

BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA - EXPERIÊNCIA CLÍNICA

Sentinel Lymph Node Biopsy - Clinical Experience

Wagner Antonio Paz¹, Soraya de Paula Paim², Gustavo Lanza de Mello²,
Kerstin Kapp Rangel³, Rodrigo Campos Christo⁴, Robson Gonçalves⁵, Maria
Eulália Silva⁵, Adelanir Antônio Barroso⁶ e Antônio Francisco de Souza⁷

RESUMO

A dissecação axilar representa hoje um dos tópicos mais controversos no tratamento do câncer de mama inicial. Paralelamente à necessidade do estadiamento axilar acurado está a elevada morbidade associada à linfadenectomia convencional. A biópsia de linfonodo sentinela está emergindo como um método de amostragem axilar seletiva, minimamente invasivo e altamente sensível para a identificação de metástases. Relatamos a experiência clínica inicial de nosso Serviço com a aplicação da técnica em 47 pacientes portadoras de câncer de mama, no período de dois anos. A linfocintilografia, utilizada como método de identificação do linfonodo sentinela, foi bem sucedida em 95,7% dos casos. A identificação do(s) linfonodo(s) de captação significativa foi possível em 91% das pacientes com linfocintilografia positiva. A média de LNS obtidos por paciente foi de 1,6. A análise histopatológica detalhada dos LNS foi obtida por cortes seriados. A imuno-histoquímica foi utilizada como método adicional em 12 casos. Houve apenas um caso de acometimento do linfonodo sentinela, no qual foi realizada dissecação axilar complementar. Neste caso, o linfonodo sentinela foi confirmado como único linfonodo axilar comprometido. Em nosso Serviço, a biópsia de linfonodo sentinela tornou-se o método padrão de abordagem axilar em pacientes portadoras de câncer de mama inicial com axila clinicamente negativa.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; biópsia; linfonodo sentinela.

¹ Chefe do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna. Enviar correspondência para W.A.P. Rua Gentios 1350, 30380-490 Belo Horizonte, MG, Brasil. Fax: (31) 3299.9931.

² Médicos Assistentes do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna.

³ Médica Residente do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna.

⁴ Médico Assistente do Serviço de Mastologia do Hospital Felício Rocho.

⁵ Médicos Residentes do Serviço de Mastologia dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna.

⁶ Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Luxemburgo.

⁷ Chefe do Serviço de Anatomia Patológica dos Hospitais Luxemburgo e Mário Penna.

ABSTRACT

Axillary dissection may be currently the most controversial topic in the treatment of small invasive breast cancer. Beside the need of accurate axillary staging, there is the morbidity associated with conventional axillary dissection. The sentinel lymph node biopsy is emerging as a selective axillary sampling method, minimally invasive and highly sensitive in identifying metastases. We report our initial clinical experience with the technique on 47 patients with breast cancer in a period of two years. Lymphoscintigraphy, the method used for identification of the sentinel lymph nodes, was positive in 95,7%. Sentinel nodes were found in 91% of patients with successful lymphatic mapping. The mean number of sentinel lymph nodes per patient was 1,6. The detailed histopathologic examination of the sentinel lymph nodes was obtained by serial sectioning. Immunohistochemical staining was used as an additional method on 12 patients. We report only one case of metastasis in a sentinel node and sub sequentially complementary axillary dissection. In this case the sentinel node has been confirmed as the only metastatic axillary node. The sentinel lymph node biopsy has become the standard axillary approach of small invasive breast cancer patients without clinical axillary involvement at our Institution.

Key words: breast neoplasms; biopsy; sentinel lymph node.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, vários fatores relacionados ao câncer de mama, entre eles o tamanho tumoral, o grau nuclear e histológico, a positividade para receptores hormonais, a ploidia tumoral e a expressão de HER 2 / Neu foram estudados para determinar seu valor prognóstico. Apesar da grande importância de alguns destes na condução terapêutica, nenhum é capaz de identificar confiavelmente o potencial metastático das células tumorais. A presença de metástases em linfonodos axilares permanece sendo o fator isolado mais importante para definir o prognóstico do câncer de mama e representa a base de decisões terapêuticas.¹⁻⁷

