

**PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA
GUIADA POR ULTRA-SOM PARA DETECÇÃO
DE METÁSTASES AXILARES NÃO PALPÁVEIS
NOS PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA
CANDIDATOS AO PROCEDIMENTO DE
LINFONODO SENTINELA**

MARCO ANTONIO TANNUS BUENO MAIA

Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Rubens Chojniak

Co-orientador: Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima

São Paulo

2007



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Maia, Marco Antonio Tannus Bueno.

Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultra-som para detecção de metástases axilares não palpáveis nos pacientes com câncer de mama candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela / Marco Antonio Tannus Bueno Maia -- São Paulo, 2007.

53p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Rubens Chojniak

Descritores: 1. CANCER DA MAMA/ultrasonografia. 2. BIÓPSIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA. 3. ULTRASONOGRAFIA MAMÁRIA. 4. BÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA. 5. AXILA. 6. METÁSTASE.

"Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muita nos aproxima."

(Louis Pasteur)

DEDICATÓRIA

A meu pai, Lineu José Bueno Maia, *in memoriam*.

À minha mãe, Ivone Tannus Bueno Maia

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Rubens Chojniak, pelo incentivo, apoio e paciência na orientação desta tese.

Ao Dr. Eduardo Nóbrega Pereira Lima e sua equipe, pelo estímulo e auxílio a este projeto.

A todo o setor de Ultra-som do Departamento de Imagem do Hospital A.C. Camargo

Aos colegas médicos Alex Dias, Alexandre da Fonte, Miriam Rosalina Brittes, Marcony, Marcos Duarte e todos aqueles que conviveram comigo neste período

Ao Departamento de Mastologia do Hospital A.C. Camargo, em especial ao Dr. Juan e Dra. Maria do Socorro

A Suely Francisco e toda sua equipe, que suportam nossos altos e baixos sempre sorrindo.

RESUMO

Maia MATB. **Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultra-som para detecção de metástases axilares não palpáveis nos pacientes com câncer de mama candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela.** São Paulo; 2007 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A presença de metástase axilar nos pacientes com câncer de mama é um dos fatores prognósticos mais importantes. O procedimento de pesquisa do linfonodo sentinela já está consagrado como abordagem padrão para a determinação do *status* axilar nos pacientes com axila clinicamente negativa. Este procedimento é de alta complexidade e prolonga o tempo de cirurgia. Cerca de 30 a 40% dos pacientes encaminhados para este procedimento apresentam metástase axilar. O ultra-som da axila com punção aspirativa de linfonodos atípicos é mais sensível que a palpação na detecção de metástase axilar podendo melhorar a seleção de pacientes para realização do procedimento do linfonodo sentinela. **Objetivo:** Avaliar o impacto da utilização pré-operatória do ultra-som de axila associado à punção aspirativa com agulha fina de linfonodos atípicos na detecção de metástases axilares não palpáveis nos pacientes com câncer de mama candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela. **Métodos:** Entre janeiro de 2006 e maio de 2007, foi realizado ultra-som de axila em 82 pacientes com câncer de mama e axila clinicamente negativa encaminhados para a realização do procedimento de linfonodo sentinela. Linfonodos atípicos ou suspeitos foram puncionados com agulha fina. **Resultados** A punção aspirativa com agulha fina detectou metástase axilar em 8(10%) dos 82 pacientes. Do total de 21 pacientes com diagnóstico cirúrgico de comprometimento axilar 8 (38%) foram detectados pela ultra-sonografia com punção aspirativa associada. Entre os critérios para classificação de linfonodo atípico, formato arredondado foi o melhor critério para determinação de presença de malignidade. **Conclusões:** A sensibilidade para o ultra-som de axila associado à punção aspirativa é de 38% e 10% dos pacientes poderiam ser dispensados do procedimento de linfonodo sentinela.

SUMMARY

Maia MATB. [Fine-needle aspiration ultrasonography for the detection of non palpable axillary metastases in patients with breast cancer candidates for sentinel lymph node biopsy. São Paulo; 2007 [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Axillary metastases in breast cancer patients is one of the most important prognostic factors. Sentinel node biopsy is an important tool in staging patients without clinical evidence of axillary adenopathy. Some 30 to 40% breast cancer patients scheduled for sentinel node biopsy have axillary metastases at final surgical biopsy. Ultrasound is more sensitive than clinical examination alone in detecting such lymph nodes.

Objective: To evaluate the impact of axillary ultrasonography associated with fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes for detecting axillary metastases in breast cancer patients candidates for sentinel node biopsy. **Methods:** Between January 2006 and May 2007, 82 patients with breast cancer and no clinical evidence of axillary nodal metastases, candidates for the sentinel node biopsy, had their axilla examined by ultrasound and when suspicious lymph nodes were found, a fine-needle aspiration was performed. **Results:** Fine-needle aspiration detected axillary metastases in 8 (10%) of the 82 patients. These 8 patients represent 38% of the total of 21 who had proven metastases at surgery. For the detection of lymph node metastases, round shape was the best ultrasound characteristic in predicting the presence of malignancy. **Conclusion:** The sensitivity for fine-needle aspiration associated with axillary ultra-sound is 38% and 10% of the patients could be spared sentinel node biopsy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Algoritmo atual para investigação do *status* linfonodal da axila clinicamente negativa (em preto) e modificação proposta incluindo ultra-sonografia associada à punção aspirativa com agulha fina de linfonodos atípicos (em vermelho) 15
- Figura 2** Linfonodo atípico com formato arredondado. 19
- Figura 3** Punção aspirativa com agulha fina de linfonodo atípico. 21
- Figura 4** SPECT-CT de linfonodo atípico. 23
- Figura 5** Fluxograma com resultados do ultra-som, punção aspirativa com agulha fina e resultado histológico final pela cirurgia. 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Categorias do sistema Bi-Rads® de classificação de achados de exame mamográfico, respectivos índices esperados de malignidade e sugestão de conduta.	3
Tabela 2	Distribuição dos grupos de indicação cirúrgica e resultado anátomo-patológico final.	29
Tabela 3	Características demográficas dos pacientes com diagnóstico final de câncer de mama e características histológicas dos tumores neste grupo.	30
Tabela 4	Critérios de atipia ultra-sonográfica encontrados nos linfonodos axilares.	31
Tabela 5	Resultados para sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia para ultra-som, punção aspirativa com agulha fina e técnicas combinadas.	34
Tabela 6	Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia, kappa e significância estatística para critérios de linfonodos atípicos.	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
ASBI	American Society of Breast Imaging
Bi-Rads®	<i>Breast imaging reporting and data system.</i>
CENEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
MBq	MegaBequerel
mCi	miliCurie
mm	milímetro
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.</i>
PAAF	Punção aspirativa com agulha fina.
Sn	Estanho
SPECT-CT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
Tc	Tecnécio
usg	Ultra-som

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	16
3	PACIENTES E MÉTODOS	17
3.1	Pacientes	17
3.2	Métodos	18
3.2.1	Ultra-sonografia axilar	18
3.2.2	Marcação do linfonodo sentinela	19
3.2.3	Punção aspirativa do linfonodo atípico	20
3.2.4	Marcação do linfonodo atípico	21
3.2.5	Pesquisa intra-operatória, ressecção e análise anátomo-patológica do linfonodo sentinela e/ou atípico	23
3.2.6	Esvaziamento axilar	24
3.2.7	Coleta e Análise de Dados	25
3.3	Análise Estatística	26
4	RESULTADOS	28
5	DISCUSSÃO	36
6	CONCLUSÃO	46
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

ANEXO

Anexo 1 Ficha de coleta de dados

1 INTRODUÇÃO

O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2006 foi de 48930, sendo o risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2005)

Na região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com um risco estimado de 71 casos novos por 100 mil. É o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o primeiro entre as mulheres (cerca de 1 milhão de casos novos estimados) (Ministério da Saúde 2005).

