



Kenia Melissa Borghetti
Fabiane S. Barbosa
Maira Caleffi

Trabalho realizado
em clínica privada.

LINFONODO SENTINELA: UMA ALTERNATIVA PARA O Esvaziamento Axilar?

Rev bras Mastol 2000; 10 (3): 148-155

UNITERMOS

Linfonodo sentinela;
Câncer de mama.

RESUMO

O aprimoramento das técnicas de detecção precoce do câncer de mama, principalmente por meio do rastreamento mamográfico, tem resultado no aumento do diagnóstico de tumores em fase inicial, sem comprometimento dos linfonodos axilares. Teoricamente, as pacientes não se beneficiam da linfadenectomia axilar completa, no entanto, um acurado estadiamento do câncer de mama é essencial para orientar o manejo e determinar o prognóstico da doença. A morbidade da linfadenectomia, quando pesquisada, chega a 30%, justificando a necessidade de identificarmos previamente pacientes com axila positiva e com indicação precisa de linfadenectomia.

Mais recentemente, tem sido proposta uma alternativa à linfadenectomia axilar nos estágios iniciais do câncer de mama, conhecida como pesquisa do linfonodo sentinela (LFNS), o qual é definido como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do tumor. O LFNS, identificado por intermédio de métodos combinados de mapeamento linfático com radioisótopos e corantes biológicos, seria capaz de prever o "status" metastático da axila e talvez prescindir, em muitos casos, da linfadenectomia.

A proposta dessa revisão é discutir as vantagens e dificuldades encontradas com essa técnica, como também demonstrar a associação de técnicas de mapeamento linfático à biópsia do LFNS, permitindo o acurado estadiamento dos linfonodos axilares.

Aceito para publicação em março de 2000

INTRODUÇÃO

O "status" dos linfonodos axilares é a variável prognóstica mais importante no câncer de mama inicial, sendo, muitas vezes, o determinante primário da indicação e do planejamento do tratamento adjuvante¹³, predizendo as taxas de recorrência e de sobrevida pelo número de linfonodos axilares comprometidos. Até o presente momento, a dissecação dos linfonodos axilares faz parte do tratamento cirúrgico do câncer de mama, como um

procedimento de estadiamento e terapêutico, provendo acurada informação prognóstica e adequado controle local para as pacientes com axila positiva²⁴.

Avanços nos programas de rastreamento mamográfico resultaram no aumento do diagnóstico de mulheres com tumores de mama em fase inicial sem comprometimento dos linfonodos axilares, as quais não se beneficiam da linfadenectomia axilar completa¹⁵. Nestes casos de pacientes com axila negativa, a indicação de tratamento

sistêmico depende de outros fatores prognósticos inerentes ao tumor. A incidência de metástases linfonodais em pacientes com câncer de mama T1 (tumores até 2 cm) varia entre 3% e 37%, dependendo da idade da paciente, do grau e do tamanho tumoral²⁵.

De acordo com as evidências de que tumores em fase inicial apresentam baixa incidência de metástases axilares e que, por isso, muitas pacientes poderiam prescindir da linfadenectomia, uma proposta de nova técnica de estadiamento axilar – biópsia do linfonodo sentinela – tem sido estudada, sendo suas aplicações discutidas nessa revisão.

TÉCNICAS DE ESTADIAMENTO AXILAR E SUA IMPORTÂNCIA CLÍNICA

A biópsia do linfonodo sentinela (LFNS), primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do sítio tumoral^{13,15}, é uma técnica recente e minimamente invasiva de estadiamento da axila, em pacientes com câncer de mama. Nos tumores de mama, o conceito de LFNS foi introduzido por Giuliano et al.¹² com o uso de corante azul e por Krag et al.²¹ com o uso de radioisótopos, sendo esse procedimento uma alternativa à linfadenectomia axilar, uma vez que somente pacientes com LFNS metastáticos seriam submetidas à linfadenectomia axilar completa. A acurácia na identificação e avaliação histológica focada deste linfonodo permite prever o “status” dos demais linfonodos axilares, além de reduzir a morbidade e os custos de uma dissecação completa em pacientes com linfonodos negativos¹³. Estima-se que a redução da morbidade da cirurgia axilar com o advento desse procedimento seja 70% a 80%^{18,30}.