A linfadenectomia axilar completa cursa com elevada morbidade, até 40% das pacientes evoluem com complicações.^{8,9} Em 1990 o *National Institutes of Health Consensus Statement* preconizou a dissecação padrão apenas dos níveis I e II para estadiamento axilar histopatológico e controle loco-regional adequados.^{1,2,9} Apesar da limitação da dissecação, os índices de complicação permaneceram elevados. Aproximadamente 70% das pacientes portadoras de carcinoma mamário são submetidas à cirurgia axilar desnecessariamente por não apresentam metastatização.^{2,3,7,10-12} Paralelamente, alguns autores preconizam a indicação de terapia

sistêmica adjuvante para tumores > 1 cm mesmo sem evidências histológicas convencionais de acometimento axilar.^{3,9,11,13} Considerando estes fatos, a dissecação axilar representa hoje um dos tópicos mais controversos no tratamento do câncer de mama inicial.

O linfonodo sentinela (LNS) é definido como o primeiro linfonodo a drenar um câncer de mama específico, e por esta razão será o primeiro sítio a receber metástases se ocorrer disseminação linfática.^{10,11} A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) está emergindo como um método de amostragem axilar seletiva, minimamente invasivo e altamente sensível na identificação de metástases.^{2,4,6,8,9,13,14} Se o exame histopatológico do LNS evidenciar que este está livre de comprometimento tumoral, então o restante dos linfonodos da mesma axila tem baixa probabilidade (1% a 2%) de conter células tumorais.^{9,13,14} Ele será o único linfonodo acometido em mais de 40% dos casos.^{4,14}

Observou-se que 15% a 20% das pacientes sem evidência de acometimento axilar pelo método tradicional de hematoxilina-eosina evoluem para recorrência locoregional ou visceral em 5 anos, fato que deve ser atribuído à baixa detecção de doença micrometastática.^{6,9,13} A micrometástase é definida como envolvimento linfonodal focal ≤ 2 mm; sua importância é demonstrada em trabalhos

recentes relacionando sua detecção com uma piora da sobrevida.^{1,5,15} A BLNS pode ter sua maior vantagem em permitir um estudo anátomo-patológico mais completo daqueles linfonodos que têm a maior probabilidade de apresentarem metástases. Técnicas adicionais, como cortes seriados, imuno-histoquímica e talvez RT-PCR (reação reversa em cadeia transcriptase-polimerase) podem ser incorporadas na prática, aumentando a sensibilidade na identificação de metástases axilares.^{6,9,13}

O aumento da acurácia do estadiamento axilar histopatológico se reflete diretamente na indicação de terapia adjuvante no câncer de mama inicial, sendo possível selecionar mulheres portadoras de doença micrometastática, subgrupo que terá o maior benefício com a terapia adjuvante.^{9,13,15} No Lee Moffitt Cancer Center em Tampa, na Flórida, Estados Unidos, pacientes portadoras de micrometástases de LNS são tratadas como linfonodo positivas, sendo submetidas a dissecação axilar complementar e quimioterapia adjuvante.¹³ Já Giuliano preconiza que a linfadectomia complementar não é necessária na presença de micrometástases para o LNS de tumores T₁ e T₂, pois o risco de acometimento do restante dos linfonodos axilares neste caso é de apenas 6%.¹⁴

A identificação do LNS é feita utilizando o azul-patente, um traçador radioativo ou um método combinado; isoladamente, ambas as técnicas provaram ser semelhantes na taxa de identificação.¹² Apesar do baixo custo associado à utilização do azul-patente, o método radioativo oferece a vantagem de permitir a identificação prévia do número de LNS e da localização destes através da linfocintilografia, pois em 18% a 38% dos casos ele estará localizado fora dos níveis axilares I e II.^{3,4,10-12} Mas a abordagem de LNS extra-axilares (por exemplo, cadeia mamária interna) deve ser reservada para pacientes portadoras de tumores pequenos, cuja indicação de tratamento sistêmico dependerá exclusivamente do estadiamento histopatológico deste gânglio sentinela.^{3,11}

MATERIAIS E MÉTODOS

A técnica de BLNS para câncer de mama foi primeiramente aplicada em nosso Serviço em

janeiro de 1999, totalizando 47 casos em um período de dois anos. Os 16 casos iniciais foram associados à dissecação axilar complementar programada para aprendizado da técnica. Neste grupo inicial estão incluídas 12 pacientes que não se enquadram no atual protocolo para indicação do método (8 submetidas à quimioterapia neoadjuvante e 4 portadoras de carcinoma ductal ou lobular > 2 cm).