Mais da metade dos casos novos ocorre em países desenvolvidos. A incidência de câncer de mama feminino apresentou um crescimento contínuo na última década, o que pode ser resultado de mudanças sócio-demográficas e um melhor acesso aos serviços de saúde. Seu prognóstico é bom se diagnosticado nas fases iniciais e, portanto o esforço dos programas de saúde concentra-se na tentativa de abreviar e otimizar os métodos diagnósticos (Ministério da Saúde 2005).

O diagnóstico e a avaliação da extensão desse tumor envolvem uma abordagem multidisciplinar baseada em três elementos: exame clínico, métodos de imagem e avaliação anátomo-patológica. Nas últimas décadas, ocorreram importantes avanços no instrumental diagnóstico e terapêutico para o câncer de mama no sentido de melhorar tanto a sobrevida como a qualidade de vida dos pacientes.

Sua detecção através do exame clínico e da mamografia é fundamental para o diagnóstico precoce, por melhorar o prognóstico da doença. O rastreamento anual

tem permitido conhecer a história natural do câncer de mama, sobretudo do carcinoma ductal *in situ* de crescimento lento e também de pequenos tumores, antes de se tornarem invasivos (MARQUES e AITA 2006).

Estudos demonstraram que indivíduos que realizam o exame anualmente tiveram tumores menores, tendo impacto assim na redução da mortalidade (MARQUES e AITA 2006).

A realização da mamografia anual é recomendada pelo Ministério da Saúde a partir dos 50 anos. As Sociedades Americana de Câncer (ACS) e Americana de Imagem da Mama (ASBI) recomendam a mamografia de rastreamento a partir dos 40 anos (MARQUES e AITA 2006).

Para a padronização do laudo mamográfico foi criada pelo Colégio Americano de Radiologia a classificação Bi-Rads® (*Breast imaging reporting and data system*). Essa classificação hoje adotada internacionalmente estratifica os achados mamográficos por risco de câncer e é acompanhada de uma sugestão de conduta baseada neste risco (OBENAUER et al. 2005; LIBERMAN e MENELL 2003; BALLEYGUIER et al. 2007). Tabela 1.

Tabela 1 - Categorias do sistema Bi-Rads® de classificação de achados de exame mamográfico, respectivos índices esperados de malignidade e sugestão de conduta.

CATEGORIAS BI-RADS®			
CATEGORIA	INTERPRETAÇÃO	VALOR PREDITIVOPOSITIVO	CONDUTA
0	Inconclusivo		Exame adicional
1	Benigno	0 %	Controle anual a partir dos 40 anos
2	Benigno	0 %	Controle anual a partir dos 40 anos
3	Provavelmente benigno	<2%	Controle semestral
4 (A, B, C)	Suspeito	>2 e <90%	Biópsia
5	Provavelmente maligno	>95%	Biópsia
6	Lesão maligna (biopsiada ou diagnosticada), não submetida a terapia definitiva.	100%	

Fonte: American College of Radiology-ACR

Além da mamografia novas modalidades de imagem têm sido utilizadas como auxiliares na avaliação mamária como a ultra-sonografia e a ressonância magnética, proporcionando importante impacto no prognóstico e sobrevida da doença (KOPANS et al. 1996; KELCZ et al. 1996). Dentro deste contexto, destaca-se o exame de ultra-som que é um método muito utilizado por ser não invasivo, de fácil execução, possibilitando a aquisição de imagens anatômicas em tempo real com representação das estruturas e órgãos em imagens seccionais e em múltiplos planos de orientação espacial (KOPANS et al. 1996).

Além da sua capacidade em distinguir na maioria das vezes entre lesão cística ou sólida, pode ajudar a diferenciar entre lesão benigna e maligna, ajudando a se aproximar mais corretamente do diagnóstico. É ainda útil em ajudar a elucidar achados clínicos que vão desde uma área de protrusão do ligamento de Cooper simulando nódulo ou condensação, até neoplasias não visualizadas em mamas densas

ou mesmo em mamas com moderada substituição adiposa, mas onde não se detecta o nódulo ou outra alteração na mamografia. Além disso, é um método importante e cada vez mais em uso em procedimentos intervencionistas onde se pode realizar a punção aspirativa com agulha fina (PAAF), a biópsia percutânea com agulha grossa (“core biopsy”), e a mamotomia em tempo real, sem a utilização de radiação ionizante, com mínimo desconforto. A ultra-sonografia mamária intervencionista permite ainda a marcação de lesões profundas por agulhamento por fio ou com radioisótopos (PARKER et al. 1993; JACKMAN et al. 1994; DERSHAW et al. 1996; MELO et al. 2003).

Coletadas as amostras anátomo-patológicas, o diagnóstico histológico do câncer de mama está estabelecido. A classificação patológica em conjunto com outros fatores, como a extensão da doença, mensurada pela presença de metástase axilar ou em outros órgãos, determinam o prognóstico e a conduta terapêutica (RECHT e HOULIHAN 1995).

A glândula mamária apresenta como via de drenagem linfática preferencial os plexos axilares, possuindo ainda drenagem para cadeias supra-claviculares, mamas internas e muito raramente os da mama contra-lateral. Assim, a presença de metástases em linfonodos axilares nos pacientes com câncer de mama se torna um dos fatores prognósticos mais importantes em termos de recorrência e sobrevivência (CARTER et al. 1989).

A maioria dos estudos estratifica risco de acordo com o número de linfonodos comprometidos, baseado no estudo do *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP): linfonodo negativo, 1-3 linfonodos positivos, 4-9 linfonodos positivos, e

10 ou mais linfonodos positivos, com taxa de sobrevida de 5 anos de 82%, 73%, 45%, e 24% respectivamente (VERONESI et al. 1997).

A identificação da presença de comprometimento de estruturas linfonodais define condutas, assim, para os pacientes com axilas livres de comprometimento é instituído tratamento cirúrgico de preservação estrutural enquanto para os pacientes com comprometimento axilar é feito o esvaziamento axilar completo (MILLET et al. 2007).

Em alguns centros esta informação pode ainda ser utilizada para programação de quimioterapias neo-adjuvantes, também chamada de terapia de indução primária ou pré-operatória que demonstraram taxa de resposta clínica em torno de 78% (BONADONNA et al. 1990). Esta estratégia tem como finalidade tornar pacientes inoperáveis em operáveis, pela diminuição do volume tumoral, permitindo cirurgias conservadoras, proporcionando menos seqüelas ao paciente.