A aceitação da amostragem linfonodal (primeiro nível, por exemplo) aumentou após alguns estudos não demonstrarem nenhuma correlação entre o número de linfonodos ressecados, a sobrevida e a recorrência à distância¹¹. A amostragem linfonodal limitada tem sido proposta para minimizar a morbidade da linfadenectomia axilar a curto e a longo prazo, apesar da possibilidade do aumento do número de casos de axila falso-negativos com essa técnica de estadiamento axilar^{11,32}.

As opiniões, no entanto, ainda são controversas. Alguns autores criticam o uso da linfadenectomia axilar argumentando que a sobrevida global depende do desenvolvimento de metástases à distância, não sendo influenciada pela dissecação axilar. Afirmam também que, na ausência de dissecação axilar, metástases microscópicas podem ser curadas pela quimioterapia adjuvante, com ou sem irradiação da axila, e por isso advogam o abandono da dissecação no manejo do câncer de mama inicial⁴. O

benefício terapêutico da dissecação axilar completa é questionável, especialmente nas pacientes com câncer em estágio inicial (Ia), devido à relativa baixa incidência de metástases axilares nesses casos^{10,25}. A linfadenectomia sentinela parece ter menor morbidade que a linfadenectomia axilar completa e maior acurácia que a amostragem linfonodal¹¹.

Aqueles que se mostram não favoráveis à amostragem linfonodal, ressaltam o risco da permanência de doença potencialmente ressecável em pacientes com comprometimento tumoral axilar, prejudicando, dessa forma, o controle local da doença^{11,24}. Kutiyawala et al. enfatizam a importância do número de linfonodos axilares ressecados na identificação de linfonodos metastáticos, permitindo à dissecação axilar uma melhor seleção de pacientes para o tratamento adjuvante comparada a técnicas de amostragem linfonodal limitada, entre elas a biópsia do LFNS²². O exame clínico da paciente com câncer de mama mostra baixa sensibilidade e especificidade em prever o “status” linfonodal, com taxas de falso-positivo de 24% a 72% e falso-negativo de 10% a 38%. Assim, questiona-se a exclusão de pacientes com linfonodos palpáveis de procedimentos menos radicais, como a amostragem linfonodal ou a biópsia do LFNS⁵.

De acordo com a conferência de consenso do National Institutes of Health, todas as pacientes com câncer de mama são candidatas ao tratamento adjuvante, exceto pacientes com tumores T1 até 1 cm de diâmetro e axila negativa²⁶. A análise do “status” do receptor de estrogênio e progesterona, o tamanho tumoral, a ploidia e a idade demonstraram uma heterogeneidade tumoral nas pacientes com axila negativa. Por essa razão, o “status” linfonodal perdeu a sua importância como indicador de tratamento sistêmico em paciente com axila negativa, tornando a linfadenectomia axilar menos relevante para essa decisão.

A maior acurácia na biópsia do LFNS é observada em tumores pequenos (T1)¹⁰, com axila clinicamente não envolvida e no câncer *in situ*^{4,17}. Veronesi et al. observaram que o status do LFNS prediz o envolvimento axilar em tumores de 1,5 cm com 10 % de acurácia comparado com 97,5% para tumores maiores. A biópsia do LFNS tem melhor acurácia quando realizada para avaliação do “status” linfonodal de tumores T1 e T2³⁵.

LINFONODO SENTINELA: TÉCNICA DE BIÓPSIA

A biópsia do LFNS apresenta variações quanto à sua técnica, com resultados iniciais promissores. O

