o de que a urina fica com tonalidade azul ou verde até 24 horas. Ocasionalmente a pele da paciente se tornará cinza na sala de recuperação; entretanto, esta descoloração desaparece em 24 horas. Reações alérgicas são as complicações mais graves e ocorrem em 1 a 2 % dos casos. Urticária azul e reações anafiláticas completas têm sido descritas. Elas parecem ser

mais comuns no mapeamento linfático do câncer de mama, no qual se requer injeção profunda de um grande volume de corante, diferente do mapeamento linfático para melanoma. Diminuição inexplicada na saturação de oxigênio medida pela oximetria de pulso tem sido descrita em paciente com câncer de colo uterino (29). Na verdade, nada mais é que a leitura óptica do aparelho que detecta tonalidade azulada do sangue, devido à fuga do corante para o interior dos vasos.

A identificação do linfonodo-sentinela com injeção do corante azul é rápida, de baixo custo e não requer tecnologia especial que pode não ser disponível fora dos grandes centros médicos. A maioria das experiências indicam que a curva de aprendizado para identificação do linfonodo-sentinela é longa com corante azul isolado do que com os outros métodos. Com o corante azul, não há fase pré-operatória que ajudaria o cirurgião a planejar o procedimento e a janela de oportunidade para identificar o linfonodo-sentinela na sala operatória é curta (29).

Linfocintilografia pré-operatória

A linfocintilografia é realizada através da injeção de um radioisótopo ao redor do tumor, como descrito para o corante azul. Obtém-se então uma imagem (linfocintilograma) usando uma gama câmera estática. Uma variedade de radiofármacos estão avaliados para o uso. Parece que o tamanho da partícula é o fator crítico que determina a adaptabilidade clínica de um agente. Se as partículas são muito pequenas, elas vão migrar para fora dos vasos linfáticos antes de chegar ao linfonodo-sentinela. Se as partículas são muito grandes, a proporção que chegará ao linfonodo-sentinela será pequena e o índice de movimento será muito lento. Na

América do Norte, o único radiofármaco clinicamente disponível para identificação do linfonodo-sentinela é o tecnécio-99 (^{99}Tc).Três nanopartículas são usadas : 15-20 nm colóide sulfúrico,5-80nm albumina humana e 2-3nm albumina sérica humana. Cada radiofármaco tem diferentes características, porém todos parecem ser efetivos para revelar o linfonodo-sentinela (29).

Estudos extensivos a respeito da exposição à radiação têm sido feitos para determinar a segurança da linfocintilografia para pacientes e trabalhadores da saúde. A quantidade de exposição à radiação por esta técnica é muito pequena e os efeitos cumulativos de muitos casos estão dentro dos níveis aceitáveis. É importante, no entanto, entender que a exposição à radiação depende de muitos fatores e que as precauções aplicáveis à radiação devem ser observadas (29).

A linfocintilografia obtida após a injeção do radiofármaco mostra o linfonodo-sentinela perto da injeção, mas não mostra as estruturas ao redor em detalhes. A localização do linfonodo-sentinela pode ser marcada na pele na altura da localização pela linfocintilografia. O tempo de trânsito depende do local da injeção e do radiofármaco. Normalmente o radiofármaco começará a depositar-se no linfonodo-sentinela em 20 minutos, porém deve ser esperado até duas horas muitas vezes para obter uma imagem satisfatória (29).

Os maiores usos da linfocintilografia pré-operatória são nos casos de tumores que podem ter múltiplas rotas de disseminação linfática. Por exemplo, um melanoma na região das costas pode drenar tanto para axila como para a região inguinal, nos tumores do terço medial da mama que podem tanto drenar para axila como para a cadeia da mamária interna. Em ambos os casos, a linfocintilografia pode direcionar o

cirurgião para o correto sítio de incisão e dissecação. Se o linfonodo-sentinela estiver muito próximo do tumor, pode não ser possível distinguir o linfonodo-sentinela do tumor. Tumores de colo uterino e tireóide podem estar nesta categoria (29).

Mapeamento intra-operatório (gamma-probe)

A técnica final de identificação do linfonodo-sentinela consiste no uso intra-operatório do *gamma probe* após injeção do radiofármaco ao redor do tumor. Há atualmente vários tipos de *gamma probes* para uso intra-operatório, incluindo *probes* laparoscópicos. No procedimento, estes *probes* recebem capas esterilizadas para uso dentro da incisão. A identificação do linfonodo-sentinela através do uso do *gamma probe* manual permite a identificação de um nódulo que é altamente radioativo, comparando com a radioatividade basal (no mínimo 10 vezes maior que o nível basal) chamado “nódulo quente”, e este nódulo é o linfonodo-sentinela. Esta técnica pode ser usada isoladamente ou associada a técnicas baseadas em corantes azuis. O radiofármaco pode ser injetado antes da cirurgia ou na sala cirúrgica (29).

Definição de linfonodo-sentinela

A definição de um linfonodo-sentinela proposta por Morton e cols. em 1992 é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática diretamente do sítio do tumor primário (5). Em câncer de colo uterino os dados ainda são iniciais, porém muito promissores: a ausência de envolvimento do chamado linfonodo-sentinela é

provavelmente preditivo da ausência de envolvimento de outros linfonodos regionais que também recebem drenagem do tumor. Experiências crescentes com linfocintilografia e mapeamento linfático intra-operatório mostram que há milhares de variações anatômicas dos linfonodos-sentinela. Thompson e Uren sugeriram uma pequena modificação da definição de Morton: “qualquer linfonodo que recebe a drenagem linfática diretamente do tumor primário”. Esta definição ajuda naqueles casos em que mais de um linfonodo recebe a drenagem primária do tumor em regiões diferentes ou dois linfonodos intercomunicados na mesma região linfática recebem a drenagem. Um problema prático é como determinar se dois linfonodos azuis ou quentes em uma única região linfática são ambos sentinelas ou um é o verdadeiro linfonodo-sentinela e o outro é o segundo linfonodo na cadeia que recebe a drenagem do primeiro linfonodo e não diretamente do tumor. A intensidade de coloração com o corante azul é difícil de ser quantificada, porém a quantidade de radiação pode ser medida. Quando o cirurgião depara com dois linfonodos azuis ou quentes na mesma cadeia linfática ele deve declarar ambos como sendo sentinelas (29).

Mapeamento linfático em pacientes com câncer de colo uterino

O mapeamento linfático nas pacientes com câncer de colo uterino tem ótima aplicabilidade. O colo uterino é facilmente visível e acessível para injeção antes e durante a cirurgia. Este é uma estrutura de linha média com um complexo padrão de drenagem linfática através de várias rotas. Por essa razão, linfadenectomia regional requer extensa dissecação; entretanto, o linfonodo-sentinela é mais difícil de acessar

do que na região inguinal (câncer de vulva). A localização dos linfonodos positivos não pode ser determinada com base nos fatores clínicos como tamanho da lesão primária, morfologia (exofítica ou endofítica, ectocervical ou endocervical) (29). A incidência de linfonodos positivos na maioria dos grupos favoráveis, estágio Ib1, é aproximadamente de 15 %. Isto significa que mais de 80 % destas pacientes se submetem à linfadenectomia sem nenhum benefício, apenas somando riscos cirúrgicos como: aumento do tempo cirúrgico, aumento da perda sangüínea, risco de linfocistos e linfedema. Até 5 % das pacientes podem apresentar linfedema de membros inferiores (46). O valor terapêutico da linfadenectomia sistemática em pacientes sem metástases em linfonodos não pode ser compreendido até o momento, a não ser pelo fato de buscar as micrometástases (47). O mais importante indicador prognóstico em pacientes com carcinoma de colo uterino é a disseminação para os linfonodos. Plentl e Friedman descreveram o padrão de drenagem linfática do colo uterino, o qual progride gradualmente do estroma cervical e linfáticos da serosa para os grupos de linfonodos no paramétrio, linfonodos pélvicos, linfonodos para-retaís e linfonodos para-aórticos (8).

As complicações como lesões vascular, neural, formação de linfocistos e formação de aderências podem ocorrer, sendo que a morbidade cirúrgica é em torno de 37,5 % e o índice de mortalidade é de 0,6% (9). A adição da radioterapia pode aumentar o risco de linfedema. Estima-se que 40 % dos pacientes apresentam complicações importantes quando se submetem à cirurgia de Wertheim-Meigs e realizam quimioterapia e radioterapia pós-operatória (48). O potencial para complicações pode ser relacionado ao número e localização dos sítios linfáticos biopsiados e ao número de linfonodos examinados (7).

Em pacientes com estágio Ib1 e Ib2, o conhecimento do *status* linfonodal é o mais importante fator para determinar a necessidade ou não de tratamento adjuvante. Em pacientes submetidos a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, a sobrevida cai 50 % quando há metástases em linfonodos. Vários estudos recentes demonstraram que quimioterapia e radioterapia melhora a sobrevida em pacientes com linfonodos positivos comparado com radiação somente. Isto se aplica para pacientes tratados com o colo uterino intacto (sem cirurgia) ou após histerectomia radical com linfadenectomia.

Entretanto, o linfedema não parece ser tão comum após linfadenectomia pélvica como é após linfadenectomia inguinal. O impacto negativo da radioterapia na incidência de linfedema não é tão importante com irradiação pélvica como é com a irradiação da região inguinal. Além disso, a radioterapia após linfadenectomia pélvica e histerectomia radical resulta em mais complicações intestinais comparada à radiação em uma pelve intacta.

Os linfonodos pélvicos, incluindo os sentinelas, são acessíveis por várias técnicas cirúrgicas, pela via transperitoneal, retroperitoneal e abordagem laparoscópica. Linfadenectomia transperitoneal é a abordagem mais comum combinada com histerectomia. Se linfonodos positivos são encontrados com esta técnica, o cirurgião tem a opção de continuar a histerectomia radical ou cancelar em favor de quimioterapia e radioterapia. Pacientes com doença inicial - estágio Ia1 com invasão dos espaços linfo-vasculares, Ia2 ou Ib1 - são as melhores candidatas para mapeamento linfático. Tumores avançados comprometem todo o colo uterino, com isso não há tecido adjacente normal para injetarmos o corante azul ou o

radioisótopo. Além disso, pacientes com tumores avançados são mais propensas a ter um fluxo linfático alterado devido a linfonodos congestionados por tumor ou debris inflamatórios (29).

O câncer de colo uterino é uma área de muito interesse para o mapeamento linfático já que este pode ser combinado com laparoscopia. Roy e cols. (49), Dargent e cols. (17) e Malur e cols. (15) publicaram excelentes resultados com identificação laparoscópica dos linfonodos-sentinela. Esta técnica pode conduzir à identificação de pacientes com linfonodos positivos sem laparotomia. O uso da laparoscopia estaria justificado pelo fato de o índice de aderências intestinais pélvicas serem menores com o uso da laparoscopia comparado com as técnicas abertas. Com isso, reduzem-se as complicações da radioterapia pós-operatória (47). Alguns centros no mundo já estão usando a laparoscopia para detecção do linfonodo-sentinela usando corante azul e tecnécio 99. Lambaudie avaliou 10 pacientes por laparoscopia e mostrou uma sensibilidade de 66%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 10 % e valor preditivo negativo de 90 % para detecção de linfonodo-sentinela através do uso do *gamma-probe* laparoscópico (16). Dargent avaliou 35 pacientes com câncer de colo uterino através da injeção de azul patente ao redor do tumor e provou ser efetiva e possível a identificação por via laparoscópica. Além disso, mostrou que o índice de detecção está diretamente relacionado à quantidade de azul injetado, evidenciando apenas 10 % de falha com injeção de 4 mL. Foi evidenciado também que um tempo menor que 20 minutos entre a injeção e o início da dissecação poderia também influenciar no índice de detecção. Diferente das variáveis estágio do tumor e volume tumoral, conização prévia pode correlacionar-se com índice de falha neste estudo (17, 47).

Estudos atuais também mostram que é possível abordar tumores de estágio inicial totalmente por via laparoscópica, tanto no que se refere à identificação do linfonodo-sentinela quanto à histerectomia radical, mostrando baixo índice de complicações e necessidade de conversão (50). Van Dam avaliou 25 pacientes que se submeteram à cirurgia de Wertheim-Meigs e evidenciou um índice de detecção de linfonodos-sentinela de 84 % pela técnica combinada (46). Tumores de menor volume têm um índice maior de detecção do linfonodo-sentinela como também o uso de técnicas combinadas com azul + radioisótopo comparado à técnica isolada só com o corante. Além disso, verificou-se que 85 % dos linfonodos-sentinela se localizam junto à artéria e veia ilíaca externa e região supra-obturador (51). O índice de detecção do linfonodo-sentinela usando somente tecnécio 99 foi de 92,8 % e a acurácia em predizer o *status* linfonodal foi de 94,2 %, colocando em questão a necessidade ou não do uso conjunto do corante (52).

A laparoscopia também tem sido combinada com traquelectomia radical como um procedimento de preservação da fertilidade, em pacientes com câncer de colo uterino inicial. Pacientes elegíveis para este procedimento preservador da fertilidade têm um índice muito baixo de linfonodos pélvicos positivos e o mapeamento linfático com identificação do linfonodo-sentinela parece ser um adjunto natural deste procedimento. O estabelecimento deste procedimento permitirá menos dissecação na pelve e pode, presumivelmente, reduzir o número de aderências comprometedoras da fertilidade (53).

Nos tumores ginecológicos, Levenback e cols. demonstraram que o mapeamento linfático intra-operatório é tecnicamente factível no câncer vulvar (10).

Além disto, Burke e cols. propuseram que o mapeamento linfático intra-operatório pode identificar objetivamente para biópsia os linfonodos principais nas mulheres com câncer endometrial de alto risco (11). Medl (2000) avaliou três pacientes com câncer de colo uterino que foram a cirurgia, injetando no pré-operatório corante azul isosulfan nos fórnices laterais. Nos três casos foram identificados 2 ou 3 linfonodos-sentinela que foram positivos, não houve resultados falso-negativos, sugerindo que o *status* do linfonodo-sentinela representa o restante da cadeia de linfonodos (12). Verheijen avaliou 10 pacientes submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs, nas quais realizou mapeamento linfático com tecnécio 99 e corante azul, mostrando detecção de um ou mais linfonodos-sentinela em 8 de 10 casos com o uso de radioisótopo (13). Malur estudou 50 pacientes com carcinoma de colo uterino através do uso de corante azul e tecnécio 99 e mostrou que o índice de detecção do linfonodo-sentinela, sensibilidade e valor preditivo negativo foi de 100 % (15).