Tradicionalmente, a avaliação da presença de comprometimento axilar é feita através do exame clínico, sem a utilização de métodos de imagem ou biópsia. Se linfonodos forem percebidos pelo examinador, os mesmos podem ser considerados aumentados por causas benignas (por exemplo, hiperplasia reacional) ou considerados malignos pela sua consistência endurecida (RECHT e HOULIHAN 1995). No entanto, sabe-se que a acurácia da palpação da axila como método de detecção de metástases linfonodais tem se mostrado baixa e depende de diversos fatores tais como experiência do examinador, tipo físico do paciente e presença de micro-metástases.

Em seu estudo, SACRE (1986) dividindo os tumores primários em sub-grupos de acordo com seu tamanho, detectaram índice de falso-negativo (axilas

cl clinicamente negativas, mas que continham células tumorais no exame histológico) em 34% dos casos e falso-positivo (axilas clinicamente positivas, mas com exame histológico negativo) em 67% dos casos, nos tumores T1; os respectivos valores falso-negativo e falso positivo para tumores T2 foram de 44% e 13%. Em estudo mais recente de PTASZYNSKI et al. (1994) avaliando pacientes com tumores menores que 5 cm, os resultados falso-negativo e falso positivo para o exame clínico foram, respectivamente de 15% e 51%.

Em função da importância do *status* linfonodal da axila na definição de prognóstico e conduta e da baixa acurácia da palpação, o procedimento de remoção completa e análise histológica dos linfonodos axilares, denominado esvaziamento axilar completo, foi por muito tempo considerado o padrão ouro na avaliação deste comprometimento (RECHT e HOULIHAN 1995). Porém, este procedimento pode acarretar uma série de complicações para o paciente, entre elas linfedema, parestesia, perda de força muscular e formação de seroma (LOTZE et al. 1981; KISSIN et al. 1986; SHAW e RUMBALL 1990; IVENS et al. 1992; MAUNSELL et al. 1993).

MAUNSELL et al. (1993) relataram a ocorrência de linfedema em 24 % dos casos e perda de força muscular em 26%.

A fim de evitar as seqüelas associadas ao esvaziamento axilar completo, novas técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas com intuito de identificação intra-operatória do linfonodo que se apresente com a maior chance de conter metástase.

Conceitualmente se identificarmos o primeiro linfonodo da série responsável pela drenagem da área onde se encontra o tumor primário nele encontraremos com a maior probabilidade a presença de células metastáticas mesmo que este linfonodo

ainda não tenha sido macroscopicamente alterado; a este conceito é dado o nome de linfonodo sentinela.

O termo linfonodo sentinela foi primeiramente utilizado por GOULD et al. em 1960, ao estudarem câncer de glândulas parótidas descrevendo o primeiro linfonodo que recebia os vasos linfáticos provenientes do tumor e a importância desta drenagem linfática foi destacada por Cabañas em 1967 ao pesquisar com o uso de linfografias por raios-X os pacientes portadores de câncer de pênis e evidenciar sobrevida de 90% em 5 anos, naqueles casos em que a histologia dos linfonodos mostrava ausência de metástase (GOULD et al. 1960; RIVEROS et al. 1967).

Os primeiros a investigarem o linfonodo sentinela no câncer de mama foram KRAG et al. em 1993, utilizando radiosótopos e GIULIANO et al. (1994) através da técnica do corante azul patente. Em 1997 VERONESI et al. identificaram o linfonodo sentinela em 98% dos casos com a injeção sub-dérmica de radioisótopos e a identificação intra-operatória com sonda de detecção (“gamma-probe”).

O procedimento do linfonodo sentinela baseia-se então no princípio de que a drenagem tumoral se faz pelo sistema linfático através de uma via lógica a partir de níveis proximais para níveis mais distais. O primeiro linfonodo da base de drenagem do tumor, chamado de sentinela seria aquele com o maior risco de metástase (VERONESI et al. 1997; GIULIANO et al. 1994; KRAG et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

Desenvolvidos simultaneamente, hoje duas abordagens são utilizadas isoladamente ou em conjunto para a localização intra-operatória do linfonodo sentinela: pela utilização da injeção peri-tumoral de partículas de pequeno tamanho

marcadas com isótopos emissores de radiação gama e/ou pela injeção peri-tumoral de corantes azuis (Krag et al. 1993; Giuliano et al. 1994).

Quando realizada utilizando marcação por isótopos emissores de radiação gama, são realizadas imagens de seus trajetos e pontos de concentração nos linfonodos com equipamentos do tipo gama-câmara utilizados ainda para auxiliar na marcação cutânea de suas topografias.

O conhecimento e a determinação destas localizações prévias permite a detecção intra-operatória com sondas portáteis de detecção intra-operatória do tipo “gama-probe” que guiam o cirurgião até a área do linfonodo pela emissão de radiação.

Estudos demonstram que o procedimento de linfonodo sentinela substitui o esvaziamento axilar completo para o estadiamento axilar podendo determinar ou não a necessidade de se realizar um procedimento cirúrgico mais amplo (Veronesi et al. 1997; Giuliano et al. 1994; Krag et al. 1998; Giuliano et al. 2000; Veronesi et al. 2001).

Quando o linfonodo sentinela é negativo toda a base de drenagem pode ser considerada negativa, não havendo, portanto, necessidade de uma ressecção mais ampla. Porém, quando positivo, é indicada uma ressecção cirúrgica ampla, como o esvaziamento axilar completo (níveis I e II ou dos 10 primeiros linfonodos) (Recht e Houlihan 1995).

Deste modo, a localização do linfonodo sentinela e sua biópsia representam um dos mais importantes avanços no tratamento cirúrgico nos pacientes com câncer de mama, tendo produzido importantes mudanças na sua abordagem, substituindo o esvaziamento axilar completo no estadiamento dos pacientes com axilas cujo exame

clínico é negativo (VERONESI et al. 1997; GIULIANO et al. 1994; KRAG et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

A pesquisa do linfonodo sentinela de acordo com os padrões atuais de localização é um processo complexo envolvendo múltiplas etapas antes, durante e depois da cirurgia. No setor de Medicina Nuclear do Hospital A. C. Camargo o paciente apresenta-se na véspera da cirurgia para a injeção de um rádio-fármaco, no caso, o ^{99m}Tc -Dextran-500. Após a injeção é necessária a massagem da mama para a migração do rádio-fármaco e posterior localização do mesmo na gama-câmara. Este procedimento demanda aproximadamente 2 horas no setor de Medicina Nuclear. Após esta etapa o paciente aguarda a cirurgia, normalmente realizada no dia seguinte. Durante o ato cirúrgico, o cirurgião utiliza-se do “gama-probe” para identificar o linfonodo sentinela e, após a sua remoção, aguarda a análise histológica para decisão quanto à possibilidade de preservação da axila ou da necessidade de realização do esvaziamento completo.