radiofármaco e o azul-patente seguem os vasos linfáticos para o LFNS como ocorre com a formação de metástases. O LFNS é definido como o primeiro dos linfonodos a receber a drenagem linfática do tumor primário e, por isso, apresenta maior risco de conter células metastáticas, podendo ser o primeiro sítio de metástases em linfonodos axilares. Ainda pode ser definido como o linfonodo azul e/ou quente com uma taxa de radiação gama 10:1 *ex vivo* de linfonodo sentinela em comparação com linfonodo não-sentinela⁴. O LFNS negativo prediz a ausência de metástases em outros linfonodos regionais com alto grau de acurácia, portanto, se o LFNS for negativo, é pouco provável que os outros LFNS apresentem metástases^{13,34}. Em 38% dos casos apresentados por Veronesi et al., o LFNS foi o único linfonodo positivo³⁵. Estudos têm demonstrado uma frequência de carcinoma em LFNS de 52% a 72% comparada com 0,4% a 16% nos LFN não-sentinela. Esses resultados indicam que o conceito de LFNS é biologicamente válido e suportam o argumento para a biópsia do LFNS^{23,35}.

A validação do conceito de LFNS em oncologia tem redescoberto a linfocintilografia. Com a combinação do mapeamento linfático pré-operatório e da detecção da radiação gama-operatória, esse procedimento de medicina nuclear tem sido usado para a identificação e detecção do LFNS nos casos de melanoma e câncer de mama, com alta acurácia (98%) e baixa taxa de falso-negativo (0% a 5%)^{2,33}.

De acordo com o artigo de revisão de Liberman et al., estudos indicam que é possível identificar o LFNS

em 66% a 100% dos casos, com sensibilidade de 88% a 100%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 92% a 100%, acurácia de 95% a 100% e falso-negativo entre 0% e 12%²³. Os dados dos estudos mais representativos, de acordo com o número de pacientes avaliadas, são apresentados na tabela 1.

A linfocintilografia é importante, pois identifica pacientes com drenagem linfática para outros sítios fora da axila, como cadeia linfonodal torácica (mamária) interna, linfonodos supraclaviculares e infraclaviculares, permitindo um tratamento e seguimento mais apropriados para esse grupo de pacientes^{13,17}. O envolvimento inicial dos linfonodos da torácica interna ocorre em 9% dos casos na ausência de metástases axilares¹³. A abordagem cirúrgica dessa cadeia linfonodal não faz parte do tratamento cirúrgico moderno do câncer de mama invasor. O “status” dos seus linfonodos é um indicador prognóstico associado a piores taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global e raramente afeta o tratamento²³.

A quantidade de radioisótopo injetada é pequena e a maior parte do material radioativo encontra-se no tecido que será removido, por isso a dose absorvida para a mama e outros tecidos é negligenciável. A meia-vida do Tc 99 é de 20,6 horas e a dose estimada para o tecido mamário é de 45 rads por mCi (1,2 cGy/MBq), assumindo a distribuição da dose em 6 cm de tecido^{7,13}.

A localização do LFNS é mais freqüente no 1º nível (63% a 100% dos casos), e, em até 23% dos casos, o linfonodo localiza-se fora do 1º nível²³. Krag et al.

TABELA 1: PRINCIPAIS ENSAIOS CLÍNICOS DE PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER DE MAMA

Autores	Ano	Técnica	Número de pacientes	Sucesso	Acurácia	Falso-negativo	LFNS*
Giuliano et al. ¹²	1994	Azul	174	65%	95%	4%	38%
Guenther et al. ¹⁴	1994	Azul	145	71%	97%	10%	43%
Veronesi et al. ³⁵	1997	Tecnécio/azul	163	98%	97,50%	2,5%	38%
De Cicco et al. ⁶	1998	Tecnécio/azul	382	97%	97%	3%	—
Krag et al. ²⁰	1998	Tecnécio	443	93%	97%	3%	53%
Paganelli et al. ²⁹	1998	Tecnécio	215	98%	97%	3%	38%
Cox et al. ⁴	1998	Tecnécio/azul	466	94%	99%	0,2%	—
Galimberti et al. ⁹	1998	Tecnécio	241	99%	97%	2,5%	34%
Hill et al. ¹⁶	1999	Tecnécio/azul	500	92%	—	10,6%	—

(*) = LFNS como único linfonodo axilar metastático

(-) = parâmetros não-referidos

observaram que em 89% dos casos o LFNS encontrava-se no 1º nível, 4% na torácica interna e 4% no 2º nível e 3% em outros sítios²⁰.