Finalmente, a determinação acurada do envolvimento linfonodal de uma paciente com câncer de colo uterino, identificando as pacientes com linfonodos positivos, conduziria a um tratamento com quimioterapia e radioterapia, evitando, com isso, uma cirurgia radical pélvica (18). Em 20 a 50 % dos casos os linfonodos metastáticos em neoplasia de colo uterino não estão aumentados de tamanho, sendo o diagnóstico realizado somente após exame histológico do espécime da linfadenectomia (19). A possível detecção de linfonodos-sentinela no câncer ginecológico é considerado o maior avanço cirúrgico dos últimos tempos, diminuindo significativamente a morbidade cirúrgica (20). Segundo estudo recente de Levenback (2002) do *M. D. Anderson Cancer Center* que envolveu mapeamento linfático em 39 pacientes com câncer de colo uterino estágio Ib1 e IIa que foram

recrutadas para cirurgia de Wertheim-Meigs foi evidenciado uma sensibilidade de 87,5 % e valor preditivo negativo de 97 % para o linfonodo-sentinela, chamando atenção para o fato de que este estudo teve uma amostragem de pacientes superior à média de amostragens dos demais estudos que envolveram câncer de colo uterino e linfonodo-sentinela (18).

Papel da linfocintilografia pré-operatória em pacientes com câncer de colo uterino

Os maiores usos da linfocintilografia pré-operatória se dão em pacientes com tumores que podem ter drenagem linfática para mais que uma região linfática, como é o caso de tumores do terço medial da mama e tronco. No caso do câncer de colo uterino, dados do valor da linfocintilografia pré-operatória são mais escassos. O colo uterino é por definição uma estrutura da linha média e com isso, uma drenagem pélvica bilateral deveria ser esperada em todos os casos. O'Boyle e cols. demonstraram com sucesso a técnica de identificação do linfonodo-sentinela em 12 pacientes de 20 que se submeteram a histerectomia radical. Cinco pacientes tiveram drenagem bilateral e sete tiveram drenagem unilateral visualizada com o uso do corante azul somente (14). Levenback e cols. (2002) evidenciaram que 21 (55 %) dos 39 pacientes com câncer de colo uterino tiveram drenagem bilateral na linfocintilografia pré-operatória. Durante o mapeamento intra-operatório com o *gamma-probe* e corante azul, 28 (72 %) dos 39 pacientes tiveram linfonodos-sentinela quentes bilaterais (18). Outro fator que deve ser levado em conta ao considerar o papel da linfocintilografia pré-operatória nos pacientes com câncer de

colo uterino é que diferente do caso que ocorre com outros sítios de doenças, os dois lados da pelve podem ser acessados com uma mesma incisão (29).

Há dúvidas e controvérsias na literatura se todo câncer de colo uterino tem drenagem bilateral. Os efeitos do trauma obstétrico, malformações congênitas, doença inflamatória pélvica, cirurgia prévia ou conização de colo uterino são ainda desconhecidos. O verdadeiro papel da linfocintilografia pré-operatória nos casos de câncer de colo uterino ainda permanece indeterminado (29).

Curva de aprendizado do mapeamento linfático

Para o cirurgião se tornar proficiente em mapeamento linfático em pacientes com câncer de mama ou melanoma são necessários entre 15 a 50 casos (54). O índice de falso-negativo em um grupo de 50 pacientes com câncer de mama diminuiu de 10 % para 5 % quando os primeiros seis casos de cada cirurgião foram excluídos (55). Krag e cols. relataram uma variação de acurácia de 82 % a 98 % entre 11 cirurgiões usando apenas radioisótopo (4). Não há dados avaliando oncologistas ginecológicos tratando câncer de vulva e de colo uterino; entretanto, há muitas razões para acreditar que à medida que aumenta a experiência diminui o índice de falso-negativo, tal como nos cirurgiões.

Há várias normas consensuais que o ginecologista oncológico pode utilizar para encurtar sua curva de aprendizado:

- revisão da literatura sobre os vários procedimentos;

- identificação de qual método se aplica melhor para suas disponibilidades materiais;
- realização de procedimento de mapeamento linfático em animais de laboratórios (que pode ser feito em conjunto com cursos de laparoscopia);
- decidir qual método irá usar: corante azul isolado, radioisótopo isolado ou ambos.

O consenso demonstra que a técnica combinada é mais fácil de aprender. No caso do corante azul, é prudente verificar qual corante está disponível. No caso da linfocintilografia, determinar quem irá fazer a injeção e onde. Não há necessidade de especialista em medicina nuclear para injetar o radioisótopo, pois provavelmente este não faz exame ginecológico desde a sua graduação em medicina. De preferência deverá injetar-se o radioisótopo em um consultório ginecológico antes de encaminhar para serviço de medicina nuclear para fazer as imagens. Antes de fazer o mapeamento linfático e identificação do linfonodo-sentinela deve ser observado o procedimento em vários casos de melanoma ou câncer de mama. Após este período de observação deve-se selecionar adequadamente as pacientes (29). Fatores associados à falha para identificar o linfonodo-sentinela incluem uma biópsia excisional prévia, drenagem linfática alterada pelo tumor e inflamação local extensa (56). Deve-se sempre realizar uma linfadenectomia regional após a identificação do linfonodo-sentinela, avaliando sua performance a cada caso. O índice de detecção deverá ser de 90 % ou mais e o índice de falso-negativo deverá ser no máximo de 10 %.

Avaliação anátomo-patológica dos linfonodos-sentinela

A rotina tradicional de análise histológica do espécime de linfadenectomia é separar os linfonodos, seccioná-los ao meio. Os dois fragmentos são fixados em parafina para posterior preparação de uma lâmina para cada lado do linfonodo.

A forma da avaliação patológica do linfonodo-sentinela está sob debate em todos os sítios de tumores no qual o mapeamento linfático é realizado (57). Não há atualmente nenhum protocolo de rotina para a avaliação do linfonodo-sentinela do colo uterino. Recentemente foi analisado o papel da citologia intra-operatória de *imprint* na avaliação de metástases em LNS em câncer de colo uterino: foi observada uma sensibilidade de 8,3%, mostrando ser uma técnica insegura para avaliar LNS (58).

Segundo a definição adotada pela União Internacional Contra o Câncer (IUAC) e pela Comissão Americana em Câncer (AJCC), micrometástase é um depósito de células malignas menor que 2 mm de diâmetro detectado em um único linfonodo de uma determinada cadeia ganglionar (59). Qualquer depósito de mais de 2 mm e/ou presença de metástase em 2 ou mais linfonodos deve ser classificado como macrometástase (59).

A maioria dos centros fazem secções seriadas do linfonodo-sentinela e imuno-histoquímica com anticorpos anti-citoqueratina, intercaladas com lâminas de hematoxilina-eosina. Análise imuno-histoquímica para câncer de colo uterino usa marcadores para queratina, uma proteína encontrada nas células epiteliais, mas não normalmente encontrada no tecido linfonodal. Queratinas são um grupo de proteínas monofilamentadas que formam parte do complexo citoesqueleto na epiderme e na

maioria dos outros tecidos epiteliais (60). Van Trappen e cols. Utilizaram a Reação de Cadeia da Polimerase (PCR) como teste para citoqueratina 19 (CK-19) nos linfonodos de pacientes que se submeteram a histerectomia radical. Foram detectadas concentrações mais altas de CK-19 nos linfonodos com metástases nos sítios mais comuns de linfonodos-sentinela. CK-19 foi achada em apenas um linfonodo de nove pacientes com doença benigna (61). O melanoma representa um exemplo particular para o patologista, pois micrometástases de melanoma podem ser muito difíceis de detectar no exame de rotina de hematoxilina-eosina (HE). Em um estudo de 1.119 linfonodos-sentinela obtidos de 669 pacientes com melanoma, em 67 % dos casos um único linfonodo-sentinela continha tumor e em 40 % dos casos foi necessário análise imuno-histoquímica para confirmar o diagnóstico de doença metastática. Turner e cols. demonstraram que 26 % dos pacientes com mapeamento linfático em câncer de mama tiveram análise intra-operatória do linfonodo-sentinela como sendo falso-negativo. A maioria destes casos ocorreu em pacientes com lesões pequenas (T1, T2) (62). Teng e cols. evidenciaram que 39 pacientes com câncer de mama, de 519 examinados, tiveram citoqueratina positiva e hematoxilina-eosina negativa. Vinte e seis destas pacientes foram submetidas à linfadenectomia completa e três (11,5 %) tiveram metástases adicionais (63).

Há dois estudos recentes em mama e câncer de cólon, os quais relatam que secções seriadas e imuno-histoquímica detectaram, respectivamente, 16 e 24 % a mais de micrometástases no linfonodo-sentinela comparado ao exame patológico por HE (64, 65). Entretanto, o significado clínico destas metástases ocultas e recomendações para tratamento adjuvante não está claro e permanece altamente controverso. Além disso, o potencial índice de falso-positivo da imuno-histoquímica

com o uso das citoqueratinas é desconhecido no presente momento e deveria ser melhor estudado no futuro (66). Detecção de micrometástases por RT-PCR em nível molecular usando primers desenhados para amplificar citoqueratina 19 tem sido estudada em câncer de colo uterino e os autores relataram que 50 % dos cânceres de colo uterinos estágio inicial continham células tumorais em seus linfonodos pélvicos (61). A detecção molecular de micrometástases pode potencialmente ajudar a explicar algumas recorrências que algumas vezes ocorrem em pacientes com linfonodos negativos. Entretanto, no presente momento, a significância clínica destes achados permanece para ser definida, e a técnica não deveria ser aplicada de rotina na avaliação patológica do linfonodo-sentinela (66). A presença de micrometástases em linfonodos pélvicos poderia teoricamente ter um importante papel em direcionar a necessidade ou não de terapia adjuvante (67). A literatura atual demonstra um índice de 8 % de micrometástases em carcinomas de colo uterino em estádios iniciais e estas estariam relacionadas a uma maior percentagem de invasão dos espaços linfo-vasculares (15,6 % vs 75 %) e a uma maior chance de recorrência (6,7 % vs 50 %) (67). A experiência nos câncer de vulva é muito limitada. Parece prudente submeter os linfonodos-sentinela a secções seriadas em pacientes com câncer vulvar e de colo uterino. O papel da análise por imuno-histoquímica complementar irá requerer mais estudos antes de serem estabelecidas recomendações a este respeito. Ela torna mais fácil para o patologista detectar micrometástases, células neoplásicas isoladas (clusters) ou células neoplásicas dentro de vasos ou nos linfonodos.

JUSTIFICATIVA

Na cirurgia de Wertheim-Meigs está bem estabelecido que a maior indicação de tratamento adjuvante radioterápico pós-operatório é a presença de linfonodos retroperitoneais positivos. Porém, as complicações de uma radioterapia em um espaço retroperitoneal abordado cirurgicamente são muito maiores do que em um não manipulado. Atualmente, nas pacientes com estágio Ib1 e IIa de colo uterino que têm indicação de cirurgia radical (Wertheim-Meigs), só se fica sabendo se a mesma é portadora de linfonodos retroperitoneais positivos após linfadenectomia pélvica total. Com a possibilidade de ser abordado apenas o linfonodo ou os linfonodos que fazem a drenagem principal e inicial do tumor, é possível fazer biópsias seletivas, com conseqüências muito menores e já no início do procedimento saber se a paciente é portadora de linfonodos metastáticos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar a viabilidade de aplicação da técnica de pesquisa do linfonodo-sentinela em mulheres com câncer de colo uterino estágio Ib1 e IIa.

Objetivos específicos

1. Avaliar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo do linfonodo-sentinela no diagnóstico de câncer de colo uterino em relação à investigação de toda a pelve.

2. Descrever as diferenças na detecção do linfonodo-sentinela comparando as técnicas de linfocintilografia com tecnécio 99 e através do corante azul patente e o índice de detecção quando as duas técnicas são usadas em conjunto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical Gynecologic Oncology*. 6 ed: Mosby; 2002. p. 53-113.
2. Rivoire WA, Appel M, Monego H, Capp E, dos Reis R. Câncer de colo uterino. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, editors. *Rotinas em Ginecologia*. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 273-80.
3. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
4. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
5. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
6. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2(5):303-8.
7. Ramirez PT, Levenback C. Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2001;13(5):403-7.
8. Plentl AA, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. In: *Lymphatics of the Cervix Uteri*. Philadelphia: WB Saunders; 1971. p. 75-84.
9. Abrao FS, Breitbarg RC, Oliveira AT, Vasconcelos FA. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(1):29-33.
10. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):163-7.
11. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62(2):169-73.
12. Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Sevelde P. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2000;20(2B):1133-4.

13. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):135-8.
14. 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(2):238-43.
15. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):254-7.
16. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):84-7.
17. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):411-5.
18. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):688-93.
19. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85(7):1547-54.
20. Atallah D, Rouzier R, Camatte S, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, et al. Sentinel lymph nodes in gynecologic cancers. *Bull Cancer* 2002;89(7-8):681-8.
21. Bartoli JM, Moulin G, Delannoy L, Chagnaud C, Kasbarian M. The normal uterus on magnetic resonance imaging and variations associated with the hormonal state. *Surg Radiol Anat* 1991;13(3):213-20.
22. Ferenczy A, Wright T. Anatomy and Histology of the cervix. In: Kurman RK, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 185-201.
23. Levenback C, Coleman R, A.G.J. VdZ. *Clinical Lymphatic Mapping in Gynecologic Cancers*. London: Martin Dunitz Ltd; 2004.
24. Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82(2):81-99.
25. Hatch KD. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical Gynecologic Oncology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 243-83.
26. Henriksen E. Distribution of metastases in stage I carcinoma of the cervix; a study of 66 autopsied cases. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80:919-32.

27. Luzzatto R, Boon ME. Contribution of the endocervical cytobrush sample to the diagnosis of cervical lesions. *Acta Cytol* 1996;40(6):1143-7.
28. Eifel PJ, Levenback C. *Cancer of The Female Lower Genital Tract*. London: Decker Inc; 2001.
29. Gershenson D, McGuire WP. Lymphatic Mapping of the Female Genital Tract. In: *Gynecologic Cancer - Controversies in Management*: Elsevier; 2004.
30. Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):33-48.
31. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol* 1990;39(2):175-80.
32. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998;91(3):360-3.
33. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535-40.
34. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1339-48.
35. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177-83.
36. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606-13.
37. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1137-43.
38. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154-61.

39. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144-53.
40. Doekhie FS, Peeters KC, Kuppen PJ, Mesker WE, Tanke HJ, Morreau H, et al. The feasibility and reliability of sentinel node mapping in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;in press.
41. Damin DC, Rosito MA, Gus P, Spiro BL, Amaral BB, Meurer L, et al. Sentinel lymph node procedure in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal: early experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46(8):1032-7.
42. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):669-74.
43. van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):89-92.
44. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):161-6.
45. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991;214(5):637-41.
46. van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):182-6.
47. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):305-10.
48. Rocconi RP, Estes JM, Leath CA, 3rd, Kilgore LC, Huh WK, Straughn JM, Jr. Management strategies for stage IB2 cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):387-94.
49. Roy C, Le Bras Y, Mangold L, Saussine C, Tuchmann C, Pflieger D, et al. Small pelvic lymph node metastases: evaluation with MR imaging. *Clin Radiol* 1997;52(6):437-40.
50. Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Perez-Benavente MA, Aguilar I, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):187-93.

51. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):281-8.
52. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):588-95.
53. Plante M, Renaud MC, Francois H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):614-23.
54. Essner R, Morton DL. The blue-dye technique. In: Cody HS, editor. *Sentinel Lymph Node Biopsy*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 91-104.
55. Cody HS, 3rd, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999;229(5):723-6; discussion 726-8.
56. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):276-81.
57. Krag DN, Weaver DL. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29(3):274-9.
58. Barranger E, Cortez A, Uzan S, Callard P, Darai E. Value of intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):175-80.
59. Fleming ID, Cooper JS. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5 ed. Pennsylvania: Lippincott -Raven; 1997.
60. Maddox P, Sasieni P, Szarewski A, Anderson M, Hanby A. Differential expression of keratins 10, 17, and 19 in normal cervical epithelium, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1999;52(1):41-6.
61. Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 2001;357(9249):15-20.
62. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol* 1999;112(5):627-34.
63. Teng S, Dupont E, McCann C, Wang J, Bolano M, Durand K, et al. Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? *Am Surg* 2000;66(6):574-8.

64. Wood TF, Nora DT, Morton DL, Turner RR, Rangel D, Hutchinson W, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6(3):322-9; discussion 229-30.
65. Motomura K, Komoike Y, Inaji H, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S, et al. Multiple sectioning and immunohistochemical staining of sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2002;89(8):1032-4.
66. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):494-503.
67. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):107-11.
68. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
69. Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001;85(6):791-4.
70. Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(5):411-6.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Identificação do linfonodo-sentinela em pacientes com carcinoma de colo uterino invasor estágio IB1

Ricardo dos Reis^{1,2}, Eduardo Belmonte Tavares³, Beatriz Amaral⁴, Heleusa Ione Monego², Waldemar Rivoire^{1,2,3}, Márcia Binda², Valentino Magno^{1,2}, Edison Capp^{1,2,3}, Maria Isabel Edelweiss^{1,5}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Setor de Oncologia Genital Feminina, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴Clínica Radimagem, Porto Alegre

⁵Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para correspondência:

Edison Capp

Rua Dr. Barros Cassal, 411/22

CEP 90035 003 - Porto Alegre, RS

edcapp@ufrgs.br

FAX: (051) 3316 3656

RESUMO

Objetivo: determinar a viabilidade da identificação do linfonodo-sentinela em pacientes com câncer invasor de colo uterino estágio Ib1. **Material e Métodos:** 16 pacientes consecutivas com câncer de colo uterino agendadas para histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral realizaram estudo para detecção de linfonodo-sentinela. Onze pacientes injetaram 1 mCi de tecnécio 99 (^{99}Tc) em quatro pontos do estroma superficial do colo uterino ao redor do tumor, às 12, 3, 6 e 9 h (16 horas antes da cirurgia). No dia da cirurgia, as pacientes foram submetidas ao mapeamento linfático com *gamma-probe* e azul patente injetado nos mesmos pontos que o ^{99}Tc . Cinco pacientes realizaram a detecção apenas com azul patente. **Resultados:** foi detectado pelo menos um (1 a 3 por paciente) linfonodo-sentinela em cada uma das 15 pacientes (93,7 %) que realizaram a técnica combinada. Foi detectado pelo menos 1 linfonodo-sentinela em 4 pacientes (80%) com azul patente apenas. A maioria dos linfonodos-sentinela foi localizada nas regiões: obturadora (37 %), ilíaca externa (22,2 %) e inter-ilíacas (18,5 %). Seis pacientes (40 %) tiveram linfonodos-sentinela bilaterais. Dos 27 linfonodos-sentinela detectados, 11 (40,7 %) foram detectados pelo corante, 9 (33,3%) pela radioatividade e 7 (26 %) pela radioatividade e corante. O índice de detecção intra-operatória com o *gamma-probe* foi de 90,9 % (11 pacientes). Destes, 7 linfonodos foram azul e quente (31,8 %), 6 linfonodos foram apenas azuis (27,2 %) e 9 linfonodos foram apenas quentes (40,9 %). A sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo para a detecção do linfonodo-sentinela foram 100%, 85,7 % e 100 % respectivamente. **Conclusão:** A combinação do radiofármaco ^{99}Tc e azul patente é efetiva na detecção do linfonodo-sentinela em câncer de colo uterino inicial.

PALAVRAS-CHAVE: linfonodo-sentinela (LNS); câncer de colo uterino; azul patente; tecnécio

ABSTRACT

Objective: to establish the feasibility of sentinel lymph node identification in patients with stages Ib1 invasive cervical cancer. **Material and Methods:** 16 consecutive patients with cervical cancer, were scheduled for radical hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy, were submitted to sentinel lymph node detection. Eleven patients was injected 1 mCi of technetium-99 (^{99}Tc) into four points of the superficial cervical stroma around the tumor, at the 12, 3, 6 and 9 o'clock positions (sixteen hours before surgery). On the day of the surgery, the patients were submitted to gamma-probe-guided lymphatic mapping and patent blue dye was injected into the same points as the ^{99}Tc . Five patients were submitted to detection with patent blue only. **Results:** at least one sentinel lymph node (one to three per patient) was detected in each of the 15 patients (93.7%) in whom a combination of both methods was used. At least one sentinel lymph node was detected in four patients (80%) with patent blue only. Most sentinel lymph nodes were identified in the obturator (37%), external iliac (22.2%) and interiliac (18.5%) regions. Six patients (40%) had bilateral sentinel lymph nodes. Of the 27 sentinel lymph nodes detected, 11 (40.7%) were identified by the blue-dye technique, 9 (33.3%) by radiation, and 7 (26%) by radiation and by the blue-dye technique. The intraoperative detection rate was 90.9% with gamma-probe only (11 patients). Of these, 7 lymph nodes were blue-stained and hot (31.8), 6 were just blue-stained (27.2%) and 9 were just hot (40.9%). Sensitivity, specificity and the negative predictive value for sentinel lymph node detection were 100%, 85.7% and 100% respectively. **Conclusion:** the combination of ^{99}Tc and patent blue dye is effective in the detection of sentinel lymph nodes in early-stage cervical cancer.

KEYWORDS: sentinel lymph node (SLN); cervical cancer; patent blue dye; technetium

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o primeiro tumor maligno mais freqüente entre os que afetam os órgãos genitais femininos, no Brasil e países emergentes. O pico de incidência do carcinoma invasor está entre 48 e 55 anos, em contraste com o carcinoma *in situ*, que está entre 25 e 40 anos. Apenas 10 % das mulheres com carcinoma invasor têm menos de 35 anos. Estima-se que 500.000 novos casos de câncer de colo uterino ocorram a cada ano no mundo: 85 % desses em países em desenvolvimento, sendo que metade evoluem para óbito. No Brasil, a incidência situa-se em torno de 20/100.000 em áreas do sul-sudeste e 90/100.000 em algumas áreas do norte/nordeste e centro-oeste (1). Nos Estados Unidos, o câncer de colo uterino é o terceiro tumor maligno ginecológico mais comum. Em 2001, aproximadamente 13.000 mulheres tiveram o diagnóstico de carcinoma de colo uterino e aproximadamente 4.400 tiveram óbito por esta causa (2).

A prevalência de doença em linfonodos se correlaciona muito bem com o estágio da doença segundo diversos estudos. Nas pacientes com estágio I e II, a percentagem de metástases em linfonodos pélvicos varia de 0 a 16 % e 24 a 31 %, respectivamente (3). Nestes grupos, a porcentagem de pacientes com envolvimento de linfonodos para-aórticos varia de 0 a 22 % e 11 a 19 %, respectivamente (3).

Na cirurgia de Wertheim-Meigs está bem estabelecido que a maior indicação de tratamento adjuvante radioterápico pós-operatório é a presença de linfonodos retroperitoneais positivos. Porém, as complicações de uma radioterapia em um espaço retroperitoneal abordado cirurgicamente são muito maiores do que as de um espaço retroperitoneal não manipulado. Atualmente, nas pacientes com estágio Ib1

que têm indicação de cirurgia radical (Wertheim-Meigs), a presença de linfonodos retroperitoneais positivos só é conhecida após linfadenectomia pélvica total (4).

Recentemente foi introduzido o conceito de linfonodo-sentinela. O linfonodo ou os linfonodos que primeiro recebem drenagem linfática do tumor, são chamados de sentinelas, e podem ser removidos separadamente por uma cirurgia limitada e examinados para determinar se uma linfadenectomia mais extensa deveria ser realizada (5). Este conceito já é aplicado para câncer de mama (6) e melanoma (7). Em carcinomas de vulva e colo uterino, a identificação do linfonodo-sentinela pode reduzir significativamente o número de pacientes que se submetem desnecessariamente a extensa linfadenectomia na ausência de doença metastática (8).

Aproximadamente 25 % de todas as pacientes diagnosticadas com câncer de colo uterino serão candidatas a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. As complicações como lesões vascular, neural, formação de linfocistos e formação de aderências podem ocorrer, sendo que a morbidade cirúrgica situa-se em torno de 37,5 % e o índice de mortalidade em 0,6% (9). O potencial para complicações pode ser relacionado ao número e localização dos sítios linfáticos biopsiados e o número de linfonodos examinados (8). Com a possibilidade de ser abordado apenas o linfonodo ou os linfonodos que fazem a drenagem principal e inicial do tumor, é possível fazer biópsias seletivas. As complicações são menores e já no início do procedimento é possível saber se a paciente tem metástases em linfonodos. Nestes casos, o procedimento radical pré-planejado é suspenso e a paciente encaminhada para tratamento com quimioterapia e radioterapia. Esta conduta diminuiria o tempo

cirúrgico/anestésico, diminuiria a perda sangüínea, linfocistos e linfedema de membros inferiores, e todas as outras complicações possíveis da cirurgia radical. A abordagem laparoscópica também é uma via de acesso opcional aos linfonodos (10).

O câncer de colo uterino é uma doença que se enquadra como boa candidata para mapeamento linfático por várias razões. A incidência de linfonodos positivos na maioria dos grupos favoráveis, estágio Ib1, é aproximadamente de 15 %. Isto significa que mais de 80 % destas pacientes se submetem à linfadenectomia sem nenhum benefício (11). Em 20 a 50 % dos casos, os linfonodos metastáticos em neoplasia de colo uterino não estão aumentados de tamanho, sendo o diagnóstico realizado somente após exame histológico do espécime da linfadenectomia (4). A possível detecção de linfonodos-sentinela no câncer ginecológico é considerada o maior avanço cirúrgico dos últimos tempos, diminuindo significativamente a morbidade cirúrgica (12).

Os objetivos deste trabalho foram estabelecer e avaliar a técnica de identificação do linfonodo-sentinela e a sua contribuição em relação à linfadenectomia pélvica total em mulheres com câncer de colo uterino estágio Ib1.

MATERIAL E MÉTODO

Delineamento do estudo

Estudo transversal prospectivo.

População e amostra

Foram incluídas 16 pacientes com diagnóstico de carcinoma de colo uterino estágio Ib1 comprovado por exame histopatológico, que foram agendadas para histerectomia radical e linfadenectomia pélvica total (cirurgia de Wertheim-Meigs) pela equipe de Oncologia Genital do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de junho de 2003 à agosto de 2005. Após serem informadas dos objetivos, técnica e riscos do procedimento, apenas as pacientes que concordavam e assinavam o termo de consentimento informado, previamente aprovado pela comissão de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, participavam deste estudo. Todos os tipos histológicos foram incluídos. O estadiamento tumoral era realizado pelo cirurgião na avaliação pré-operatória.

Foram excluídas do estudo as pacientes que apresentaram metástases à distância, estadiamentos outros que não Ib1 e IIa e pacientes com contra-indicações ao tratamento cirúrgico.

Avaliação clínica e estadiamento tumoral

Todas as pacientes eram inicialmente avaliadas através de história e exame físico completo. O exame ginecológico era realizado em decúbito dorsal, posição de litotomia, sendo determinado o tamanho do tumor, extensão do comprometimento no colo uterino e extensão ou não para vagina. Após era realizada coleta de material para exame citopatológico, colposcopia e biópsia da lesão para estudo histológico com fins de diagnóstico definitivo. Por último, era realizado toque vaginal para avaliar corretamente a extensão do tumor e toque retal para definir o envolvimento parametrial ou não.

Para determinar a extensão da doença, além do sítio primário, eram realizados ultrassonografia e/ou tomografia abdomino-pélvica, RX de tórax, hemograma completo e avaliação da função renal.

Mapeamento linfático pré-operatório (linfocintilografia pré-operatória)

Aproximadamente 16 horas antes da cirurgia, um *milliCurie* (1 mCi = 37 MBq) de uma solução de dexam 500 com tecnécio (^{99}Tc) era injetado em quatro alíquotas de 0,5 mL no estroma superficial do colo uterino (5 mm) dividido em quatro injeções ao redor do tumor, às 12, 3, 6 e 9 h, totalizando 2 mL de solução. As injeções eram realizadas com uma agulha calibre 25 através de uma pressão leve e constante para tentar evitar o vazamento do contraste para dentro da vagina, o que poderia resultar em uma imagem linfocintilográfica alterada.