Inúmeros fatores podem contribuir para o sucesso e no tempo total do procedimento. Entre estes fatores destacam-se a experiência do cirurgião no manuseio do “gama-probe”, podendo a sua inabilidade prolongar o ato operatório e o tempo de espera para obtenção do resultado da biópsia por congelação. Em suma, todo o procedimento é complexo, prolonga o tempo cirúrgico e esta sujeito a falhas nas suas diferentes etapas.

A falha no procedimento de linfonodo sentinela pode ocorrer pela não identificação do linfonodo sentinela por ausência de migração do rádio-fármaco, por dificuldade de reconhecimento ou de remoção intra-operatório do mesmo, ou ainda pela remoção de um linfonodo que não é o verdadeiro sentinela. O acometimento

tumoral maciço da cadeia de drenagem linfonodal, levando à migração do rádio-fármaco para um linfonodo de cadeia de drenagem não preferencial, chamado falso sentinela, é apontada como um dos principais fatores de resultados falso negativos (GIULIANO et al. 1994; VERONESI et al. 1997; KRAG et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

Outros fatores relacionados como potencial causa de insucesso são: a indicação da pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com axila clinicamente comprometidas; a dose e a técnica de injeção do rádio-fármaco; o tempo decorrido entre a injeção do marcador e a cirurgia; entre outros. Na literatura, os índices de insucesso do procedimento de localização do linfonodo sentinela variam desde 0 até 15% (GIULIANO et al. 1994; VERONESI et al. 1997; KRAG et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

Os índices de malignidade na biópsia do linfonodo sentinela variam de acordo com tamanho e grau histológico da neoplasia mamária além da eficiência pré-operatória de avaliação da axila. De acordo com o estudo de TANIS et al. (2002) o linfonodo sentinela contém metástase axilar em 40 % dos casos e em 50 % dos casos estes linfonodos são palpáveis na cirurgia, mas não são detectados no exame clínico pré-operatório.

A melhora na detecção pré-operatória de algumas destas axilas comprometidas pode reduzir o número de estudos com o linfonodo sentinela. Cerca de 15 a 60% dos pacientes com axilas clinicamente negativas possuem comprometimento linfonodal (CUTLER e CONNELLY 1969; SCHAAPVELD et al. 2004).

O ultra-som, pela sua disponibilidade, fácil execução e baixo custo tem sido avaliado como ferramenta na tentativa de melhorar a detecção pré-operatória do comprometimento axilar em pacientes com câncer de mama.

VASSALLO et al. (1992) estudaram os critérios de diferenciação entre os linfonodos axilares benignos e malignos considerando como critérios para linfonodo suspeito ou atípico ao ultra-som, entre outros, a relação entre diâmetro transversal e diâmetro longitudinal maior que 0,5, dando ao linfonodo aspecto arredondado. MOBBS et al. (2005) avaliando retrospectivamente axilas de portadores de cancer de mama com ultra-sonografia utilizaram como critérios de atipia o formato arredondado, a perda de hilo, e espessamento cortical obtendo sensibilidade de 40% e especificidade de 82%, na detecção de linfonodos comprometidos em pacientes com câncer de mama, sem a utilização de punção aspirativa com agulha fina.

DE FREITAS et al. (1991) e BRUNETON et al. (1996), demonstraram a utilidade do ultra-som de axila e suas vantagens, na detecção de linfonodos comprometidos, em axilas clinicamente negativas. JALES et al. (2005) em um dos poucos estudos sobre o tema realizados no Brasil, avaliaram o desempenho do ultra-som da axila na detecção de metástases axilares em pacientes com câncer de mama, utilizando-se de 12 critérios morfológicos e cinco Doppler-velocimétricos e concluiu que o volume do linfonodo foi ao critério que apresentou o melhor índice de sensibilidade (62%); neste mesmo estudo, nenhum parâmetro Doppler-velocimétrico obteve índices de sensibilidade maior que 50%. Apesar de desempenho superior ao exame clínico de palpação, a baixa sensibilidade tem sido apontada pela maioria destes autores como sendo a sua maior limitação (DE FREITAS et al. 1991; BRUNETON et al. 1996; YANG et al. 1996; JALES et al. 2005).

Outros estudos adicionaram a punção aspirativa com agulha fina à ultrasonografia axilar sugerindo que esta associação poderia trazer alguma vantagem na detecção pré-operatória de linfonodos axilares comprometidos.

Em seu estudo, por exemplo, BONNEMA et al. (1997) realizaram punção aspirativa de todos os linfonodos até o número de quatro por axila, independentemente de seu aspecto morfológico e encontrou 26% de axilas comprometidas. DEURLOO et al. (2003) utilizou como critérios para linfonodo atípico menor diâmetro maior que 5 mm ou aspecto da cortical alterado, encontrando uma especificidade e sensibilidade de 100% e 75,5%..

Nestes estudos, utilizando-se de diferentes critérios para classificação de linfonodos suspeitos ou atípicos, o ultra-som de axila associado à punção aspirativa com agulha fina demonstraram índices de sensibilidade e especificidade que justificaram para vários autores a sua utilização pré-operatória na avaliação da axila nos pacientes com câncer de mama (BONNEMA et al. 1997; DE KANTER et al. 1999; MOTOMURA et al. 2001; BEDROSIAN et al. 2003; DEURLOO et al. 2003; KUENEN-BOUMEESTER et al. 2003; SAPINO et al. 2003).

A associação da punção aspirativa à ultra-sonografia axilar traz uma melhora nos índices de especificidade, porém sua principal limitação persiste sendo a baixa sensibilidade atribuída ao fato de que somente linfonodos apresentando critérios de atipia e dimensões aumentadas são consistentemente identificados e passíveis de serem submetidos à punção aspirativa; linfonodos com micro-metástases podem não ser identificados e linfonodos maiores de 10mm são muitas vezes detectados à palpação (BONNEMA et al. 1997; DE KANTER et al. 1999; MOTOMURA et al. 2001; BEDROSIAN et al. 2003; DEURLOO et al. 2003;

KUENEN-BOUMEESTER et al. 2003; SAPINO et al. 2003). Além disso, a limitada quantidade de material obtida por punção aspirativa oferece baixos índices de sensibilidade e pouca confiança nos resultados negativos. Contudo, os resultados positivos obtidos por punção aspirativa são altamente confiáveis, com altos índices de especificidade e valor preditivo positivo próximos de 100%, e raros resultados falso-positivos consistentemente relatados na literatura (DE KANTER et al. 1999; ORUWARI et al. 2002; DAVIS et al. 2006).

Segundo ALVAREZ et al. (2006) em trabalho de revisão um resultado negativo de comprometimento axilar obtido por ultra-sonografia axilar sem ou com punção aspirativa em portadores de câncer de mama é pouco confiável, não permitindo a decisão quanto a se evitar esvaziamento axilar total, sendo a verificação histológica do linfonodo sentinela ainda necessária.

A superiordade da ultra-sonografia axilar associada à punção aspirativa com agulha fina, em relação ao exame clínico na detecção de metástases axilares e a alta confiança dos resultados obtidos com punção aspirativa de linfonodos atípicos, pode contudo contribuir para uma melhor seleção de pacientes candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela. Pacientes com resultados positivos para malignidade em punção aspirativa, poderiam ser submetidos diretamente ao esvaziamento axilar ou outro tipo de terapia, sem a necessidade de comprovação histológica do *status* linfonodal, sendo portanto poupados do procedimento de linfonodo sentinela (ALVAREZ et al. 2006).