A princípio, o envolvimento metastático da axila no câncer de mama segue uma ordem progressiva em nível linfático, progredindo do 1º até o 3º nível de linfonodos axilares. A *skip* metástase é definida pela presença de metástase linfonodal em cadeia linfonodal localizada superiormente ao LFNS, quando este for negativo, sendo encontrada somente em 2% dos casos⁴. Albertini et al., entretanto, afirmam que as *skip* metástases descritas provavelmente refletem a inabilidade em mapear o fluxo linfático do tumor primário da mama e representam LFNS localizados fora do 1º nível¹. Os tumores multifocais, pelo fato de envolverem mais de um tronco linfático da glândula mamária até o LFNS axilar, proporcionam aumento do número de *skip* metástases. Baseados nessas observações, Veronesi et al. contra-indicam a biópsia do LFNS para tumores com extensa multifocalidade, quando a distância entre os focos é maior que 3 cm³⁵. Apesar da baixa taxa de falso-negativo da biópsia do LFNS, ela pode ainda ser reduzida se tumores multicêntricos e multifocais forem excluídos.

A administração peritumoral do radioisótopo e do corante é associada à detecção do LFNS mais tardiamente, enquanto a administração subdérmica e intratumoral relaciona-se com a detecção do LFNS mais imediata, justificando a obtenção de imagens precoces da linfocintilografia³³. De Cicco et al. não encontraram diferença significativa na habilidade de revelar o LFNS entre a administração subdérmica e peritumoral do radioisótopo⁷.

Nos tumores de mama, o efluxo do radioisótopo é lento, podendo dificultar a interpretação da imagem e a conclusão diagnóstica. O maior critério para a identificação do LFNS é a identificação de um linfonodo quente e a visibilização de um vaso linfático aferente. A linfocintilografia pode ser considerada conclusiva em aproximadamente 75% e não-conclusiva em 25% dos casos, quando dois ou mais LFNS aparecem simultaneamente, sem delineamento dos vasos linfáticos. Quando a linfocintilografia não for conclusiva, o mapeamento adicional com corante é recomendado para definitivamente identificar o LFNS³³.

A combinação de azul vital e radioisótopo aumenta a capacidade de detecção do LFNS⁴. O mapeamento linfático com corante azul é fundamental nos tumores localizados próximo à base linfática, pois permite menor interferência da radiação do sítio primário. No entanto, o mapeamento com radioisótopo é importante nos casos em que o corante azul lentamente percorrer os vasos

linfáticos até a região axilar. Outra vantagem do uso do mapeamento com radioisótopo é que o cirurgião pode localizar o ponto “quente” na axila antes de incisar a pele, e com o auxílio do detector gama intra-operatório, direcionar a dissecação axilar e minimizar a lesão tecidual. Além disso, assegura que todos os LFNS foram removidos quando a radioatividade na região axilar retornar a níveis baixos (*background*). Isso é possível com o uso isolado do mapeamento com corante azul^{1,29,35}. Na literatura, as taxas de sucesso técnico da biópsia descritas com o uso isolado do radioisótopo é 66% a 99%, do corante azul, 66% a 93% e, com o método combinado, 90% a 100%²³. Portanto, a combinação de linfocintilografia pré-operatória, a utilização do detector gama portátil e a administração de azul-patente intra-operatórios aumentam a taxa de sucesso da biópsia do linfonodo sentinela comparada a qualquer uma dessas técnicas isoladas^{13,27}.

REQUISITOS PARA INCLUSÃO DA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA NA PRÁTICA CLÍNICA

A biópsia do LFNS para ser aceita como método de estadiamento para pacientes com câncer de mama deve respeitar duas condições básicas. Primeiro, o procedimento deve ter uma alta taxa de sucesso técnico e, segundo, o “status” histológico do LFNS deve refletir o grau de comprometimento axilar²³. Em particular, o procedimento deve ter alto valor preditivo negativo, pois pacientes que apresentam LFNS negativo para células malignas serão dispensadas da linfadenectomia axilar completa. Muitos autores acreditam que o mapeamento linfático intraoperatório e a biópsia do linfonodo sentinela ainda devam ser considerados um método de estadiamento experimental adjunto, pois não dispomos de dados definitivos de seguimento¹⁸.