PROTOCOLO

Em nosso Serviço, a técnica de biópsia do gânglio sentinela é aplicada como método único de estudo histopatológico da axila em pacientes portadoras de câncer de mama invasor ≤ 2 cm (T₁), com axila clinicamente negativa ou com diagnóstico de carcinoma ductal in situ com suspeita clínica de microinvasão. O diagnóstico pode ser obtido através de punção aspirativa com agulha fina (quando há suspeita clínica de componente invasor), biópsia de fragmentos, biópsia incisional ou excisional. São contra-indicações: gestação, multicentricidade, recidiva tumoral, radioterapia e cirurgia axilar prévias.

LINFOCINTILOGRAFIA

O radiofármaco utilizado foi o colóide fitato, marcado com ^{99m}Tc.¹⁶ A dose radioativa foi ajustada de acordo com o tempo programado entre a linfocintilografia e a cirurgia. O material preparado foi diluído em 0,8 ml de solução salina. Os exames foram realizados preferencialmente no dia anterior à cirurgia, utilizando doses entre 0,8 e 1,0mCi. Doses inferiores (0,4mCi) foram ajustadas para casos em que o exame foi realizado apenas no dia da cirurgia.

A administração do radiofármaco foi através de injeção intradérmica (com agulha de insulina) de 0,2 ml da solução em quatro pontos cardeais sobre a projeção cutânea do tumor, com as pacientes em posição supina. Imediatamente após a injeção foi iniciada uma massagem efetiva sobre a área, por aproximadamente 2 minutos, com a intenção de promover a migração e o transporte linfático das partículas de radiocolóide.

Foram obtidas imagens planares estáticas anteriores e laterais, com as pacientes em posição supina, de 30 minutos a duas horas após a injeção. Os exames foram

acompanhados minuciosamente por um médico da equipe de medicina nuclear, para a identificação imediata e correta da primeira captação focal distinta da imagem da atividade injetada. (Figura 1) A projeção cutânea de captações focais foi marcada em ambas incidências, como referência para a incisão axilar e a localização dos LNS (Figura 2).

A localização dos LNS durante o ato cirúrgico foi feita através do gama-probe (EUROPROBE®-Eurorad) considerando-se significativa uma captação no mínimo cinco vezes superior à radioatividade de fundo da axila. (Figura 3)

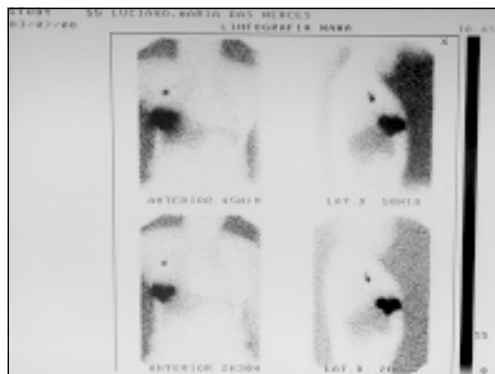


Figura 1 - Linfocintilografia de mama.
Legenda: A captação focal distinta representa o linfonodo sentinela.



Figura 2 - Marcação cutânea da captação focal em dois planos.
Legenda: O traço representa a borda do músculo peitoral maior.



Figura 3 - Campo cirúrgico.
Legenda: O gama-probe está envolto em capa estéril e o linfonodo sentinela está na ponta da pinça.

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO LINFONODO SENTINELA

A análise histopatológica dos LNS foi independente da análise convencional do restante dos linfonodos axilares. Cada LNS dissecado foi mensurado. Linfonodos até 8,0 mm de espessura foram bisseccionados (com prévia retirada de suas calotas, para facilitar a fixação). Linfonodos maiores que 10,0 mm foram cortados em várias seções, não ultrapassando 3,0 mm de espessura, de tal maneira que a maior parte do linfonodo pudesse ser analisada.

Este material foi processado como de rotina, com fixação em formalina a 10% por aproximadamente 8 horas antes de ser submetido ao tratamento no processador automático de tecidos e incluído em blocos de parafina. De cada bloco de parafina foram obtidos cortes histológicos com espessura de 5 µm, os quais foram corados pela hematoxilina-eosina.