Em seguida, era realizada a linfocintilografia utilizando-se uma *gamma* câmera com colimador de alta resolução com um detector retangular de 48 fotomultiplicadores, cristal com 9,0 mm de espessura e uma variação de energia de 55-400 KeV (*GE, Model Millenium, MPR System, Anger Câmera*).

As imagens eram obtidas 30 minutos após a injeção e repetidas até a identificação do linfonodo-sentinela ou até 3 h após a injeção. Imagens radiográficas eram registradas com a paciente estática, nas posições antero-posterior e lateral direita e esquerda usando como referências estruturas ósseas como a sínfise púbica e a crista ilíaca anterior. Sempre era empregada a aquisição dinâmica das imagens em períodos de cinco minutos, sendo o contorno corporal na região pélvica sistematicamente demarcado para maior precisão na localização anatômica do LNS.

O linfonodo-sentinela era identificado como a estrutura com maior concentração focal do material radioativo na região pélvica (Figura 1). Como a meia vida do radiofármaco tecnécio 99 é de aproximadamente 6 horas, se a linfocintilografia pré-operatória era realizada mais que 18 h (três meias-vidas) antes da cirurgia, a injeção do radioisótopo era repetida na manhã do procedimento, 1 à 6 horas antes da cirurgia.

Mapeamento linfático intra-operatório

No dia da cirurgia, a paciente comparecia ao Bloco Cirúrgico do HCPA para realização da biópsia de LNS e possível cirurgia de Wertheim-Meigs. Após a indução da anestesia geral, as pacientes eram colocadas na posição de litotomia baixa e examinadas. Após, era realizada toda rotina de antissepsia e colocação de campos esterilizados. Uma incisão na pele transversa (incisão de Maillard) ou mediana era realizada, após era explorado todo o abdômen e em seguida todas as alças intestinais eram afastadas da pelve com o intuito de liberar todo o campo cirúrgico. Neste momento, um espéculo era colocado na vagina, o colo uterino era exposto e através de uma agulha calibre 25 com extensor era injetado 4 mL do corante azul patente (corante vital) dividido em 4 injeções ao redor do tumor (12, 3, 6 e 9h) na meia distância entre o orifício cervical externo e o limite da ectocérvice, a injeção era realizada dentro da mucosa e estroma cervical, a 5 mm de profundidade com uma pressão leve e constante para evitar o vazamento do corante para dentro da vagina, nos mesmos sítios onde havia sido injetado a solução de ⁹⁹Tc. Antes e durante a injeção do corante azul, incisões no peritônio pélvico eram realizadas com o intuito de expor o retroperitônio. Os espaços avasculares (fossas) paravesical e pararretal

e obturadora eram dissecados cuidadosamente para não romper os vasos linfáticos e sangüíneos. Neste momento, os linfonodos-sentinela eram identificados através do uso do *gamma probe* isolado por plástico esterilizado (linfonodos quentes) e pela identificação dos linfonodos corados de azul com o corante azul patente (linfonodos azuis). O *gamma probe* é um dispositivo de controle manual simples, equipado com um detector de cristal com capacidade de interação com a radiação *gamma*, o qual emite um sinal audível proporcional à radiação detectada. Além disso, o aparelho tem um contador de radiação que mostra numericamente a atividade registrada. A linfocintilografia pré-operatória era reavaliada na sala cirúrgica com o intuito de ajudar na localização dos linfonodos-sentinela. As regiões pélvicas e para-aórticas eram avaliadas. Foi observado o tempo de 5 a 12 minutos entre a injeção do corante e a identificação dos linfonodos azuis, pois acima deste prazo o corante azul já teria se difundido. Em seguida, os linfonodos corados e os linfonodos quentes eram retirados cirurgicamente e enviados para anatomia patológica de congelação. Os linfonodos quentes retirados eram confirmados *ex vivo* pelo *gamma probe*, se as contagens radioativas eram pelo menos 10 vezes o nível basal, eles eram considerados sentinelas. Após a remoção do LNS a cadeia pélvica e para-aórtica era re-examinada com o *gamma probe* com o objetivo de verificar a possibilidade de LNSs adicionais. Os linfonodos-sentinela são considerados como azuis, quentes ou azul/quente. A contagem radioativa e a localização dos linfonodos-sentinela era descrita. Após era realizada a linfadenectomia pélvica total. Com o resultado da análise da patologia de congelação do ou dos linfonodos-sentinela, era decidido sobre continuar ou não a histerectomia radical (decisão independente deste estudo). No caso de positividade (metástase) do linfonodo-sentinela apenas se realizava a

linfadenectomia pélvica total para fins de resultados do estudo e não se realizava a histerectomia radical. No caso do linfonodo-sentinela ser negativo a cirurgia de Wertheim-Meigs seguiria conforme indicação e protocolo do serviço.

Avaliação histopatológica

Cada LNS era fixado em formalina a 10 % e embebido em parafina, sendo submetido a um protocolo de processamento no Serviço de Patologia do HCPA. Os LNSs eram seccionados perpendicularmente em seu eixo mais longo em fatias de 2 a 4 mm ao longo de toda sua extensão e incluídos totalmente. De cada secção eram retirados dois cortes de 3 μ m para a confecção de uma lâmina a ser corada por hematoxilina-eosina e uma lâmina a ser submetida a imuno-histoquímica (IH) com pancitoqueratina (antígenos Ae1 e Ae3 – DAKO, diluição 1:100 μ L). Quando a primeira análise por IH era negativa, duas lâminas adicionais eram confeccionadas para confirmação do resultado. Todos os casos foram analisados por dois patologistas. O número médio de cortes examinados por LNS foi de 29.

Aspectos éticos

Este projeto está de acordo ética e metodologicamente com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e foi submetido ao Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os pacientes concordaram formalmente em participar do estudo mediante a assinatura de termo de consentimento informado, tendo sido esclarecido o caráter experimental da pesquisa, bem como os riscos e potenciais benefícios do estudo. Esta pesquisa foi financiada pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa do HCPA.

Análise estatística

Todos os dados foram analisados com a ajuda dos programas PEPI 3.0 e SPSS 8.0. Foram calculados: valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, sensibilidade e especificidade e respectivos intervalos de confiança de 95 %. Para avaliar se conização prévia influenciou o índice de detecção do linfonodo-sentinela foi utilizado o teste exato de Fischer. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

A média de idade foi de 40, 25 anos (25 - 63 anos). O tempo médio de evolução dos sintomas e sinais até o diagnóstico foi de 5 meses, variando de 1 a 24 meses. Sete pacientes referiram dispareunia, 6 pacientes relataram episódios de sangramento vaginal irregular, 4 pacientes se queixaram de sangramento pós-coital, 3 pacientes referiram dor no baixo ventre, 2 pacientes referiram secreção vaginal fétida. Quatro pacientes eram assintomáticas (25 %) e 2 pacientes procuraram o serviço por citopatológico de colo uterino alterado. Nenhuma das pacientes estudadas teve diagnosticada a presença de metástases em órgãos distantes através de exames complementares.

Com relação aos métodos diagnósticos, o citopatológico de colo uterino evidenciou NIC II/III em 5 pacientes, carcinoma invasor em 5 pacientes, atipias em células glandulares (AGC) em 4 pacientes, atipias em células escamosas (ASC) em um paciente e uma paciente não teve resultado de exame citopatológico. O diagnóstico histológico foi definido por biópsia ambulatorial em 8 pacientes e as

demais tiveram que realizar uma conização a frio de colo uterino pois a biópsia não revelava tumor macro-invasor. Das 8 pacientes que realizaram a conização, todas tiveram diagnóstico de tumor invasor, sendo 5 com margens comprometidas e 3 com margens livres (tabela 1).

Em 11 pacientes, o tumor localizava-se centralmente no colo uterino. Nas demais, 2 no lábio posterior, 2 no lábio anterior e 1 caso em ambos. Quanto ao diâmetro houve uma variação de 9 mm a 4 cm com uma média de 2,7 cm de diâmetro. Quanto ao diagnóstico histológico, 9 pacientes apresentavam carcinoma epidermóide (56,25 %), 6 com adenocarcinoma de colo uterino (37,5 %) e uma paciente com carcinoma adenoescamoso (6,25 %). Quanto ao estadiamento tumoral, todas as pacientes tinham tumores Ib1. Nenhuma lesão invadia órgãos adjacentes como vagina, reto ou bexiga.

Após o procedimento de biópsia do linfonodo-sentinela, 13 pacientes realizaram a cirurgia de histerectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral (Wertheim-Meigs) por apresentarem linfonodo-sentinela negativo para metástases. Duas pacientes realizaram linfadenectomia pélvica e amostragem de linfonodos para-aórticos e uma paciente realizou apenas linfadenectomia pélvica. Estas três pacientes não realizaram a histerectomia radical por apresentarem linfonodo-sentinela positivo para metástases. A média de linfonodos pélvicos retirados na linfadenectomia foi de 19 linfonodos por paciente, tendo uma variação de 6 a 37. Em nenhum caso houve linfonodos grosseiramente aumentados. O tempo de hospitalização variou de 7 a 15 dias com uma média de 10,25 dias. As complicações que mais ocorreram no grupo que realizou a cirurgia de Wertheim-Meigs foram:

sangramento trans-operatório (4), retenção urinária (3), infecção do trato urinário (2), sangramento pós-operatório (2), lesão do trato urinário (2) e infecção pélvica (1). Uma paciente apresentou linfocele no primeiro mês de seguimento.

Linfocintilografia pré-operatória

A linfocintilografia pré-operatória foi realizada em 12 pacientes. Em 11 (91,6 %) o exame mostrou pelo menos um linfonodo até duas horas após a injeção de ^{99}Tc (figura 1). O(s) linfonodo(s) sentinela(s) foi (foram) usualmente bem demonstrados após 1 hora da injeção. Linfonodos-sentinela bilaterais foram detectados em 4/11 (36,3 %); em 3/11 (27,2 %) pacientes, dois linfonodos-sentinela foram detectados no mesmo lado. Nenhum linfonodo foi demonstrado na região para-aórtica. A média de linfonodos-sentinela detectados foi de 1,58 (1 - 4) por paciente, 7 pacientes tiveram 1 linfonodo-sentinela (63,7 %), 1 paciente teve 2 (9 %), 2 pacientes tiveram 3 (18,3 %) e 1 paciente teve 4 (9 %). Dos 19 linfonodos-sentinela detectados, 12 estavam na região pélvica esquerda (63 %) e 7 na direita (37 %). Todos linfonodos-sentinela pélvicos foram identificados como ilíacos com relação à localização na pelve.

Deteção intra-operatória do linfonodo-sentinela

Em um paciente (6,25 %), o procedimento de deteção intra-operatória não foi possível. Nesta paciente a linfocintilografia pré-operatória identificou um linfonodo na cadeia pélvica esquerda. O índice total de deteção intra-operatória observado foi de 93,75 %. As restantes 15 pacientes tiveram um ou mais linfonodos-sentinela quentes ou azuis detectados. Seis pacientes (40 %) tiveram linfonodos-sentinela bilaterais. O total de linfonodos-sentinela identificados foi de 27, com uma variação de 1 a 3

linfonodos por paciente (média = 1,8 LNS/paciente). Os linfonodos-sentinela azuis foram identificados na pelve com uma média de 13,6 minutos (5 a 18 minutos) após a injeção do azul patente. A sensibilidade do linfonodo-sentinela indicar o *status* da cadeia linfonodal foi 100 % (IC = 5,5 % - 100 %), a especificidade foi (85,7 % (IC = 56,2 % - 97,5 %), o valor preditivo positivo foi 33,3 % (IC = 1,8 % - 87,5 %), e o valor preditivo negativo foi 100 % (IC = 69,9 % - 100 %).

Oito pacientes haviam realizado conização de colo uterino antes do mapeamento linfático e exploração cirúrgica. Este procedimento não afetou a probabilidade do linfonodo-sentinela ser identificado ($P = 0,5$) ou afetou se o linfonodo-sentinela seria azul ou quente ($P = 0,23$). As localizações mais freqüentes foram: 6 na fossa obturadora esquerda, 5 na íliaca externa esquerda, 4 na fossa obturadora direita, 4 inter-íliaco esquerdo, 3 na íliaca interna esquerda, 2 na íliaca interna direita (tabela 2).

Onze pacientes realizaram a técnica completa (injeção de ^{99}Tc com linfocintilografia pré-operatória, detecção intra-operatória por *gamma probe* e azul patente). Foram identificados 22 linfonodos-sentinela (tabela 3), com um índice de detecção intra-operatória de 100 % e com o *gamma-probe* de 90,9 %. Destes, 7 (31,8 %) linfonodos foram azul e quente, 6 (27,2 %) linfonodos foram apenas azuis e 9 (40,9 %) linfonodos foram apenas quentes. Cinco pacientes realizaram apenas a detecção intra-operatória com azul patente por falta do *gamma-probe*, identificando 5 linfonodos-sentinela, nos quais o índice de detecção foi de **80** %. Dos 27 linfonodos-sentinela detectados, 11 (40,7 %) foram azuis, 9 (33,3%) quentes e 7 (26 %) azuis e quentes. A detecção intra-operatória com *gamma probe* somente foi

possível em 10 pacientes (90,9 %), nas quais as medidas de radiação eram no mínimo 10 vezes o nível basal (média de 1000 - 1500 contagens/min). Houve concordância entre a linfocintilografia pré-operatória estática e a intra-operatória em 8 pacientes (66,6 %), enquanto 2 pacientes tiveram concordância parcial (16,6 %) e 2 pacientes (16,6 %) não tiveram concordância. Em 2 casos os únicos linfonodos com metástases foram os sentinelas e o restante da cadeia foi negativo. O único caso em que houve falha na detecção do linfonodo-sentinelas foi um caso em que a linfocintilografia detectou um linfonodo pélvico sem detecção intra-operatória. Não houve nenhum resultado falso-negativo. O total de linfonodos pélvicos retirados foi 296.