Uma melhor seleção de pacientes candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela pode reduzir custos, tempo e permitir a realização de outros procedimentos antes da cirurgia, tais como radioterapia ou quimioterapia neo-adjuvante.



A utilização da ultra-sonografia com punção aspirativa para avaliação da axila em pacientes com câncer de mama têm despertado o interesse recente de muitos autores (GILISSEN et al. 2007)

ALTOMARE et al. em 2007, utilizando ultra-som associada a punção aspirativa identificou metástases clinicamente ocultas em 30% dos pacientes, concluindo em seu estudo que o ultra-som de axila com punção aspirativa deve ser incluído regularmente entre os procedimentos de estadiamento pré-operatório nos pacientes com câncer de mama.

GENTA et al. em 2007, avaliou entre outros aspectos, a relação custo/benefício da punção aspirativa e ultra-som de axilas em pacientes com câncer de mama concluindo que a inclusão da ultra-sonografia axilar com punção aspirativa associada proporcionou uma detecção de metástases clinicamente ocultas em 12% dos pacientes e uma redução total de custos na investigação da axila em 8% (GENTA et al. 2007).

Estudos tem apontado a identificação pré-operatória de axilas adicionais comprometidas variando entre 1 a 26%, evitando muitas vezes a realização de procedimentos de pesquisa do linfonodo sentinela (VAN RIJK et al. 2006)

A variação destes índices de detecção podem ser relacionadas a fatores da população estudada, experiência da equipe envolvida nas diferentes etapas do processo de investigação do *status* linfonodal como: palpação, ultra-sonografia, medicina nuclear, cirurgia e patologia. Pode ser ainda influenciada pelos critérios adotados para classificação ultra-sonografica de atipia. Este índice de detecção é, portanto específico para cada instituição e é importante conhecê-lo, para que se possa estabelecer um política de uso desta ferramenta dentro do fluxo de investigação do

status de comprometimento linfonodal da axila. Atualmente a rotina do Hospital A. C. Camargo para pacientes com câncer de mama e axilas consideradas clinicamente negativas é a condução direta à cirurgia com pesquisa do linfonodo sentinela (Figura 1).

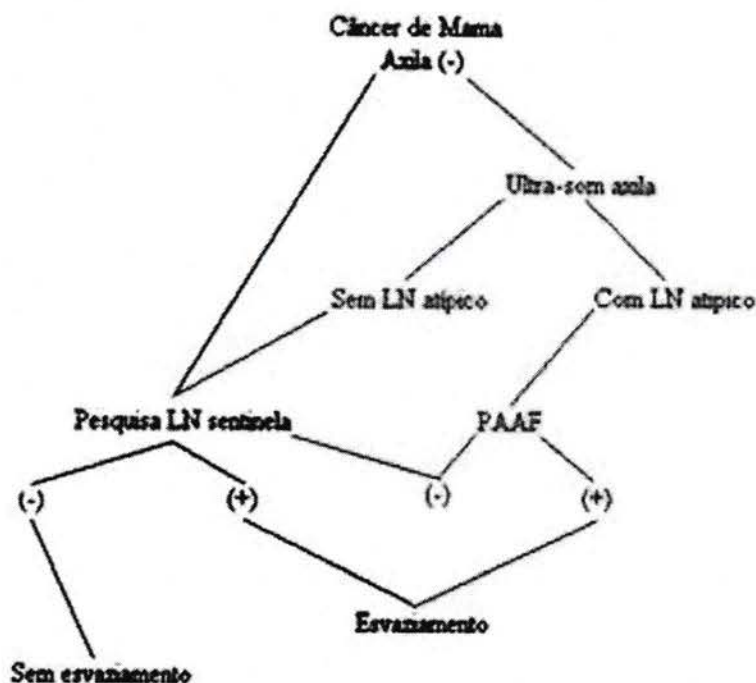


Figura 1 - Algoritmo atual para investigação do status linfonodal da axila clinicamente negativa e modificação proposta incluindo ultra-sonografia associada à punção aspirativa com agulha fina de linfonodos atípicos.

2 OBJETIVO

Avaliar o impacto da utilização pré-operatória do ultra-som de axila associado à punção aspirativa com agulha fina de linfonodos atípicos na detecção de metástases axilares não palpáveis nos pacientes com câncer de mama candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Este é um estudo prospectivo conduzido com os pacientes matriculados no Hospital A. C. Camargo e encaminhados pelo Departamento de Mastologia ao Setor de Medicina Nuclear para realização do procedimento de localização pré-operatória do linfonodo sentinela indicado pelo diagnóstico anátomo-patológico de câncer de mama ou por apresentarem lesão mamária com suspeita clínica e radiológica de câncer no período de janeiro de 2006 a maio de 2007. Os prontuários médicos destes pacientes foram analisados pelo pesquisador no Setor de Medicina Nuclear antes do início do procedimento e somente aqueles pacientes com registro em prontuário de axila considerada clinicamente negativa foram convidados a participar do estudo.

O procedimento de pesquisa do linfonodo sentinela é realizado rotineiramente às segundas e às quartas-feiras e, com exceção da ocasional impossibilidade da presença do pesquisador nestes dias, os pacientes foram consecutivamente convidados a participar do estudo. Todos os pacientes incluídos no estudo consentiram em participar e forneceram o termo de consentimento previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital A. C. Camargo.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Ultra-sonografia axilar

Os pacientes realizaram inicialmente o ultra-som da axila, buscando-se encontrar linfonodo suspeito ou atípico. O ultra-som da axila foi realizado no setor de ultra-sonografia do Hospital A. C. Camargo utilizando transdutor linear de banda larga de 5 a 12 MHz (modelo L12-5), com aparelho HDI 5000 (*ATL-Ultrasound; Philips Medical System Company*). O exame ultra-sonográfico foi realizado pelo pesquisador principal ou médicos radiologistas supervisionados pelo mesmo. Todos examinadores possuem título de especialista em radiodiagnóstico pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e experiência em ultra-sonografia de mamas, axilas e punção aspirativa com agulha fina de pelo menos cinco anos no Hospital A. C. Camargo, considerado centro de referência em oncologia mamária.

A axila foi avaliada com os pacientes em decúbito dorsal e com o braço em extensão posterior, salvo nos casos em que o paciente apresentou alguma limitação física, sendo realizadas varreduras em toda a sua extensão, através de múltiplos planos, com ênfase para os locais onde o linfonodo sentinela é encontrado na maioria das vezes, ou seja, na porção inferior da axila, próximo ou atrás da borda lateral do músculo peitoral maior.

Os linfonodos foram considerados atípicos ou suspeitos quando apresentaram uma ou mais das seguintes características descritas em estudos prévios por VASSALLO et al. (1992) e DEURLOO et al. (2003).

- ✓ menor diâmetro maior que 5 mm;
- ✓ espessura cortical maior que 2,3 mm;



- ✓ forma arredondada (Relação diâmetro transversal/Diâmetro longitudinal > 0,5) (Figura 2).