A imuno-histoquímica foi realizada aleatoriamente em 12 casos morfológicamente negativos. O método aplicado foi o de imunoperoxidase utilizando anticorpos contra citoqueratina de baixo e intermediário peso molecular. Pela morfologia foram considerados positivos linfonodos contendo ninhos ou agregados de células tumorais. O rastreamento de células tumorais isoladas foi possível somente pela imuno-histoquímica.

RESULTADOS

Foram analisados 47 casos de BLNS em pacientes portadoras de câncer de mama. A idade das pacientes variou entre 34 e 82 anos, sendo a média 54,1 anos. A maioria das pacientes, 63,8%, apresentou-se com alterações ao exame físico. O achado inicial foi através de mamografia, em 36,2% dos casos. O diagnóstico de câncer de mama foi obtido por biópsia a céu aberto na maioria dos casos (46,8%), mesmo analisando somente o grupo de pacientes do atual protocolo. (Tabela 1) A localização preferencial do tumor em todo o grupo foi na mama esquerda (31/ 66%) e nos quadrantes laterais (32/ 68%). O tipo histológico mais encontrado foi o carcinoma ductal invasor (31/ 66%), seguido do carcinoma lobular invasor (5/ 10,6%). (Tabela 2) Em dois casos a técnica foi indicada para carcinoma ductal in situ com

microinfiltração do estroma. Foi possível estabelecer o grau histológico do tumor em 33 casos, e os tumores pouco diferenciados representaram 66,7% do total, seguidos de

tumores moderadamente diferenciados com 24,2%. Entre os 35 casos do atual protocolo, a maioria (46,8%) foi representada por tumores T_{1c}. (Tabela 3)

Tabela 1 - Métodos diagnósticos

Método diagnóstico	Todas as pacientes	Pacientes do protocolo
Biópsia aberta	22 (46,8%)	14 (40,0%)
Biópsia por fragmentos	13 (27,7%)	13 (37,1%)
Punção aspirativa com agulha fina	12 (25,5%)	8 (22,9%)
Total	47	35

Tabela 2 - Tipos histológicos

Tipos histológicos	Pacientes
Carcinoma ductal invasor (CDI)	31 (66,0%)
Carcinoma lobular invasor (CLI)	5 (10,6%)
Tipos especiais	5 (10,6%)
Carcinoma medular	1
Carcinoma mucinoso	4
Carcinomas mistos (CDI + CLI)	3 (6,4%)
Carcinoma ductal in situ c/ microinfiltração	2 (4,3%)
Total	46

Tabela 3 - Tamanho tumoral das pacientes do protocolo de BLNS

Tamanho tumoral	Pacientes
T _{1a}	1 (2,1%)
T _{1b}	7 (14,9%)
T _{1c}	22 (46,8%)
T _{mic}	2 (4,4%)
T ₂ (bem diferenciado)	3 (6,4%)
Total	35

O tratamento cirúrgico da mama foi conservador em 76,6% das pacientes. Em 11 casos foi indicada a mastectomia, 10 dos quais pertencentes ao grupo inicial. Apenas uma paciente decidiu-se por mastectomia na opção de tratamento conservador.

A linfocintilografia foi bem sucedida em 45 casos (95,7%); em dois, não houve migração do radiofármaco, sendo um destes diagnosticado por uma biópsia excisional ampla. A identificação do LNS foi possível em 91% (41) das pacientes com linfocintilografia positiva. A identificação per-operatória com o gama-probe ocorreu em

39 pacientes. Entre os seis casos de não-identificação per-operatória estão dois nos quais foi possível isolar o LNS posteriormente na peça de dissecação axilar. Em um destes constatou-se um defeito do gama-probe e o LNS pôde ser confirmado na gama-câmera; no outro, a captação do LNS foi demasiadamente baixa, sendo possível distingui-la apenas na peça de dissecação axilar, mas não no leito cirúrgico. Ambos os casos, pertencentes ao grupo inicial, são de tumores T_{1b}N₀M₀ e foi realizada dissecação axilar baixa (níveis I e II e nível I). Foram dissecados no total 67 LNS em 41 pacientes, obtendo-se, em média, 1,6 LNS / paciente.

Em dois casos (T_{1b} e T_{1c}) foram encontrados linfonodos não-sentinela suspeitos durante a inspeção cirúrgica da axila, sendo realizada dissecação axilar complementar baixa (nível I e níveis I e II). Os dois casos são de tumores multicêntricos diagnosticados no per- e pós-operatório e os LNS estavam negativos na presença de metástases axilares para outros linfonodos.