Avaliação anátomo-patológica

Doze pacientes (80 %), totalizando 23 linfonodos-sentinelas, tiveram exame de anátomo-patológico de congelação e posterior HE negativo para metástases, sendo que 4 destas pacientes realizaram apenas a detecção intra-operatória com azul patente (tabela 4). Três pacientes (20 %), totalizando 4 linfonodos-sentinelas (técnica completa), tiveram exame anátomo-patológico de congelação e posterior HE positivo para metástases. Dentre estas três pacientes, 2 apresentaram apenas os linfonodos-sentinelas positivos para metástases, enquanto que o restante da cadeia linfonodal foi negativa. Apenas uma paciente apenas apresentou 1 linfonodo-sentinelas positivo e três linfonodos não-sentinelas positivos. A histologia das pacientes com linfonodos positivos para metástases foi adenocarcinoma (1 caso) e epidermóide (2 casos). Dentre os 4 linfonodos-sentinelas positivos, 1 foi azul, 1 quente e 2 azuis e quentes. Não houve variação quanto ao local do linfonodo-sentinelas metastático em relação à

histologia. Duas pacientes com linfonodos-sentinela metastáticos realizaram amostragem de linfonodos para-aórticos, retirando 3 linfonodos por paciente, tendo sido o exame anátomo-patológico HE negativo para metástases. Todos os linfonodos-sentinela negativos para metástases no exame HE foram avaliados por exame de imuno-histoquímica e não foram identificadas micrometástases, grupamentos de células (*clusters*) ou células isoladas dentro dos vasos.

A complicação relacionada com a injeção da solução de dextram 500 e ^{99}Tc foi dor leve em apenas 4 pacientes. Na injeção intra-operatória de azul patente, 7 pacientes apresentaram queda leve na saturação de oxigênio (em torno de 85-90 %), que foi recuperada em 5 a 10 minutos. Na verdade, nada mais foi que a leitura óptica do aparelho que detecta tonalidade azulada do sangue, devido à fuga do corante para o interior dos vasos. Uma paciente apresentou reação alérgica importante (urticária generalizada) que resolveu em 24 horas com uso de corticóide e anti-histamínico. Todas as pacientes no final da cirurgia apresentaram urina com tonalidade azul.

DISCUSSÃO

O índice de linfonodos-sentinela apenas quentes (40,9 %) foi superior ao índice encontrado por Levenback (24 %). O índice de detecção intra-operatória varia de 60 a 92 % na maioria dos estudos (10, 13-20), enquanto que o índice de detecção encontrado neste estudo foi de 90,9 % com a técnica combinada (ver tabela 5).

Niikura e cols. avaliaram 20 pacientes para detecção do linfonodo-sentinela em câncer de colo uterino e identificaram uma média de 2,3 linfonodos/paciente com

um índice de detecção de 90 % (13). Esta diferença pode ser explicada devido a injeção do radioisótopo ter sido realizada com a paciente acordada e o corante azul com a paciente sob anestesia geral. Sob anestesia, maior manipulação do colo uterino foi possível, além de poder usar um espéculo de maior calibre, resultando talvez com isso, numa melhor e mais adequada injeção nos sítios indicados. Os volumes das duas injeções foram diferentes, 2 mL do radioisótopo comparado com 4 mL de azul patente.

Neste estudo, linfonodos-sentinela foram detectados somente na região pélvica e não na região para-aórtica. Em alguns estudos prévios, linfonodos para-aórticos foram detectados como sentinelas, entretanto não havia metástases em linfonodos para-aórticos sem envolvimento também dos linfonodos pélvicos (11, 17). Lantzsch e colegas também identificaram linfonodos-sentinela unicamente na região pélvica (21). Este fato pode ocorrer devido ao tamanho da partícula associada ao tecnécio na injeção: partículas menores poderiam fluir mais facilmente para os linfonodos que recebem a drenagem secundariamente e ficariam menos tempo retidos nos linfonodos pélvicos. A localização do linfonodo-sentinela é variável conforme o padrão de drenagem linfática, mas a grande maioria está localizada, como também foi neste estudo, em três principais sítios: íliaca externa, fossa obturadora e na bifurcação ou íliaca comum.

Foi encontrado um alto índice de detecção bilateral: seis pacientes (40 %) tiveram linfonodos-sentinela bilaterais. A alta porcentagem de bilateralidade poderia ser explicada pelo colo uterino ser um órgão da linha média. Contudo, a drenagem

linfática pode seguir para um ou ambos os lados da cadeia linfática (10, 11, 13, 18, 20).

Em nenhum caso o linfonodo-sentinela foi negativo para metástases e algum linfonodo foi positivo no restante da cadeia ganglionar (valor preditivo negativo, VPN 100 %). Este dado difere de alguns estudos, os quais evidenciam índices de falso-negativo de 5 a 10 % (11). Os linfonodos parametriaux mediais são muito difíceis de detectar na linfocintilografia, pois estão muito próximos do colo uterino, o qual retém grande quantidade de radioatividade após a injeção do radioisótopo. Estes linfonodos são difíceis de detectar com o corante azul pela mesma razão. O canal linfático aferente é curto e não é visível no início da dissecação. Finalmente, estes linfonodos podem ser muito pequenos para poder distinguí-los dos tecidos adjacentes.

A curva de aprendizado deste estudo foi breve. Os ginecologistas oncológicos que participaram do estudo tinham alguma experiência com linfocintilografia e corante azul em pacientes com câncer vulvar e haviam acompanhado o protocolo de identificação do linfonodo-sentinela em pacientes com câncer de colo uterino no serviço de Oncologia Genital do *MD Anderson Cancer Center*. Os especialistas em Medicina Nuclear tinham experiência com linfonodo-sentinela de mama, melanoma, vulva e canal anal. As injeções do radioisótopo e do corante azul patente foram realizadas unicamente por dois ginecologistas oncológicos treinados. Diferente do estudo de Metcalf e cols. (22), a identificação de todos linfonodos positivos para metástases obtida neste estudo, sugere que o conceito de linfonodo-sentinela é

aplicável para pacientes com câncer de colo uterino como para outros tumores sólidos já testados.

É interessante avaliar o verdadeiro impacto da linfocintilografia pré-operatória no mapeamento do linfonodo-sentinela em câncer de colo uterino. A linfocintilografia pré-operatória teve pouco ou nenhum impacto na decisão clínica e parece não haver necessidade de ser incorporada na rotina do mapeamento linfático. Neste estudo houve apenas 66 % de concordância entre a linfocintilografia estática (pré-operatória) e a dinâmica (*gamma-probe*). Além disso, o *gamma probe* faz a varredura de toda a cadeia pélvica no momento do ato operatório, não necessitando do filme da linfocintilografia. Novas tecnologias de imagem, como a tomografia com emissão de positrons (PET), poderiam ser combinadas com mapeamento linfático para ajudar a identificar pacientes com doença metastática inicial. Novas tecnologias moleculares também poderiam ser combinadas com mapeamento linfático para identificar marcadores biológicos de doença metastática.

CONCLUSÕES

A pesquisa do linfonodo-sentinela é uma técnica passível de ser aplicada em pacientes com carcinoma de colo uterino estágio Ib1. Foi possível padronizar a mesma podendo ser utilizada em estudos futuros e, talvez, na rotina de manejo desta patologia. A pesquisa de linfonodo-sentinela resulta em mapeamento, identificação e remoção para exame anátomo-patológico de linfonodos pélvicos neste grupo de pacientes com câncer de colo uterino. A pesquisa do linfonodo-sentinela permite a identificação de metástases pélvicas que normalmente só seriam

detectadas após a cirurgia, fazendo com que estas pacientes não realizem a cirurgia radical e sim sejam encaminhadas para tratamento com radioterapia e quimioterapia. A pesquisa do linfonodo-sentinela permite a identificação de metástases pélvicas que talvez não seriam detectadas pela técnica habitual de dissecação linfonodal. A pesquisa de linfonodo-sentinela foi positiva para metástase pélvica em 18,75% das pacientes do trabalho e que, portanto não necessitariam se submeter à linfadenectomia pélvica e sim o encaminhamento para tratamento com radioterapia e quimioterapia, evitando assim a soma da morbidade do procedimento cirúrgico com a da radioterapia, principalmente em relação ao ureter. As pacientes com linfonodo-sentinela negativo, ou seja, 81,25% dos casos de câncer de colo uterino Ib1 foram submetidas a tratamento cirúrgico radical padronizado (Wertheim-Meigs).

RERERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivoire WA, Appel M, Monego H, Capp E, dos Reis R. Câncer de colo uterino. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, editors. Rotinas em Ginecologia. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 273-280.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51(1):15-36.
3. Hatch KD. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 243-83.
4. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer 1999;85(7):1547-54.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456-66.

6. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
8. Ramirez PT, Levenback C. Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2001;13(5):403-7.
9. Abrao FS, Breitbarg RC, Oliveira AT, Vasconcelos FA. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(1):29-33.
10. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):84-7.
11. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):688-93.
12. Atallah D, Rouzier R, Camatte S, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, et al. [Sentinel lymph nodes in gynecologic cancers]. *Bull Cancer* 2002;89(7-8):681-8.
13. Niikura H, Okamura C, Takano T, Okamura K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004;94:528-32.
14. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):588-95.
15. van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):89-92.
16. 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(2):238-43.
17. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):254-7.
18. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):305-10.

19. Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Perez-Benavente MA, Aguilar I, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):187-93.
20. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):494-503.
21. Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001;85(6):791-4.
22. Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(5):411-6.
23. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):411-5.
24. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):135-8.
25. van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):182-6.

Figura 1

Linfocintilografia pré-operatória

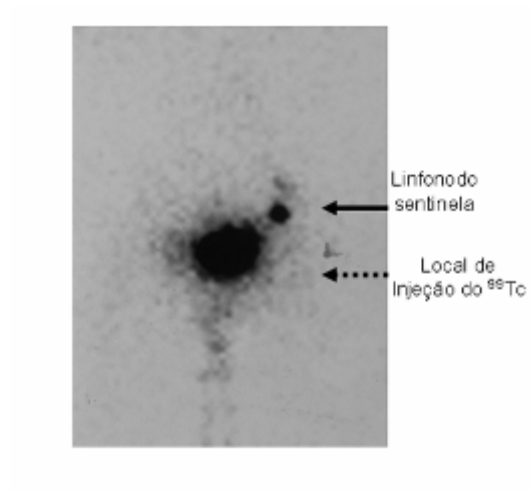


Tabela 1

Característica	Número de pacientes (n = 16)	Porcentagem
Diagnóstico pré-operatório		
Biópsia	8	50 %
Conização	8	50 %
Histologia		
Epidermóide	9	56,2 %
Adenocarcinoma	6	37,5 %
Adenoescamoso	1	6,3 %
Citologia		
ASC	1	6,3 %
AGC	4	25 %
NIC alto grau	5	31,2 %
Ca invasor	5	31,2 %
Não realizado	1	6,3 %
Tamanho do tumor		
< 2 cm	7	43,75 %
2 – 4 cm	9	56,25 %
Grau		
I	4	25 %
II	7	43,7 %
III	1	6,2 %
Não disponível	4	25 %
Cirurgia		
Wertheim-Meigs	13	81,25 %
Linfadenectomia pélvica	3	18,75 %

Tabela 2

Localização dos linfonodos-sentinela de 16 pacientes com estudo de linfonodo-sentinela

Local	Azul	Quente	Azul + Quente	Total
Obturador esquerdo	1	3	2	6
Íliaca externa esquerda	4	1	-	5
Obturador direito	1	1	2	4
Inter-Íliaco esquerdo	2	1	1	4
Íliaca interna esquerda	-	2	1	3
Íliaca interna direita	-	1	1	2
Íliaca comum direita	1	-	-	1
Íliaca externa direita	1	-	-	1
Inter-ilíaco direito	1	-	-	1
Paramétrico	-	-	-	0
Para-aórtico	-	-	-	0
Total				27

Tabela 3

	Quente	Não-quente	Total
Azul	7	6	13
Não-azul	9	0	9
Total	16	6	22

Azul = técnica de injeção de azul patente

Não-azul = técnica de injeção de radioisótopo

Tabela 4

	Positivo para metástase	Negativo para metástase	Total
LNS positivos	4	0	4
LNS negativos	0	23	23
Total	4	23	27

Tabela 5

Referência	n	Técnica	Rad/Cor	ID	Bil	LPA	Se	Es	VPN
(13)	20	Aberta	Te/Pa	90	75	0	100	100	100
(14)	56	Aberta	Te	92,8	41	0	82,3	-	92,1
(11)	39	Aberta	Te/Iso	100	71,7	9	87,5	100	97
(20)	70	Lapar	Te/Iso	93	72	-	93	-	100
(19)	12	Lapar	Te/Isso	100	-	-	-	-	100
(23)	35	Lapar	Patente	85,5	-	-	100	100	100
(10)	12	Lapar	Tecnécio	91,7	83,3	8,5	66	100	90
(17)	46	Abe/Lap	Te/Pa	90	-	23	83,3	-	97,1
(16)	20	Aberta	Isossulfan	60	25	-	100	100	100
(24)	10	Aberta	Te/Pa	80	40	-	100	100	100
(18)	70	Lapar	Te/Isso	87	60	-	100	100	100
(25)	25	Aberta	Tecnécio	84	24	12	100	100	100
Este estudo (2005)	16	Aberta	Te/Pa	93,7	40	-	100	85,7	100

(Rad/Cor = radioisótopo/corante, ID = Índice de detecção, Bil = Bilateralidade, LPA = linfonodos para-aórticos, Se = sensibilidade, Es = especificidade, VPN = valor preditivo negativo)

LEGENDAS

Tabela 1

Características do tumor e tratamento de 16 pacientes com estudo de linfonodo-sentinela

Tabela 2

Localização dos linfonodos-sentinela de 16 pacientes com estudo de linfonodo-sentinela

Tabela 3

Métodos de identificação dos linfonodos-sentinela

Tabela 4

Avaliação anátomo-patológica dos linfonodos com HE

Tabela 5

Resumo da literatura publicada e os resultados deste estudo

ARTIGO EM INGLÊS

Sentinel lymph node identification in patients with stage IB1 invasive cervical carcinoma

Ricardo dos Reis^{1,2}, Eduardo Belmonte Tavares³, Beatriz Amaral⁴, Heleusa Ione Monego², Waldemar Rivoire^{12,3}, Márcia Binda², Valentino Magno^{1,2}, Edison Capp^{1,2,3}, Maria Isabel Edelweiss^{1,5}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

²Setor de Oncologia Genital Feminina, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

³Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

⁴Clínica Radimagem, Porto Alegre

⁵Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondence to:

Edison Capp

Rua Dr. Barros Cassal, 411/22

CEP 90035 003 - Porto Alegre, RS, Brasil

edcapp@ufrgs.br

Fax: +55 51 3316 3656

ABSTRACT

Objective: to establish the feasibility of sentinel lymph node identification in patients with stages Ib1 invasive cervical cancer. **Material and Methods:** 16 consecutive patients with cervical cancer, were scheduled for radical hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy, were submitted to sentinel lymph node detection. Eleven patients was injected 1 mCi of technetium-99 (^{99}Tc) into four points of the superficial cervical stroma around the tumor, at the 12, 3, 6 and 9 o'clock positions (sixteen hours before surgery). On the day of the surgery, the patients were submitted to gamma-probe-guided lymphatic mapping and patent blue dye was injected into the same points as the ^{99}Tc . Five patients were submitted to detection with patent blue only. **Results:** at least one sentinel lymph node (one to three per patient) was detected in each of the 15 patients (93.7%) in whom a combination of both methods was used. At least one sentinel lymph node was detected in four patients (80%) with patent blue only. Most sentinel lymph nodes were identified in the obturator (37%), external iliac (22.2%) and interiliac (18.5%) regions. Six patients (40%) had bilateral sentinel lymph nodes. Of the 27 sentinel lymph nodes detected, 11 (40.7%) were identified by the blue-dye technique, 9 (33.3%) by radiation, and 7 (26%) by radiation and by the blue-dye technique. The intraoperative detection rate was 90.9% with gamma-probe only (11 patients). Of these, 7 lymph nodes were blue-stained and hot (31.8), 6 were just blue-stained (27.2%) and 9 were just hot (40.9%). Sensitivity, specificity and the negative predictive value for sentinel lymph node detection were 100%, 85.7% and 100% respectively. **Conclusion:** the combination of ^{99}Tc and patent blue dye is effective in the detection of sentinel lymph nodes in early-stage cervical cancer.