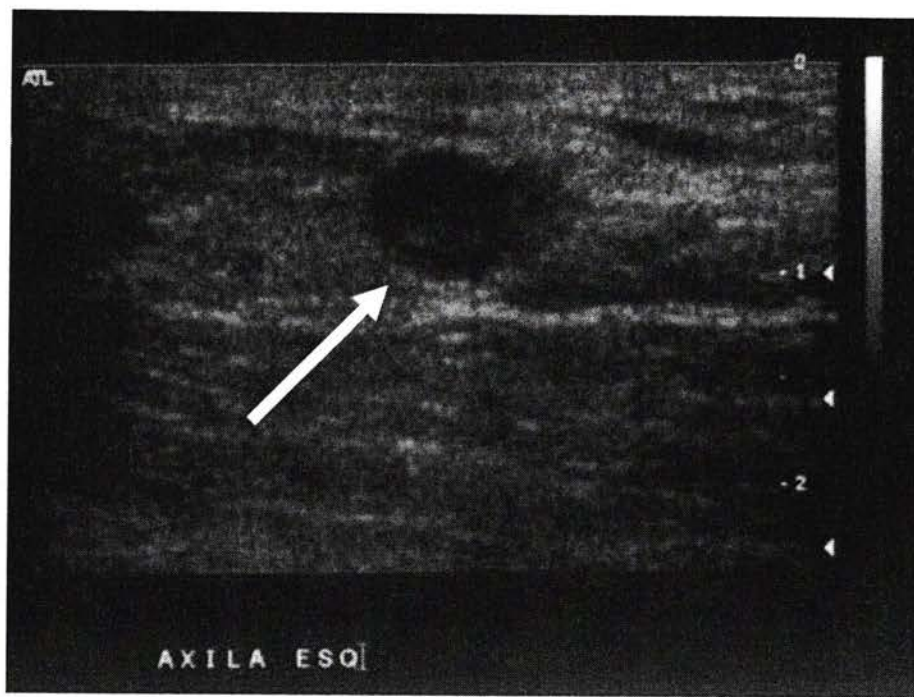


Figura 2 - Linfonodo atípico com formato arredondado.

3.2.2 Marcação do linfonodo sentinela

O procedimento se inicia através da injeção peri-tumoral do rádio-fármaco ^{99m}Tc -Dextran-500 diretamente em lesões palpáveis da mama, com o auxílio da ultra-sonografia nas lesões ecograficamente visíveis e por meio de orientação mamográfica nas microcalcificações.

O radiofármaco no volume de 1ml contendo 1 mCi (37 MBq) foi obtido pela marcação de *kit* de micropartículas de Dextran-500 (IPEN-CNEN-SP) com 3ml de solução estéril contendo 3mCi (111MBq) ^{99m}Tc -Pertecnetato de Sódio seguidos de 15 minutos de incubação.

A injeção é realizada em quatro pontos cardeais peri-tumorais nas lesões palpáveis. Nas lesões não palpáveis a injeção é realizada num único ponto peritumoral. Após a injeção do rádio-fármaco, os pacientes são orientados a realizar uma massagem na mama por cerca de 40 minutos a fim de promover uma migração mais rápida.

As imagens foram obtidas 90 minutos após a injeção, nas projeções anterior e oblíqua axilares com Matriz 256 x 256 W, com 90 segundos de aquisição para a demonstração das topografias de migração e projeção do linfonodo sentinela e marcada na pele com tinta a partir de identificação simultânea e em tempo real na gama-câmara.

O tempo total desta etapa pré-operatória do procedimento sentinela deste o início até a marcação na pele é de aproximadamente 2 horas.

Os procedimentos de medicina nuclear foram realizados utilizando-se os aparelhos Starcam 600 XRT e Millenium VG Hawkeye e *workstation* Entegra (*General Electric Medical Systems*). A interpretação destes estudos foi realizada por médicos nucleares com título de especialista pelo Colégio Brasileiro de Radiologia e experiência de mais de dez anos em centro oncológico e na pesquisa de linfonodo sentinela.

3.2.3 Punção aspirativa do linfonodo atípico

Após a marcação do linfonodo sentinela no Setor de medicina nuclear os pacientes portadores de linfonodos atípicos à ultra-sonografia retornaram a sala de ultra-som para a realização de punção aspirativa com agulha fina. Todos os linfonodos atípicos identificados foram submetidos a punção aspirativa realizada

sempre pelo mesmo pelo examinador que conduziu o exame ultra-sonográfico da axila. Agulhas 22-gauge e 23-gauge e seringa de 10ml foram utilizadas, acopladas a um cito-aspirador. Após assepsia da pele e anestesia local foram feitas pelo menos duas punções a fim de que se obtivesse material em quantidade suficiente. O material aspirado foi colocado em lâminas de vidro e em seguida em frascos com álcool absoluto. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina e seguiram protocolo do Departamento de Anatomia-patológica para sua avaliação (Figura 3).

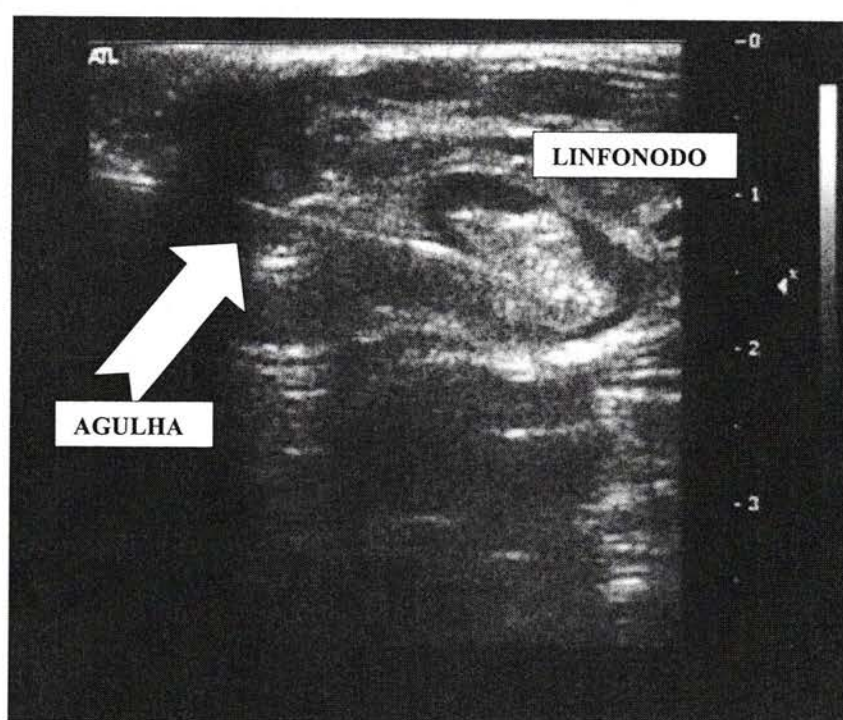


Figura 3 – Punção aspirativa com agulha fina de linfonodo atípico.