Como a biópsia do linfonodo sentinela é uma técnica que requer aprendizado por parte do cirurgião, radiologista e patologista, inicialmente, poderemos ter taxas de falso-negativo inaceitáveis³¹. Sugere-se que cada centro realize de 30 a 50 casos de biópsias do linfonodo sentinela seguidas de linfadenectomia axilar completa e obtenham, aproximadamente, 95% de concordância nos resultados, antes que essa técnica seja implantada na prática clínica^{17,31}. Durante essa fase de aprendizado pode ocorrer, aproximadamente, 38% de inabilidade em localizar o LFNS, comparada com 20% nos últimos casos, no entanto, o subestadiamento ocorre em 12% comparado com 0%, quando a técnica já foi realizada muitas vezes²⁸. Seria prudente que todas as questões

controversas fossem resolvidas antes que a biópsia do linfonodo sentinela se tornasse rotina no tratamento do câncer de mama.

FATORES DETERMINANTES PARA O SUCESSO DA TÉCNICA DE BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA

O sucesso da técnica de biópsia do LFNS pode ser influenciado pela experiência do cirurgião, pela idade da paciente superior a 50 anos, pelo tamanho e pela localização do tumor, além do volume, do sítio e do momento do radiofármaco^{23,25}. Guenther et al. observaram que 9 em 42 pacientes (21,4%), cujo linfonodo sentinela não pode ser localizado, apresentavam cinco ou mais linfonodos axilares metastáticos. O insucesso na identificação do LFNS pode ser um fator de risco para metástases nos linfonodos axilares¹⁴. A invasão metastática extensa altera a drenagem linfática e impede a migração do radioisótopo do sítio de injeção, justificando o emprego da técnica em tumores iniciais. A doença avançada representa uma contra-indicação específica ao mapeamento linfático, no entanto, podemos utilizá-lo em candidatas à quimioterapia neo-adjuvante, para o prévio estabelecimento do envolvimento metastático linfonodal⁴. Sabe-se que a quimioterapia neoadjuvante pode destruir pequenos focos metastáticos linfonodais e, com isso, diminuir o estágio da doença antes que os LFNS sejam examinados histologicamente³⁵. Por essa razão, muitos autores excluem pacientes submetidas ao tratamento neo-adjuvante dos protocolos de LFNS.

A biópsia prévia altera a drenagem linfática do sítio tumoral, impedindo o adequado mapeamento dos canais linfáticos e a detecção do verdadeiro LFNS¹. Por isso, a acurácia da biópsia do LFNS em prever corretamente o “status” dos linfonodos axilares remanescentes pode estar limitada em pacientes com biópsia excisional prévia⁸. Entretanto, para alguns autores, a taxa de localização do LFNS e os valores preditivos não diferiram entre pacientes com ou sem biópsia excisional prévia³.

CONTRA-INDICAÇÕES DA BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA

As contra-indicações da biópsia do LFNS são: mastoplastia redutora prévia, implantes cirúrgicos, queimaduras e lesões extensas na mama e na axila, reconstrução da mama e axila prévias, cirurgia para tratamento de linfadenite ou glândulas mamárias supranumerárias e afecções linfáticas congênitos.

Todas essas contra-indicações estão associadas à ruptura da drenagem linfática normal e lesão tecidual^{1,35}.

ANÁLISE ANÁTOMO-PATOLÓGICA DO LINFONODO SENTINELA

O melhor método para o estudo anátomo-patológico do LFNS ainda não está determinado³². O estudo histológico convencional pode não diagnosticar 10% a 20% dos casos de linfonodos positivos, resultando em subtratamento e prejuízo na sobrevida dessas pacientes⁵.

O mapeamento linfático permite que um a dois LFNS sejam examinados mais detalhadamente, por meio de cortes seriados ou semi-seriados e estudo imuno-histoquímico, aumentando a sensibilidade do exame comparado com a histologia de rotina e permitindo detectar maior número de pacientes com micrometástases^{1,13}.