Entre o grupo de 35 pacientes do atual protocolo, houve apenas um caso de acometimento do LNS. Trata-se de uma paciente de 44 anos, portadora de um carcinoma misto, T_{1c}, com acometimento tumoral de dois dos três LNS dissecados. A dissecação axilar complementar de níveis I e II não evidenciou outras metástases, sendo a paciente encaminhada ao tratamento adjuvante quimio- e radioterápico. Neste caso a detecção das metástases foi possível através do método convencional.

A imuno-histoquímica foi aplicada como método de estudo histopatológico adicional em 12 das 35 pacientes do atual protocolo. Todas as pacientes apresentavam LNS morfologicamente negativos. Em nenhum caso foram detectadas metástases através deste método.

DISCUSSÃO

A BLNS representa, sem dúvida, uma nova abordagem de pacientes portadoras de câncer de mama inicial. Significa, também, uma mudança na abordagem cirúrgica do carcinoma ductal in situ de alto grau, proporcionando a vantagem de cirurgia única àquelas mulheres com risco de acometimento axilar de até 25%, que seriam submetidas ao estadiamento convencional após a detecção de componente invasor.^{3,13} Em nosso relato, esta indicação foi representada por 4,3% dos casos.

A importância da utilização de métodos adicionais, como a imuno-histoquímica e a RT-PCR, no estudo do gânglio sentinela permanece incerta. Krag demonstrou que 60% das micrometástases identificadas por estes métodos não são maiores que 0,1 mm.⁶ Giuliano também questiona o real valor prático da utilização de tais métodos fora de estudos clínicos.^{9,14} No presente relato, a imuno-histoquímica foi aplicada em 12 casos, não havendo alteração do estadiamento em nenhum deles.

Atualmente estão em andamento dois grandes trabalhos prospectivos randomizados, o *NASBP-32* e o *American College of Surgeons Group Z0010*.^{2,6} Estes trabalhos irão dar suporte às conclusões iniciais, responder definitivamente se a BLNS pode substituir a dissecação axilar em pacientes selecionadas e indicar qual o real significado clínico de micrometástases do LNS em pacientes portadoras de câncer de mama inicial. Mesmo sem estas conclusões definitivas, a BLNS já é considerada a abordagem cirúrgica padrão para estadiamento axilar de pacientes portadoras de câncer de mama com axila clinicamente negativa em várias instituições, assim como em nosso Serviço.^{2,10,13}

CONCLUSÃO

A BLNS, através de linfocintilografia pré-operatória e uso do gama-probe durante o ato cirúrgico, é uma técnica de fácil execução e alto valor prognóstico, tornando-se o método padrão de abordagem axilar de pacientes selecionadas em nosso Serviço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189(2):183-94.
2. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2553-9.
3. Liberman L, Cody HS, Hill AD, et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999;211(3):835-44.
4. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126(4):714-22.
5. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89(3):574-81.
6. Weaver DL, Krag DN, Ashigaka T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analyses of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(5):1099-107.
7. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients, efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999;188(6):597-603.
8. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer < 1 centimeter (T1a - T1b). *Am Surg* 1999; 65(9):857-62.
9. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999;32(16):349-65.
10. Doting MHE, Jansen L, Nieweg OE, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000;88(11):2546-52.
11. Jansen L, Doting HE, Rutgers EJT, Vries J, Olmos RAV, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:920-5.

12. Rahusen FD, Pijpers R, Diest Van PJ, Bleichrodt RP, Torrenga H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128(1):612.
13. Pendas S, Dauway E, Cox CE, et al. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg* 1999;65:493-9.
14. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229(4):536-41.
15. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23(3): 263-7.
16. Barroso AA, Moraes Jr NA, Fontes FRG, et al. ^{99m}Tc-Fitato na identificação do linfonodo sentinela (LS) pela linfocintilografia (LCTG) e cirurgia radioguiada por gama-probe (CRGP) em 100 pacientes. Abstracts of the 17th Alasbimn Congress of Nuclear Medicine; 2000; Porto, Portugal. Disponível em: <http://www.alasbimnjournal.cl/revistas/9/abstracts/abstracts5.htm>