3.2.4 Marcação do linfonodo atípico

Imediatamente após a coleta do material uma nova punção foi realizada para marcação deste linfonodo atípico com a injeção de outro radiofármaco o ^{99m}Tc - Sn-

coloidal em atividade maior que a do seu predecessor e que não se desloca do ponto de administração.

O radio-fármaco no volume de 0,5ml contendo 2 mCi (74 MBq) foi obtido pela marcação de kit de macropartículas de Sn-coloidal (IPEN-CNEN-SP) com 3ml de solução estéril contendo 12mCi (407MBq) ^{99m}Tc -Pertecnetato de Sódio seguidos de 15 minutos de incubação.

Realizamos a marcação com o Sn-coloidal de todos os linfonodos atípicos identificados.

Uma vez que todo o procedimento é realizado na véspera da cirurgia quando ocorre ainda a internação, somente aqueles pacientes que puderam permanecer por mais tempo no setor foram submetidos a uma aquisição de imagem adicional com tempo estimado em 60 minutos. Esta documentação cintilográfica adicional se destina à verificação da coincidência topográfica entre o linfonodo atípico marcado com Sn-coloidal e o linfonodo sentinela marcado com Dextran-500. O protocolo de medicina nuclear utilizado para localização do Linfonodo atípico consistiu de imagens planares anterior e oblíqua axilares com Matriz 128 x 128 W com 90 segundos de aquisição. Em seguida, para o *Single Photon Emission Computed Tomography*-SPECT-CT: CT com imagens axiais com 5 mm de espessura e o SPECT em 64 projeções x 360 graus, Matriz 128 W, com 30 segundos de projeção. Foi feita reconstrução volumétrica sagital, coronal e axial.

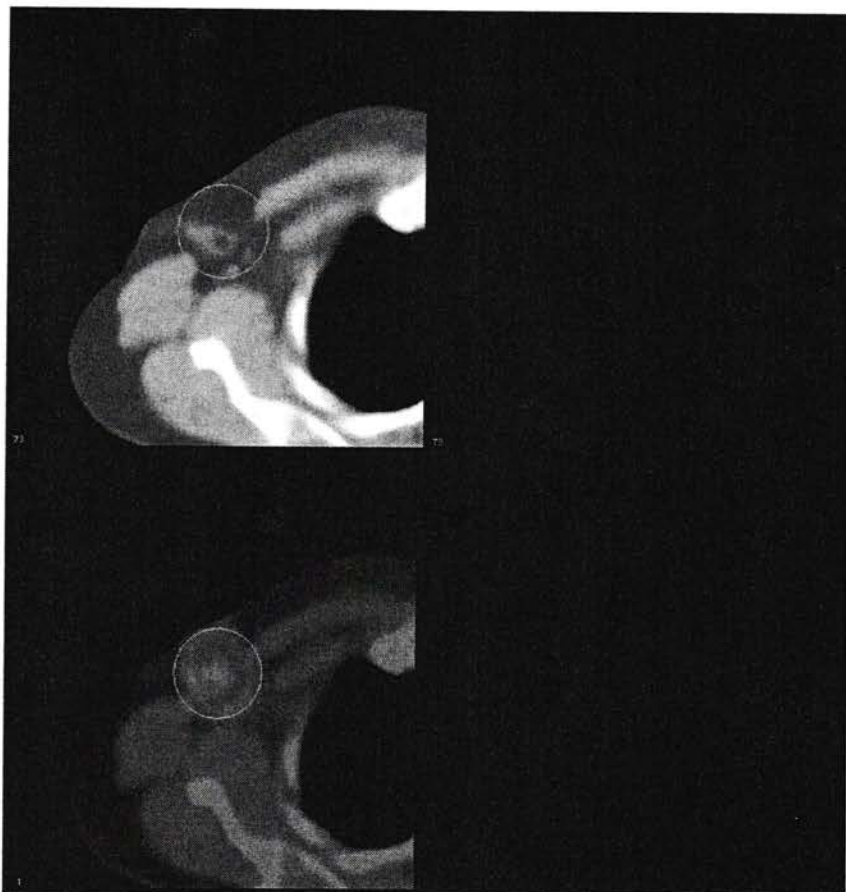


Figura 4 - SPECT-CT de linfonodo atípico.

3.2.5 Pesquisa intra-operatória, ressecção e análise anátomo-patológica do linfonodo sentinela e/ou atípico

Os pacientes foram então encaminhados para a internação e aguardo da cirurgia que ocorre no dia seguinte. Durante o procedimento operatório, foram localizados pelo cirurgião o linfonodo sentinela e atípico através de uma sonda de detecção intra-operatória (“gama-probe”), através da contagem emitida pelo material radioativo injetado na véspera e qualquer linfonodo com atividade foi retirado, conforme a rotina habitual de ressecção de linfonodo sentinela.

Após a detecção o linfonodo ou o grupo de linfonodos identificado pelo cirurgião como sentinela e/ou linfonodo atípico foram entregues ao patologista no centro cirúrgico que realizou procedimento padronizado pelo Departamento de Anatomia Patológica: dissecação do tecido fibro-adiposo circunjacente, sem lesar a cápsula do linfonodo; este foi medido na sua maior dimensão. O linfonodo foi então seccionado em cortes paralelos, de acordo com as suas dimensões.

Quando apresentou até cerca de 1 cm, o nódulo foi dividido em seu eixo transversal em três partes, obtendo-se quatro superfícies de corte submetidas a *imprint* citológico, método menos agressivo, evitando-se a perda de possível micrometástase. Quando maior que 1 cm, o patologista pôde optar em dividi-lo em quantas partes julgou necessário.

Esse procedimento dura em média de 20 a 30 minutos, incluindo-se a leitura de lâminas de citologia e histologia, tempo que poderá ser maior, quanto maior o número de fatias realizadas no linfonodo.

3.2.6 Esvaziamento axilar

Alguns pacientes são submetidos a esvaziamento axilar completo, procedimento este que inclui a retirada de linfonodos em todos os níveis (I, II e III). Esta decisão é feita pela presença de células tumorais no linfonodo sentinela em alguns pacientes e em outros, baseada em condições intra-operatórias como aspecto macroscópico dos linfonodos, tempo cirúrgico ou ainda aspecto histológico da lesão mamária à congelação (MORROW 2004).

O produto de esvaziamento axilar foi entregue ao patologista sendo submetido a técnica padronizada do Departamento de Anatomia-Patológica

consistindo de identificação e separação dos linfonodos e realização de corte longitudinal incluindo o seu hilo, para posterior análise histológica.

3.2.7 Coleta e Análise de Dados

Para todos os pacientes foram registrados prospectivamente os seguintes dados:

1. Indicação cirúrgica,
2. Resultado anátomo-patológico de biópsias prévias,
3. Classificação Bi-Rads® mamográfico das lesões mamárias,
4. Presença de marcação cintilográfica com Dextran-500 do linfonodo sentinela,
5. Presença, número e critérios de linfonodos atípicos à ultra-sonografia axilar,
6. Resultado da análise citológica das punções aspirativas dos linfonodos atípicos,
7. Coincidência topográfica entre o linfonodo atípico marcado com Sn-coloidal e o linfonodo sentinela marcado com Dextran-500,
8. Cirurgia realizada e resultado anátomo-patológico final da lesão mamária e da axila.