O acesso intra-operatório imediato e seguro do “status” do LFNS seria ideal para o aperfeiçoamento e o sucesso da técnica, além de permitir a realização da linfadenectomia axilar, quando necessária, no mesmo tempo cirúrgico da biópsia do LFNS e excisão do tumor primário³⁴. No entanto, a segurança do diagnóstico do LFNS, usando-se histologia por congelação intra-operatória, é questionável, pois focos de micrometástases nem sempre podem ser identificados pela análise de cortes de congelação²⁷. Veronesi et al. observaram que a congelação intra-operatória do linfonodo sentinela apresenta 36% de falso-negativo quando comparada ao exame anátomo-patológico de rotina³⁵. O exame de congelação intraoperatória pode estar indicado para confirmar a presença de tecido linfóide no espécime obtido e para avaliar margens cirúrgicas intra-operatoriamente⁴.

Várias técnicas têm sido sugeridas para melhor avaliar o LFNS além da histopatologia usual e imuno-histoquímica. Dentre elas está a citopatologia (*imprint cytology*), a citometria de fluxo e algumas técnicas de biologia molecular como a PCR-RT (Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction)^{27,34}. O método da PCR-RT é mais sensível que a hematoxilina-eosina e imuno-histoquímica, pois amplifica diretamente a expressão genética específica^{13,27}. Detecta micrometástases por meio da amplificação do RNA mensageiro pela PCR-RT que é expressado em células de carcinoma e não pelas outras células normais do linfonodo³⁴. A relevância clínica das metástases de câncer de mama detectadas por esse método é desconhecida¹³. A sensibilidade da citometria de fluxo é muito baixa para a detecção de metástases de câncer de mama³⁴. Ela detecta clones de células com conteúdo de DNA anormal ou

grande número de células em fase G2 que podem indicar células metastáticas. Pode ser uma alternativa quando não for possível realizar os cortes de congelação, mas seu valor adicional deverá ser estudado.

O método de *imprint* apresenta sensibilidade significativamente menor comparado aos cortes de congelação, mas representam uma alternativa quando estes não estiverem disponíveis. A citologia de *imprint* é obtida pela secção do linfonodo e firme pressão de sua superfície de corte à lâmina, a qual é corada com meios de May-Grünwald-Giemsa e Quikdiff³⁴.

O estudo de todos os linfonodos axilares obtidos com a linfadenectomia axilar pela imuno-histoquímica consome tempo e é muito oneroso para que possa ser incluído na prática rotineira. O exame histopatológico focado do LFNS, que apresenta o linfonodo com maior probabilidade de conter células tumorais metastáticas, por meio de técnicas altamente sensíveis para identificar micrometástases, aumenta a acurácia da biópsia do linfonodo em estadiar a axila. Assim, com menor número de linfonodos a serem examinados, o patologista pode analisar múltiplos cortes usando técnicas mais sensíveis^{11,23}. O exame histológico específico do LFNS, com múltiplas secções e testes imuno-histoquímicos por meio de anticorpos primários para citoqueratina detecta mais facilmente micrometástases ocultas, modificando dessa forma, o estadiamento do câncer de mama²⁷. A detecção histológica de metástases axilares é significativamente maior com a biópsia do LFNS que a disseção axilar convencional¹¹, pois múltiplos cortes empregados na avaliação do LFNS podem detectar micrometástases não identificadas pelos cortes de rotina. A utilização de cortes seriados aumenta a porcentagem de metástases identificadas e imuno-histoquímica e não-sentinela entre 3% a 33% (média 9%), principalmente nos casos de carcinoma lobular³⁴. Em estudo de Turner et al., a probabilidade de envolvimento do linfonodo não-sentinela quando o linfonodo sentinela é livre de tumor pela análise da hemaroxilina-eosina e imuno-histoquímica é menor que 0,1% e a verdadeira taxa de falso-negativo usando cortes seriados e imuno-histoquímica para examinar todos os linfonodos não-sentinela é menor que 1% (1/103 pacientes)³². Estudos recentes demonstram menor sobrevida em pacientes com micrometástases detectadas por cortes seriados, técnicas de imuno-histoquímica ou por PCR^{1,27}. A doença micrometastática não detectada em linfonodos regionais pode ser a responsável por uma significativa proporção de pacientes no estágio I que falham ao tratamento.