KEYWORDS: sentinel lymph node (SLN); cervical cancer; patent blue dye; technetium

INTRODUCTION

Cervical cancer is the first most frequent malignant tumor that affects the female genital tract, in Brazil and in developing countries. The peak incidence of this invasive carcinoma occurs between the ages of 48 and 55 years, in contrast to the *in situ* carcinoma, which occurs between the ages of 25 and 40 years. Only 10 % of women with invasive carcinoma are under 35 years old. It is estimated that 500,000 new cases of cervical cancer are reported around the world every year, 85 % in developing countries, with half of them resulting in death. In Brazil, the incidence ranges from approximately 20/100,000 in the South and Southeast regions to 90/100,000 in some areas of the North/Northeast and Central west regions (1). In the United States, cervical cancer is the third most frequent gynecological malignancy. In 2001, nearly 13,000 women were diagnosed with cervical carcinoma and approximately 4,400 died of it (2).

According to several studies, the prevalence of lymph node carcinoma is closely correlated with the stage of the disease. The rate of metastasis in pelvic lymph nodes in patients with stage I and II disease varies from 0 to 16 % and from 24 to 31 %, respectively (3). In these groups, the percentage of patients with para-aortic lymph node involvement varies from 0 to 22 % and from 11 to 19 %, respectively (3).

It is well established that in the Wertheim-Meigs procedure the major indication for postoperative adjuvant radiation therapy is the presence of positive retroperitoneal lymph nodes. However, complications of radiation therapy in a surgically managed retroperitoneal space are much more severe than those in a non-surgically treated retroperitoneal space. Currently, the presence of positive

retroperitoneal lymph nodes in stage Ib1 patients with indication for radical (Wertheim-Meigs) hysterectomy will only be known after total pelvic lymphadenectomy (4).

The concept of sentinel lymph node has been introduced only recently. Lymph nodes that first receive lymphatic drainage from the tumor are called sentinel lymph nodes, and they can be removed separately through limited surgery and then examined in order to determine whether a more extensive lymphadenectomy should be performed (5). This concept is already being applied to breast cancer (6) and melanoma (7). In vulvar and cervical carcinomas, sentinel lymph node identification can significantly reduce the number of patients unnecessarily submitted to extensive lymphadenectomy in the absence of metastatic disease (8). Approximately 25 % of all patients diagnosed with cervical cancer are candidates for radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy. Complications such as vascular or neural injuries, formation of lymphocysts and adhesions may occur, with an approximately 37.5 % surgical morbidity and a 0.6 % mortality rate (9). Potential complications may be related to the number and location of the biopsied lymphatic sites and to the number of lymph nodes examined (8). Selective biopsies can be performed, given the possibility to treat only the lymph node or nodes responsible for the main and early drainage of the tumor. Complications are negligible and metastatic lymph nodes can be detected right at the beginning of the procedure. In such cases, the planned radical procedure is canceled and the patient is referred for chemotherapy and radiation therapy. This practice would reduce the time of surgery/anesthesia, blood loss, lymphocysts and lower extremity lymphedema, as well as all other potential

complications of a radical surgery. Laparoscopy is also an optional access route to lymph nodes (10).

For several reasons, cervical cancer is a good candidate for lymphatic mapping. The incidence of positive lymph nodes in most of the susceptible groups (with stage Ib1 disease) is approximately 15 %. This means that more than 80 % of these patients are submitted to lymphadenectomy without any benefit (11). In 20 to 50 % of the cases, metastatic lymph nodes in cervical cancer are not enlarged, and the diagnosis is made only after histological analysis of the lymphadenectomy specimen (4). The possible detection of sentinel lymph nodes in gynecological cancer has been the most important surgical improvement in recent years, since it has significantly reduced surgical morbidity (12).

The objective of this study is to develop and assess sentinel lymph node identification and its contribution in comparison with total pelvic lymphadenectomy in women with stage Ib1 cervical cancer.

MATERIALS AND METHODS

Study design

Prospective cross-sectional study.

Patients and samples

The study was conducted with sixteen patients diagnosed with stage Ib1 cervical cancer, confirmed by histological analysis, who were scheduled for radical hysterectomy and total pelvic lymphadenectomy (Wertheim-Meigs procedure) by the team of Genitourinary Oncology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) between June 2003 and August 2005. After having been informed about the purpose of the study and about the technique and risks of the procedure, only those patients who agreed with and signed the informed consent form previously approved by the Ethics Committee of the Graduate Research Group of HCPA, took part in the study. All histological types were included. Tumor staging was done by the surgeon during the preoperative assessment.

Patients with distant metastasis, those with disease stages other than Ib1 or IIa and patients in whom surgical treatment was contraindicated were excluded from the study.

Clinical assessment and tumor staging

Initially, all patients had their full medical history recorded and went through a complete physical examination. The gynecological examination was performed in the supine position, in lithotomy position, to determine tumor size, extent of cervical involvement, and spread or not of the tumor to the vagina. After that, and in order to establish a definitive diagnosis, the patients were submitted to the following procedures: collection of material for cytopathological analysis, colposcopy, and biopsy of the lesion for histological analysis. Finally, a pelvic (vaginal) examination, to assess the precise extent of the tumor, and a digital rectal examination, to establish parametrial involvement or not, were performed.

To determine whether the disease had extended beyond the primary site, the patients were also submitted to abdominopelvic ultrasonography and/or CT-scan, chest X-ray, complete blood count and renal function test.

Preoperative lymphatic mapping (preoperative lymphoscintigraphy)

Approximately 16 hours before surgery, one *milliCurie* (1 mCi = 37 MBq) of dextran 500 solution containing technetium (^{99}Tc), was injected in four 0.5-mL aliquots into the superficial cervical stroma (5 mm), divided into four injections around the tumor, at the 12, 3, 6 and 9 o'clock positions, totaling 2 mL of solution. The injections were made with a 25-gauge needle by applying light and constant pressure to prevent the contrast fluid from leaking into the vagina, which could result in an abnormal lymphoscintigraphic image.

Then, a lymphoscintigraphy was done using a gamma camera with a high-resolution collimator, a 48-photomultiplier rectangular detector, a 9.0-mm crystal and a 55-to-400 KeV energy band (*GE, Model Millennium, MPR System, Anger Camera*).

The images were taken 30 minutes after the injections and repeated until the sentinel lymph node could be detected or up to three hours after injection. The X-ray images were taken with the patient in a fixed position, in the anteroposterior and right and left lateral positions, using bone structures such as the pubic symphysis and the anterior iliac crest as reference. Dynamic image acquisition at five-minute intervals was used, and the body contour in the pelvic region was systematically marked off for a more precise anatomic identification of the SLN.

The sentinel lymph node was identified as the structure with highest focal concentration of radioactive material in the pelvic region (Figure 1). Since the half-life of ^{99}Tc is approximately six hours, if preoperative lymphoscintigraphy had been performed more than 18 hours (three half-lives) before surgery, the radioisotope injection was repeated in the morning of the procedure, one to six hours before surgery.

Intraoperative lymphatic mapping

On the day of the surgery, the patients went to the surgical unit of HCPA for sentinel lymph node biopsy and possible Wertheim-Meigs hysterectomy. After general anesthetic induction, the patients were placed in the low lithotomy position and examined. Then, after routine antisepsis and preparation of sterile surgical fields, a cross-sectional (Maillard incision) or a median incision was made in the skin, the abdomen was thoroughly explored, and all intestinal loops were displaced from the pelvis to keep the entire surgical field clear and free of contamination. At that moment, a speculum was introduced into the vagina, the cervix was exposed, and 4 mL of patent blue dye (vital dye) divided into four injections around the tumor (at 12, 3, 6 and 9 o'clock positions) was injected with a long 25-gauge needle, at half-distance between the external cervical opening and the border of the ectocervix. The injection was applied 5 mm deep into the cervical mucosa and stroma with a light and constant pressure to prevent the dye from leaking into the vagina, into the same sites where the ^{99}Tc solution had been injected. Incisions were made in the pelvic peritoneum before and during blue-dye injection to expose the retroperitoneum. The

avascular paravesical, pararectal and obturator spaces (fossae) were carefully dissected in order not to rupture the lymphatics and blood vessels. Then, the sentinel lymph nodes were identified by the gamma probe insulated with sterile plastic (hot lymph nodes) and by lymph nodes stained with patent blue dye (blue-stained lymph nodes). The gamma probe is a simple manual control device with a crystal detector capable of interacting with gamma radiation, which emits an audible sound equivalent to the radiation detected. The device also has a radiation counter that numerically displays any activity detected. The preoperative lymphoscintigraphy was assessed once more in the operating room to help locate the sentinel lymph nodes. The pelvic and para-aortic regions were assessed. A waiting period of 5 to 12 minutes was allowed between the dye injection and the identification of the blue-stained lymph nodes, since beyond this time period, the blue dye would have already spread. Then, the blue-stained and the hot lymph nodes were surgically removed and sent for frozen section analysis. The removed hot lymph nodes were confirmed *ex vivo* using the gamma probe and if the radioactive counting was at least 10 times the level observed at baseline, they were regarded as sentinel lymph nodes. After sentinel lymph node excision, the pelvic and para-aortic regions were re-examined using the gamma probe in order to check for additional sentinel lymph nodes. Sentinel lymph nodes are categorized as blue-stained, hot, or blue-stained/hot. The radioactive counting and the location of the sentinel lymph nodes were described. Afterwards, a total pelvic lymphadenectomy was performed. Depending on the results of the frozen section analysis, a decision was made about whether or not radical hysterectomy should be performed (a decision made regardless of this study). In the case of a positive result (i.e., sentinel lymph node metastasis), only total pelvic

lymphadenectomy was performed for the sake of study results (no radical hysterectomy). If the result was negative, Wertheim-Meigs hysterectomy was carried out as indicated and according to the established protocol.

Histopathological analysis

Each sentinel lymph node was fixed with 10 % formalin and embedded in paraffin, then submitted to a processing protocol at the Division of Pathology of HCPA. The sentinel lymph nodes were cut perpendicularly to their longest axis into 2 to 4 mm thick sections along their entire length and then fully included. From each section, two 3- μ m sections were taken for preparation of a slide to be stained with hematoxylin-eosin and of another slide for pancytokeratin immunohistochemistry (Ae1 and Ae3 antigens – DAKO, 1:100 μ l dilution). If the first immunohistochemical analysis yielded negative results, another two slides were prepared to confirm the result. All cases were analyzed by two pathologists. The average number of sections examined per sentinel lymph node was 29.

Ethical aspects

This study was approved by the Ethics Committee of Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. All patients formally agreed to take part in the study by signing an informed consent form; the experimental nature of the research, as well the risks and potential benefits of the study were fully explained. This research received financial support from the Research Incentive Fund of HCPA.

Statistical analysis

All data were analyzed using the PEPI 3.0 and SPSS 8.0 software programs. The following values were calculated: positive predictive value, negative predictive value, sensitivity and specificity and the respective 95% confidence intervals. To evaluate if cervical conization before lymphatic mapping and surgical extirpation has influenced the detection rate of sentinel lymph node the Fischer exact test was used. Data were considered to be significant at $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age was 40.25 years (25 - 63 years). The mean time between presentation of symptoms and signs and diagnosis was five months (1 - 24 months). Seven patients reported dyspareunia, 6 patients described episodes of irregular vaginal bleeding, four patients complained of postcoital bleeding, three patients suffered from lower abdominal pain, and 2 patients reported a foul-smelling vaginal discharge. Four patients were asymptomatic (25 %) and 2 patients had been referred because of the cytopathological findings on cervical examination. No patient was diagnosed with distant metastasis by additional exams.

With regard to the diagnostic methods, the cytopathological analysis revealed cervical intraepithelial neoplasia grades II/III (CIN II/III) in 5 patients, invasive carcinoma in 5 patients, atypical glandular cells (AGC) in 4 patients, atypical squamous cells (ASC) in 1 patient and one patient did not have cytopathological analysis. The histological diagnosis was made through a biopsy performed at the outpatient clinic in 8 patients; the remaining patients were submitted to cold-knife

cone biopsy since the biopsy did not reveal any macroinvasive tumor. Of the 8 patients submitted to cone biopsy, all had a diagnosis of invasive tumor, 5 of them with compromised margins and 3 with free margins (Table 1).

The tumor was centrally located within the cervix in 11 patients; in the posterior lip in 2 patients; in the anterior lip in another 2 patients; and in both lips in 1 patient. The tumor size ranged from 9 mm to 4 cm (mean of 2.7 cm). The histological diagnosis revealed epidermoid carcinoma in nine patients (56.25 %), cervical adenocarcinoma in six (37.5 %), and adenosquamous carcinoma in one patient (6.25 %). All patients had stage Ib1 tumors. None of the lesions had spread to adjacent organs such as the vagina, rectum, or bladder.

After a negative sentinel lymph node biopsy, 13 patients were submitted to radical hysterectomy with bilateral pelvic lymphadenectomy (Wertheim-Meigs procedure). Two patients were submitted to pelvic lymphadenectomy and para-aortic lymph node sampling, and 1 patient underwent only pelvic lymphadenectomy. These 3 patients were not submitted to radical hysterectomy because of their positive sentinel lymph node biopsy. The average number of pelvic lymph nodes removed by total lymphadenectomy was 19 per patient, ranging from 6 to 37. No patient showed grossly enlarged lymph nodes. The length of hospital stay ranged from 7 to 15 days (mean of 10.25 days). The most frequent complications in the group submitted to Wertheim-Meigs hysterectomy were: intraoperative bleeding (4), urinary retention (3), urinary tract infection (2), postoperative bleeding (2), urinary tract injury (2), and pelvic infection (1). One patient presented with lymphocele in the first month follow-up period.

Preoperative lymphoscintigraphy

A preoperative lymphoscintigraphy was performed in 12 patients. In 11 (91.6%), it showed at least one lymph node up to two hours after injection of ^{99}Tc (Figure 1). The sentinel lymph node(s) was(were) usually well demonstrated 1 hour after injection. Bilateral sentinel lymph nodes were detected in 4/11 (36.3%) patients; two sentinel lymph nodes were detected on the same side in 3/11 (27.2%) patients. No lymph node was detected in the para-aortic region. The mean number of sentinel lymph nodes detected was 1.58 (1-4) per patient. Seven patients had one sentinel lymph node (63.7%), 1 patient had 2 (9%), 2 patients had 3 (18.3%) and 1 patient had 4 nodes (9%). Of the 19 lymph nodes detected, 12 were located in the left pelvic region (63%) and seven in the right pelvic region (37%). All pelvic sentinel lymph nodes were identified as iliac in relation to their location in the pelvis.

Intraoperative sentinel lymph node detection

The intraoperative detection of sentinel lymph node could not be possible in one patient (6.25%), whose preoperative lymphoscintigraphy had revealed one lymph node in the left pelvic region. The overall intraoperative detection rate was 93.75%. The remaining 15 patients had one or more hot or blue-stained sentinel lymph nodes. Six patients (40%) had bilateral sentinel lymph nodes. The total number of sentinel lymph nodes detected was 27, ranging from one to three lymph nodes per patient (mean of 1.8 SLN/patient). The blue-stained sentinel lymph nodes were identified in the pelvis in an average of 13.6 minutes (5 to 18 minutes) after injection of the patent blue dye. The sensitivity of sentinel lymph node was 100 % (IC

= 5,5 % - 100 %), the specificity was 85,7 % (IC = 56,2 % - 97,5 %), the positive predictive value was 33,3 % (IC = 1,8 % - 87,5 %) and the negative predictive value was 100 % (IC = 69,9 % - 100 %).

Eight patients had been submitted to cervical cone biopsy before lymphatic mapping and surgical extirpation . This procedure did not affect the probability of the sentinel lymph node being detected ($P = 0.50$) or of the sentinel lymph node being blue-stained or hot ($P = 0.23$). The most frequent locations were: six in the left obturator region , five in the left external iliac region, four in the right obturator region, four in the left interiliac region, three in the left internal iliac region, and two in the right internal iliac region (Table 2).

Eleven patients were submitted to the complete technique (^{99}Tc injection with preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative detection using the gamma probe and patent blue dye). Twenty-two sentinel lymph nodes were identified (Table 3), with a 100 % overall intraoperative detection rate and 90.9% with gamma-probe. Of these, seven (31.8 %) lymph nodes were blue-stained and hot, six (27.2 %) were just blue, and nine (40.9 %) lymph nodes were just hot. Due to the lack of gamma-probe, five patients were submitted only to intraoperative detection with patent blue dye, with five sentinel lymph nodes being identified, with a detection rate of 80 %. Of the 27 sentinel lymph nodes detected, 11 (40.7 %) were blue-stained, nine (33.3 %) were hot, and seven (26 %) were blue-stained and hot. The intraoperative detection using the gamma probe was performed in only 10 patients (90.9 %), in whom the radiation counts were at least 10 times the baseline level (mean of 1,000 – 1,500 counts/min). There was concordance between the static preoperative and the intraoperative

lymphoscintigraphies in eight patients (66.6 %), while two patients showed partial concordance (16.6 %) and two patients (16.6 %) showed no concordance at all. In two cases, the only metastatic lymph nodes were the sentinel lymph nodes, while the remaining nodes were negative for metastasis. In one case, the study failed to detect the sentinel lymph node, in this case the scintigraphic exam detected one pelvic lymph node with no intraoperative detection. It should be pointed out that in this case of failed detection, patient had been submitted to preoperative cone biopsy. There were no false negatives. The total number of pelvic lymph nodes removed was 296.

Histopathological analysis

The frozen section analysis and subsequent HE staining yielded negative results for metastasis in twelve patients (80 %), totaling 23 sentinel lymph nodes, and 4 patients were submitted only to intraoperative detection using the patent blue dye (Table 4). Three patients (20 %), totaling 4 sentinel lymph nodes (complete technique), had a positive result for metastasis in the frozen section analysis and in the subsequent HE staining. In two of these three patients, only the sentinel lymph nodes were positive for metastasis, while the remaining lymph nodes were not metastatic. Only 1 patient had 1 positive sentinel lymph node and 3 positive nonsentinel lymph nodes. The histological exams of the patients whose lymph nodes were positive for metastasis showed adenocarcinoma (one case) and epidermoid carcinoma (two cases). Amongst the 4 positive sentinel lymph nodes, 1 was blue-stained, 1 hot and two were blue-stained and hot. There was no variation concerning the location of the metastatic sentinel lymph node in relation to histology. Two patients with metastatic sentinel lymph nodes were submitted to para-aortic lymph

node sampling, and 3 lymph nodes were removed from each patient. HE staining was negative for metastasis. All sentinel lymph nodes negative for metastasis in the HE staining were analyzed by immunohistochemistry. No micrometastasis, cell clusters or isolated cells were detected in the lymphatic vessels.

The complication resulting from the injection of dextran 500 and ^{99}Tc was mild pain in only 4 patients. After the intraoperative injection of the patent blue dye, 7 patients showed a slight decrease in oxygen saturation (around 85 to 90%), which was recovered after 5 to 10 minutes. This was, however, nothing but the optical reading of the device that detects a bluish color as the dye leaks into the blood vessels. One patient showed remarkable allergic reaction (generalized urticaria), which disappeared after 24 hours with the use of corticoid and antihistamine. By the end of the surgery, the urine of all patients had turned a bluish color.

DISCUSSION

The rate of sentinel nodes that were just hot (40.9%) was higher than the rate found by Levenback (24%). The intraoperative detection rate ranges from 60 to 92 % in most studies (10, 13-20), whereas in this study it was 90.9 % with the combined method (Table 5).

Niikura *et al.* studied 20 patients for sentinel lymph node detection in cervical cancer and found an average of 2.3 lymph nodes per patient, with a 90 % detection rate (13). This difference may be explained by the fact that the radioisotope was injected with the patient awake whilst the blue dye was injected with the patient under

general anesthesia. The use of general anesthesia allowed greater manipulation of the cervix, utilization of a larger speculum, and possibly a better and more adequate injection of radioisotope and dye into the indicated sites. The injection volumes were also different: 2 mL of radioisotope and 4 mL of patent blue dye.

In this study, sentinel lymph nodes were only detected in the pelvic region, i.e., no sentinel nodes were identified in the para-aortic region. In some previous studies, para-aortic lymph nodes were identified as sentinel; however, if the para-aortic lymph nodes were metastatic, so were the pelvic lymph nodes (11, 17). Lantzsch *et al.* also identified sentinel lymph nodes only in the pelvic region (21). This could be explained by the size of the particle associated with technetium in the injection: smaller particles would flow more easily into the lymph nodes receiving the secondary drainage and would be retained for a shorter time by the pelvic lymph nodes. The location of the sentinel lymph nodes varies according to the pattern of lymphatic drainage, but most of them are found, as also occurred in this study, in the external iliac, obturator, and common iliac regions.

A high rate of bilateral nodes was observed: 6 patients (40%) had bilateral sentinel lymph nodes. Such high rate may be explained by the fact that the cervix is a midline organ. However, the lymphatic drainage can extend to one or both sides of the lymphatic chain (10, 11, 13, 18, 20).

In no case the sentinel node was negative for metastasis, and some lymph node was positive in the rest of the lymph node chain (negative predictive value, NPV 100%). These data differ from some studies, which revealed 5 to 10 % of false negatives (11). The medial parametrial lymph nodes are very hard to detect in

lymphoscintigraphy, because they are too close to the cervix, which retains a great deal of radiation after radioisotope injection. For the same reason, these lymph nodes can barely be detected using the blue-dye technique. The afferent lymphatic channel is short and not visible at the beginning of the dissection. Finally, these lymph nodes may be very small and thus hard to distinguish from adjacent tissues.

The learning curve of this study was short. The gynecological oncologists who took part in the study had some experience in lymphoscintigraphy and blue-dye technique for the treatment of vulvar cancer patients, and had closely followed the sentinel lymph node identification protocol in cervical cancer patients at the Division of Genitourinary Oncology of the MD Anderson Cancer Center. The Nuclear Medicine specialists had some experience with breast lymph nodes, melanoma, vulva, and anal canal. The radioisotope and blue-dye injections were performed exclusively by two trained gynecological oncologists. Unlike the study by Metcalf *et al.* (22), the identification of all lymph nodes positive for metastasis obtained herein suggests that the sentinel lymph node concept can be applied to patients with cervical cancer, as well as to other already tested cases of solid tumors.

It is interesting to assess the true impact of preoperative lymphoscintigraphy on sentinel lymph node mapping in cervical cancer. The preoperative lymphoscintigraphy had little or no impact on clinical decision and, apparently, it does not have to be incorporated into the lymphatic mapping routine. In this study, there was only 66% of concordance between the static (preoperative) and the dynamic lymphoscintigraphy (gamma-probe). Furthermore, the gamma probe scans the entire pelvic region during the surgery, relinquishing the need for the lymphoscintigraphic

image. New imaging technologies such as positron emission tomography (PET) could be combined with lymphatic mapping to help identify patients with early metastatic disease. New molecular technologies could also be combined with lymphatic mapping to identify biological markers for metastatic disease.

CONCLUSIONS

Sentinel lymph node detection can be applied to patients with stage Ib1 cervical carcinoma. We were able to standardize it for use in future studies and possibly in the routine management of this disease. Sentinel lymph node detection consists of mapping, identification and removal of pelvic lymph nodes for histological analysis in this group of cervical cancer patients. It allows the identification of pelvic metastasis which otherwise would be detected only after surgery, sparing the patients radical hysterectomy, and referring them for radiation therapy and chemotherapy. Sentinel lymph node mapping allows the identification of pelvic metastasis which might not be detected by lymph node dissection. The sentinel lymph node mapping was positive for pelvic metastasis in 18,75 % of the patients in this study, so they needn't have to be submitted to pelvic lymphadenectomy and referring them for radiation therapy and chemotherapy. Avoiding then the morbidity of the surgical procedure with that of radiation therapy, especially regarding the ureter that may be severe. The patients with negative lymph node that is 81,25% of the stage Ib1 cervical cancer cases were submitted to standard radical surgical treatment (Wertheim-Meigs).

REFERENCES

1. Rivoire WA, Appel M, Monego H, Capp E, dos Reis R. Câncer de colo uterino. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, editors. Rotinas em Ginecologia. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 273-280.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
3. Hatch KD. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 243-83.
4. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85(7):1547-54.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
6. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
8. Ramirez PT, Levenback C. Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2001;13(5):403-7.
9. Abrao FS, Breitbarg RC, Oliveira AT, Vasconcelos FA. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Braz J Med Biol Res* 1997;30(1):29-33.
10. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):84-7.
11. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20(3):688-93.
12. Atallah D, Rouzier R, Camatte S, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, et al. [Sentinel lymph nodes in gynecologic cancers]. *Bull Cancer* 2002;89(7-8):681-8.

13. Niikura H, Okamura C, Takano T, Okamura K, Akahira J, Ito K, et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phytate and patent blue. *Gynecol Oncol* 2004;94:528-32.
14. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tc-phytate. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):588-95.
15. van Dam P, Sonnemans H, van Dam PJ, Verkinderen L, Dirix LY. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92(1):89-92.
16. 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(2):238-43.
17. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):254-7.
18. Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique--preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):305-10.
19. Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Perez-Benavente MA, Aguilar I, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):187-93.
20. Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):494-503.
21. Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001;85(6):791-4.
22. Metcalf KS, Johnson N, Calvert S, Peel KR. Site specific lymph node metastasis in carcinoma of the cervix: Is there a sentinel node? *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(5):411-6.
23. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79(3):411-5.
24. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):135-8.
25. van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):182-6.