Estudos realizados com 921 pacientes, demonstram que 9% dos espécimes axilares julgados negativos

pelas técnicas histopatológicas usuais foram considerados positivos quando analisados por cortes seriados em 6 níveis. A presença de micrometástases nos linfonodos axilares correlacionam-se com a tamanho do tumor e com a presença de invasão vascular. Nesse estudo, após seguimento médio de 5 anos, as pacientes com micrometástases apresentam menor sobrevida livre de doença (58% versus 74%) e sobrevida global (79% versus 88%), quando comparadas às pacientes axila negativa após cortes seriados dos linfonodos axilares¹⁹.

O valor prognóstico da detecção de micrometástases em LFNS e sua importância clínica são assuntos muito controversos. Alguns estudos sugerem que a presença de micrometástases confere pior sobrevida e maior taxa de recorrência, enquanto outros acreditam que as micrometástases não influenciam o prognóstico das pacientes com câncer de mama. A diferença na sobrevida observada entre pacientes com ou sem micrometástases foi de, aproximadamente, 10% a 20%^{11,32}.

CONCLUSÃO

A biópsia do LFNS é um método de estadiamento de câncer de mama que tem apresentado alta acurácia em prever o “status” linfonodal axilar. Além disso, pode evitar a linfadenectomia axilar em casos de axila negativa, não comprometendo a sobrevida e o controle local, bem como reduzir a morbidade e os custos do tratamento do câncer de mama. A técnica do azul-patente e do radioisótopo são complementares e, quando associadas, maximizam a localização do LFNS com alta acurácia. A linfadenectomia sentinela e sua avaliação através de múltiplos cortes e estudo imuno-histoquímico, aumenta a acurácia do estadiamento axilar no câncer de mama e pode, significativamente, identificar maior número de pacientes com micrometástases que a linfadenectomia convencional e a análise histológica de rotina dos linfonodos. No uso clínico da biópsia, o LFNS deve ser reservado a grandes centros com adequada coordenação da cirurgia, patologia e medicina nuclear, limitado a tumores pequenos (T1), implementado após um ensaio preliminar com consecutiva linfadenectomia axilar completa e conduzido após consentimento informado. Estudos aleatorizados e multicêntricos, com grande número de pacientes e longo seguimento, são necessários para analisar a validade clínica da biópsia do LFNS sentinela, antes que possamos adotá-la como procedimento axilar usual no manejo do câncer de mama inicial.

KEYWORDS

Sentinel lymph node;
Breast cancer.

ABSTRACT

SENTINEL LYMPH NODE: IS AN ALTERNATIVE TO THE AXILLARY DISSECTION?

The improvement of early detection breast cancer techniques, mainly through the screening mammography, has the diagnosis of tumors in early stages, without axillary node involment. Theoretically, these patients do not benefit from axillary lymph node dissection, however an accurate staging of breast cancer is essential to guide the handling and to determine the prognostic of the disease. The morbidity of axillary lymph node dissection reaches 30% when studied which emphasis the need of identifying patients with axillary node positive and precise indication lymphadenectomy.

More recently, an alternative has been proposed to lymphadenectomy in early breast cancer known as sentinel node biopsy (LFNS), defined as the first lymph node to receive the lymphatic tumor's drainage. LFNS, can be identified through combined methods of lymphatic mapping with radioisotope and coloring biological, is capable to predict the metastatic status of the axillary and perhaps to avoid lymphadenectomy in most cases.