Figure 1

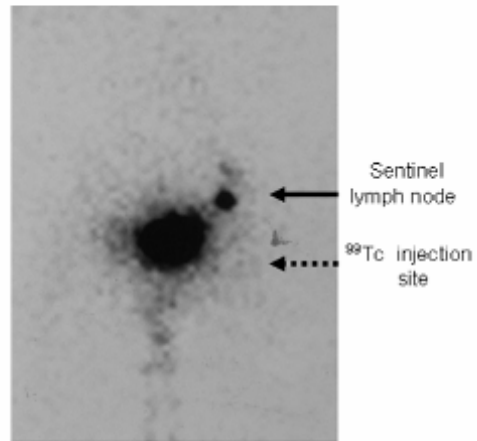


Table 1

Characteristics	Number of patients (n = 16)	Percentage
Preoperative diagnosis		
Biopsy	8	50%
Cone biopsy	8	50%
Histology		
Epidermoid	9	56.2%
Adenocarcinoma	6	37.5%
Adenosquamous	1	6.3%
Cytology		
ASC	1	6.3%
AGC	4	25%
High-grade CIN	5	31.2%
Invasive Ca	5	31.2%
Not performed	1	6.3%
Tumor size		
< 2 cm	7	43.75%
2 – 4 cm	9	56.25%
Grade		
I	4	25%
II	7	43.7%
III	1	6.2%
Not available	4	25%
Surgery		
Wertheim-Meigs	13	81.25%
Pelvic lymphadenectomy	3	18.75%

Table 2

Region	Blue	Hot	Blue + Hot	Total
Left obturator	1	3	2	6
Left external iliac	4	1	-	5
Right obturator	1	1	2	4
Left interiliac	2	1	1	4
Left internal iliac	-	2	1	3
Right internal iliac	-	1	1	2
Right common iliac	1	-	-	1
Right external iliac	1	-	-	1
Right interiliac	1	-	-	1
Parametrial	-	-	-	0
Para-aortic	-	-	-	0
Total				27

Table 3

	Hot	Not hot	Total
Blue	7	6	13
Not blue	9	0	9
Total	16	6	22

Blue = patent blue dye injection technique

Not blue = radioisotope injection technique

Table 4

	Positive for metastasis	Negative for metastasis	Total
Positive SLN	4	0	4
Negative SLN	0	23	23
Total	4	23	27

Table 5

Reference	n	Technique	Rad/Dye	DR	Bil	PAL	Se	Sp	NPV
(13)	20	Open	Te/Pa	90	75	0	100	100	100
(14)	56	Open	Te	92.8	41	0	82.3	-	92.1
(11)	39	Open	Te/Iso	100	71.7	9	87.5	100	97
(20)	70	Lapar	Te/Iso	93	72	-	93	-	100
(19)	12	Lapar	Te/Iso	100	-	-	-	-	100
(23)	35	Lapar	Patent	85.5	-	-	100	100	100
(10)	12	Lapar	Technetium	91.7	83.3	8.5	66	100	90
(17)	46	Open/Lapar	Te/Pa	90	-	23	83.3	-	97.1
(16)	20	Open	Isosulfan	60	25	-	100	100	100
(24)	10	Open	Te/Pa	80	40	-	100	100	100
(18)	70	Lapar	Te/Iso	87	60	-	100	100	100
(25)	25	Open	Technetium	84	24	12	100	100	100
This study (2005)	16	Open	Te/Pa	93.7	40	-	100	85,7	100

(Rad/Dye = radioisotope/dye, DR = Detection Rate, Bil = Bilateral lymph node, PAL = para-aortic lymph nodes, Se = sensitivity, Sp = Specificity, NPV = negative predictive value)

LEGENDS

Figure 1 - Preoperative lymphoscintigraphy

Table 1 - Tumor characteristics and treatment of 16 patients using sentinel lymph node mapping

Table 2 - Location of sentinel nodes in 16 patients using sentinel lymph node mapping

Table 3 - Sentinel lymph node identification methods

Table 4 - Histological analysis of lymph nodes using HE staining

Table 5 - A summary of the published literature and the results of our study

ANEXOS

Anexo 1 - Protocolo de processamento e avaliação de linfonodo-sentinela do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PROTOCOLO DE PROCESSAMENTO E AVALIAÇÃO DE LINFONODO-SENTINELA

MACROSCOPIA

Os linfonodos devem ser fracionados em fatias de 2 a 4 milímetros e incluídos totalmente.

Linfonodos menores do que 0,4 cm devem ser incluídos sem fracionamento.

Referir na listagem da macroscopia: linfonodo-sentinela.

TÉCNICA

Todos os blocos referidos como sentinela deverão ser processados de acordo com o presente protocolo:

Após o desbaste, fazer 1 HE (usual) e 1 lâmina para imuno-histoquímica. A partir daí, fazer cortes escalonados com intervalos de 250 micra, 2 níveis em cada lâmina, corados pelo HE e, no corte imediatamente seguinte, para imuno-histoquímica.

Os rótulos deverão ser conforme o esquema a seguir:

- 1 e 2) nível 1 (HE; CK)
- 3 e 4) 250; 500 (HE; CK)
- 5 e 6) 750; 1000 (HE; CK)
- 7 e 8) 1250; 1500 (HE; CK)

Especificando:

- a) 1os. Cortes com HE logo após o desbaste e lâmina para imuno-histoquímica (lâminas 1 e 2).
- b) aprofunda 250 micra e recolhe 1 corte para HE e 1 corte para imuno-histoquímica (lâminas 3 e 4).
- c) aprofunda até 500 micra e, nas mesmas lâminas que o passo anterior, recolhe 1 corte para HE e 1 corte para imuno-histoquímica (lâminas 3 e 4).
- d) aprofunda até 750 micra e recolhe 1 corte para HE e 1 corte para imuno-histoquímica (lâminas 5 e 6).
- e) aprofunda até 1000 micra e, nas mesmas lâminas que o passo anterior, recolhe 1 corte para HE e 1 corte para imuno-histoquímica (lâminas 5 e 6).
- d) aprofunda até 1250 micra e recolhe 1 corte para HE e 1 corte para imuno-histoquímica (lâminas 7 e 8).
- e) aprofunda até 1500 micra e, nas mesmas lâminas que o passo anterior, recolhe 1 corte para HE e 1 corte para imuno-histoquímica (lâminas 7 e 8).

Microscopia:

Na presença de metástase detectável ao HE, a imuno-histoquímica não é necessária.

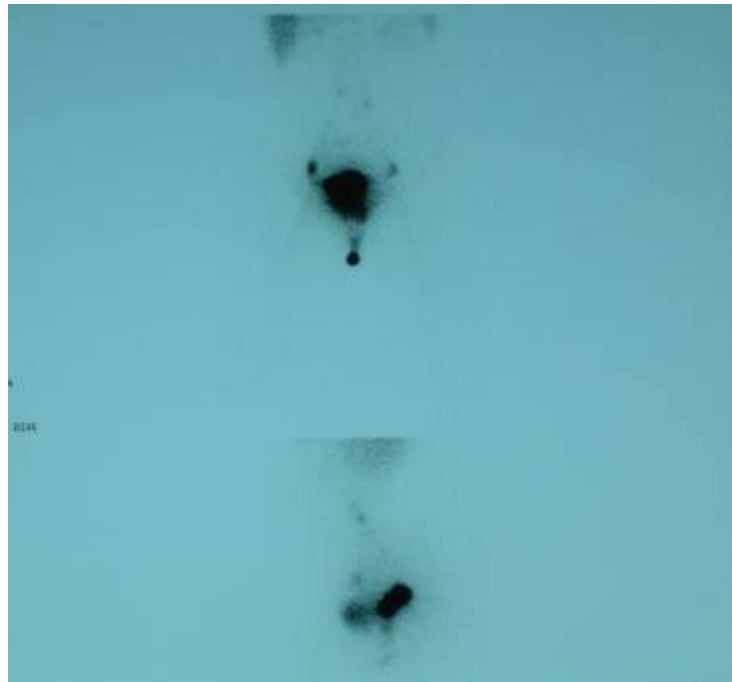
Na ausência de metástases ao HE, ordenar a imuno-histoquímica.

As metástases detectadas, tanto no HE, quanto na imuno-histoquímica deverão ser medidas e qualificadas como:

- macrometástase: metástase maior do que 2,0 milímetros
- micrometástase: metástase entre 0,2 e 2,0 milímetros
- "clusters" (agrupamentos de células neoplásicas menores do que 0,2 milímetro)
- células neoplásicas isoladas
- células na luz de vasos

Anexo 2 - Linfocintilografia pré-operatória na posição antero-posterior e lateral esquerda

A linfocintilografia pré-operatória na posição antero-posterior e lateral esquerda mostrando a presença de LNSs bilaterais pélvicos, com maior captação no LNS a direita. O ponto central com maior concentração de radioatividade corresponde ao local da injeção do material radioativo



Anexo 3 - Posição da paciente para detecção intra-operatória do LNS antes da cirurgia radical



Anexo 4 - Técnica de injeção do azul patente intra-operatório nos quatro pontos do colo uterino



Anexo 5 - *Gamma probe*. Técnica de detecção de atividade radioativa *ex-vivo* com o *gamma probe* no LNS com demonstração das contagens radioativas

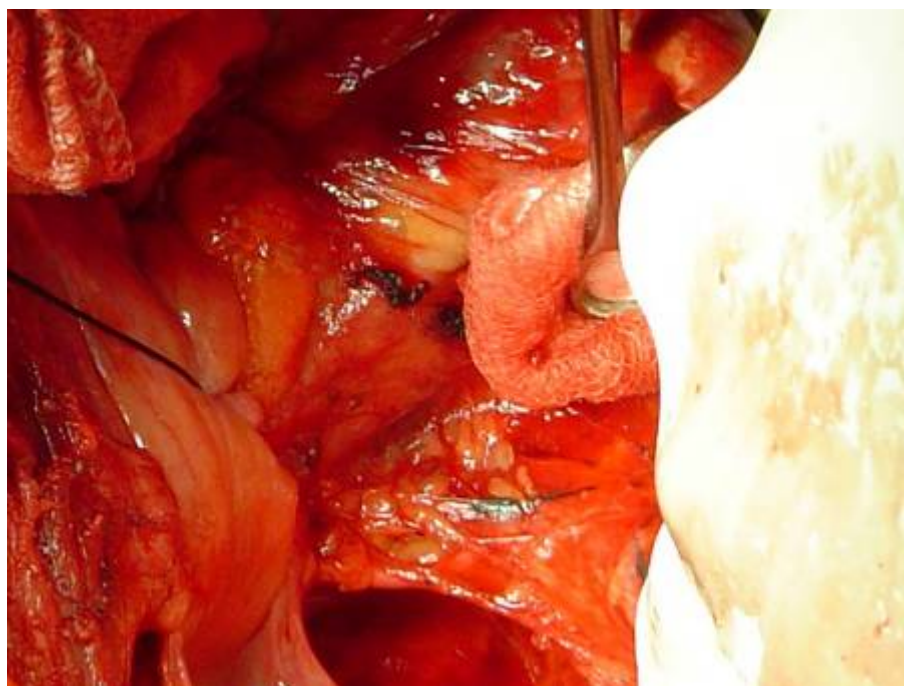
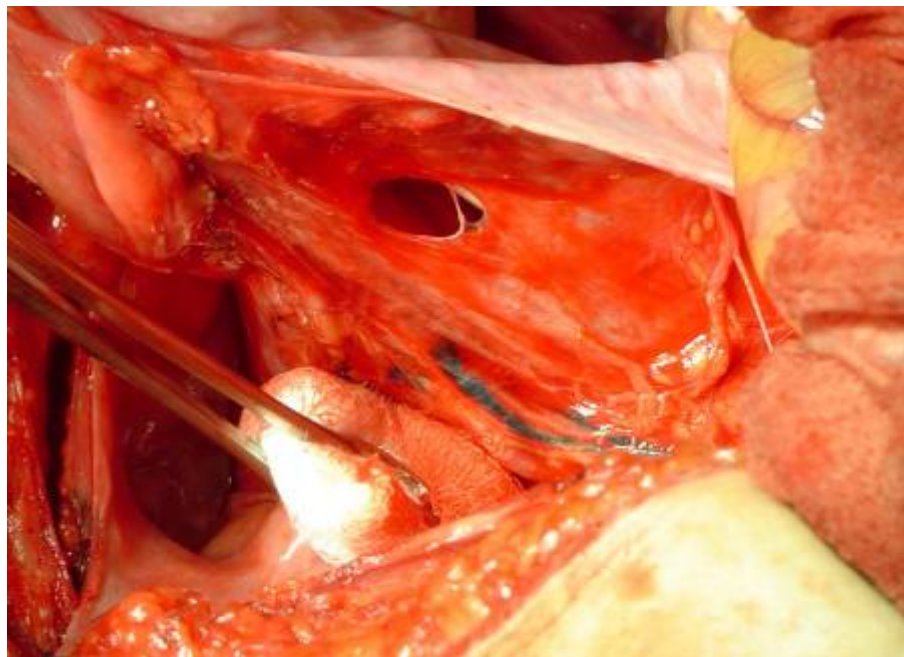


Anexo 6 - Reação alérgica por azul patente (urticária azul generalizada)

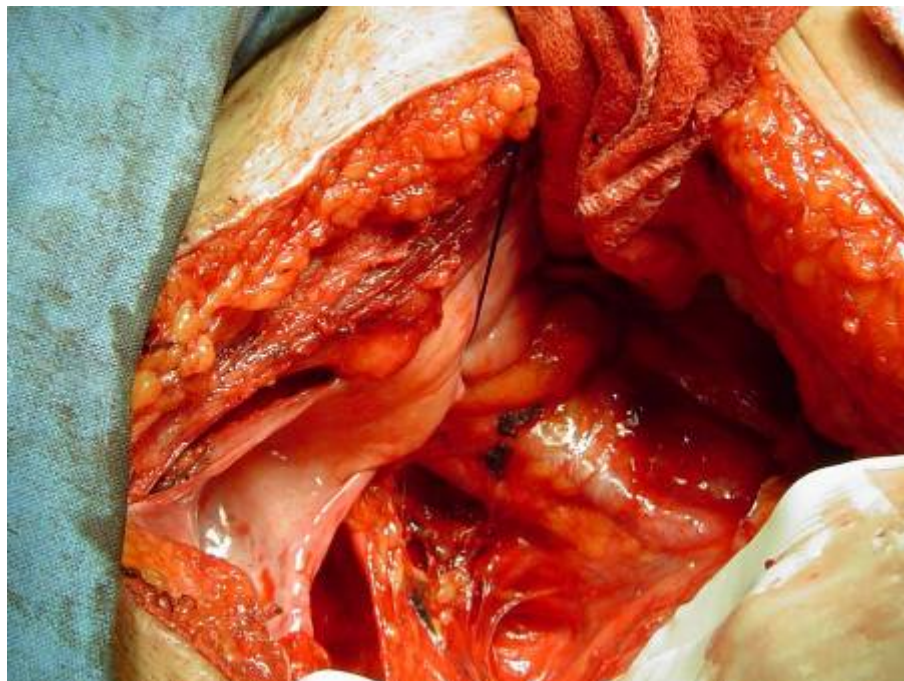


Anexo 7 - Urticária azul generalizada

Anexo 8 - Canal linfático corado de azul mostrando a migração do corante azul patente para a cadeia linfonodal pélvica



Anexo 9 - Espaço retroperitoneal dissecado mostrando linfáticos corados de azul e presença de LNS na fossa obturadora direita



Anexo 10 - Espaço colorretal dissecado (visão posterior), demonstrando ambos ureteres dissecados até entrada da bexiga (com dreno penrose) e paramétrios



Anexo 11 - Peça da Histerectomia Radical mostrando paramétrios retirados e colo uterino corado de azul pela injeção do corante