The proposal of this review is to discuss the advantages and difficulties with this technique, as well as to demonstrate the association of techniques of lymphatic mapping to the biopsy of sentinel lymph node, allowing the accurate staging of axillary nodes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTINI JJ, LYMAN GH, COX C et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
2. AXELSSON CK, LONTOFT E, BAK M. Sentinel node – malignant melanoma and primary breast cancer. The significance of sentinel node in the treatment of malignant melanoma and primary breast cancer. *Ugeskr Laeger* 1999; 161: 2343-7.
3. BARNWELL JM, ARREDONDO MA, KOLLMÖRGEN D et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 126-30.
4. COX CE, PEDAS S, COX JM et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-51.
5. CSERNI G, BOROSS G, BALTAS B. The role of the histopathological analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. Preliminary findings. *Orv Hetil* 1998; 139: 1899-903.
6. DE CICCIO C, CHINOL M, PAGANELLI G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol* 1998; 15: 268-71.
7. DE CICCIO C, CREMONESI M, LUINI A et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-4.
8. FELDMAN SM, KRAG DN, MCNALLY RK, MOOR BB, WEAVER DL, KLEIN P. Limitation in gamma probe localization of sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1998; 188: 248-54.
9. GALIMBERTI V, ZURRIDA S, ZUCALI P, LUINI A. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *Breast J* 1998; 7: 8-10.
10. GIULIANO AE, BARTH AM, SPIVACK B, BEITSCH PD, EVANS SW. Incident and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of breast. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 185-9.
11. GIULIANO AE, DALE PS, TURNER RR, MORTON DL, EVANS SW, KRASNE DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-401.
12. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM, MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1994; 220: 391-8.
13. GASS EC, ESSNER R, GIULIANO AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 57-68.
14. GUENTHER JM, KRISHNAMOORTHY M, TAN LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer

- in community managed care setting. *Cancer J Sci* 1997; 3: 336-40.
15. GULEC SA, MOFFAT FL, CARROLL RG, KRAG DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1997; 41: 251-61.
 16. HILL AD, TRAN KN, AKHURST T et al. Lessons learned from 500 cases using of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528-35.
 17. HOHENBERGER P, REUHL T, MARKWARDT J, SCHLAG PM. Sentinel node detection in breast carcinoma. *Chirurg* 1998; 69: 708-16.
 18. HSUEH EC, GIULIANO AE. Sentinel lymph node technique for staging of breast cancer. *Oncologist* 1998; 3: 165-70.
 19. INTERNATIONAL (LUDWIG) BREAST CANCER STUDY GROUP. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-8.
 20. KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
 21. KRAG DN, WEAVER DL, ALEX JC, FAIRBANK JT. Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
 22. KUTTIYANAWALA MA, SAYED M, STOTTER A, WINDLER, REWD. Staging the axilla in breast cancer: an audit of lymph-node retrieval in one UK regional centre. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 280-2.
 23. LIBERMAN L, CODY HS, HILL AD et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999; 211: 835-44.
 24. MOORE MP, KINNE DW. Is axillary lymph node dissection necessary in the routine management of breast cancer? Yes. *Important Adv Oncol* 1996; 245-50.
 25. MUSTAFA IA, BLAND KI. Indications for axillary dissection in T1 breast cancer. *Am Surg Oncol* 1998; 5: 4-8.
 26. NIH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Treatment of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 1-5.
 27. NOUGUCHI M, TSUGAWA K, BANDO E et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node detection of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53(2): 97-104.
 28. ORR RK, HOEHN JL, COL NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 1999; 134: 764-7.
 29. PAGANELLI G, DE CICCIO C, CREMONESI M et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 49-53.
 30. POURQUIER D, LEMANSKI C, FAUROUS P et al. Cancer of the breast: the return of lymphadenectomy? *Bull Cancer* 1998; 85: 675-84.
 31. RUERS TJ, ROUMEN RM. No title available. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 2237-40.
 32. TURNER RR, OLLILA DW, KRASNE DL, GIULIANO AE. Histopathology validation of sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271-6.
 33. VALD S, OLMOS RA, JANSEN L, MULLER SH, HOEFNAGEL CA, NIEWEG O. Contribution of nuclear medicine to lymphatic mapping and sentinel node identification in oncology. *Ver Esp Med Nucl* 1999; 18: 111-21.
 34. VAN DIEST PJ, PETERSE HL, BORGSTEIN PJ, HOEKSTRA O, MIEJER CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S43-9.
 35. VERONESI U, PAGANELLI G, GALIMBERTI V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.

Endereço para correspondência:

*Kenia Melissa Borghetti
Rua Luciana de Abreu, 471, sala 601
90570-060 – Porto Alegre, RS*