Para os pacientes com diagnóstico final de neoplasia maligna foi então determinado:

1. Índice de sucesso na marcação do linfonodo sentinela;
2. Proporção de axilas com linfonodos atípicos à ultra-sonografia;
3. Proporção de punções aspirativas com resultado positivo para malignidade;

4. Índice de coincidência topográfica entre linfonodo sentinela e linfonodo atípico;
5. Correlação entre resultado da ultrasonografia sem e com punção dos linfonodos atípicos e do estadiamento cirúrgico da axila;
6. Acurácia do ultra-som da axila sem e com punção aspirativa dos linfonodos atípicos;
7. Fator preditivo de malignidade para os diferentes critérios ultra-sonográficos de atipia linfonodal.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados no programa EXCEL e análise estatística realizada através do programa SPSS, versão 10.0.

A análise descritiva foi realizada utilizando medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (variação) para as variáveis escalares e tabelas de frequência com valores absolutos e relativos para as variáveis categóricas. Para a análise estatística dessas variáveis foi utilizado os testes do qui-quadrado ou teste exato de Fisher para aquelas categóricas e teste t de Student ou Mann-Whitney para as escalares.

Foram estudados os valores preditivos positivo, negativo, sensibilidade, especificidade, acurácia e kappa na avaliação de cada característica ultra-sográfica dos linfonodos atípidos (espessura cortical maior que 2,3mm, menor diâmetro maior que 5mm e relação diâmetro transversal / diâmetro longitudinal maior que 0,5). Também foram calculados esses valores para resultado da PAAF e combinação entre

o método ultra-sonográfico e citológico em relação ao resultado anatomo-patológico da peça cirúrgica (padrão ouro).

Foram considerados estatisticamente significantes aqueles resultados com valor de erro tipo I menores ou iguais a 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

No período de janeiro de 2006 a maio de 2007 um total de 313 pacientes foram encaminhados ao Setor de Medicina Nuclear para realização do procedimento de localização pré-operatória do linfonodo sentinela indicado pelo diagnóstico anátomo-patológico de câncer de mama ou por apresentarem lesão mamária com suspeita clínica e/ou radiológica de câncer. Deste total, 101 pacientes foram recrutados para o estudo, todos com documentação em prontuário de axila considerada clinicamente negativa.

A indicação da cirurgia foi feita por lesões mamárias malignas confirmadas por biópsia percutânea pré-operatória em 78 pacientes e por suspeita clínica e/ou radiológicas de malignidade em 23 pacientes.

O diagnóstico anátomo-patológico cirúrgico final destas 101 lesões mamárias identificou 82 lesões como de natureza maligna, e 19 de natureza pré-maligna ou benigna. O diagnóstico final de lesão maligna foi obtido em todas as 78 lesões com diagnóstico de malignidade em biópsia pré-operatória e em quatro das 23 lesões com indicação cirúrgica por suspeita clínica e/ou radiológica de câncer. A indicação cirúrgica e o diagnóstico anátomo-patológico final das 101 lesões estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos grupos de indicação cirúrgica e resultado anátomo-patológicos finais.

Indicação	Categoria	N	Anátomo-patológico final	
			Maligno n (%)	Benigno n (%)
Cirúrgica	BI-RADS®			
	3	11	11 (100%)	-
	4	42	42 (100%)	-
	5	25	25 (100%)	-
Sub-total		78	78 (100%)	-
Suspeita clínica / radiológica	3	12	-	12 (100%)
	4	6	4 (67%)	2 (33%)
	Desconhecido	5	-	5 (100%)
	Sub-total	23	4(17%)	19 (83%)
Total		101	82 (81%)	19 (19%)

Uma vez que o estudo se destina a avaliar *status* axilar de pacientes com câncer de mama, os 19 pacientes com diagnóstico final de lesão pré-maligna ou benigna foram excluídos da análise do impacto da inclusão da ultra-sonografia para avaliação deste *status*. Para esta análise foram incluídos no estudo 82 pacientes com diagnóstico de câncer de mama cirurgicamente confirmado. Estes pacientes e suas características encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Características demográficas dos pacientes com diagnóstico final de câncer de mama e características histológicas dos tumores neste grupo.

Variável	Número
Número de pacientes	82
Sexo	
Masculino	1 (1,22%)
Feminino	81 (98,78%)
Idade (anos)	
Média	56
Variação	30-91
Tipo Histológico	
Carcinoma intra-ductal	6(7,3%)
Carcinoma Ductal	68 (82,9%)
Carcinoma Lobular	7 (8,5%)
Outros	1 (1,3%)
Grau Histológico	
I	19 (23,4%)
II	41 (50,6%)
III	21 (25,9%)
Estádio T	
Tis	6(7,3%)
T1	53 (64,6%)
T2	14 (17,0%)
T3	9 (10,9%)
T4	0 (0%)

Antes da cirurgia, todos os 82 pacientes com diagnóstico final de câncer realizaram o procedimento de linfonodo sentinela. Em todos os pacientes houve a identificação de um linfonodo sentinela. Nestes 82 pacientes foram detectados através do ultra-som 32 linfonodos atípicos em 31 axilas (37,8%). Dezoito dos 31 linfonodos foram submetidos à aquisição de imagem cintilográfica com SPECT-CT para verificação de coincidência com o linfonodo sentinela previamente marcado

com Dextran-500. A análise destas imagens revelou coincidência topográfica entre o linfonodo sentinela e o linfonodo atípico em todos os 18 casos.

Em oito (9,75%) dos 31 linfonodos puncionados o resultado da análise citológica resultou positiva para malignidade e o resultado foi de ausência de malignidade em 23 (90,25%). Os critérios de atipia identificados nestes 31 linfonodos foram maior diâmetro maior que 5 mm em 30 (96,7%); espessura cortical maior que 2,3mm em 20 (64%); e formato arredondado em 9 (29,0%). Em 7 (22,5%) linfonodos houve combinação do formato arredondado e menor diâmetro maior que 5 mm e em 19 (61,2%) houve a presença dos três critérios (Tabela 4).

Tabela 4 - Critérios de atipia ultra-sonográfica encontrados nos linfonodos axilares.

Característica do linfonodo			
Quantidade	Espessura Cortical>2,3 Mm	<Diâmetro >5 Mm	Forma Arredondada
31	20(64%)	30(96,7%)	9(29,0%)

Dos 82 pacientes submetidos à cirurgia e com diagnóstico final de malignidade para a lesão mamária, 27 foram submetidos a esvaziamento da axila precedido ou não pela pesquisa do linfonodo sentinela e 55 foram submetidos somente ao procedimento de linfonodo sentinela. Nos 27 pacientes submetidos ao esvaziamento axilar foram ressecados um número de linfonodos que variou de quatro (4) a 32, com média e mediana de 16 linfonodos por axila; 18 esvaziamentos foram realizados por apresentarem linfonodo sentinela positivo e em nove (9) por decisão intra-operatória não relacionada ao *status* do linfonodo sentinela. Nestes 27 esvaziamentos foram identificados linfonodos metastáticos em 21 axilas, em todas as 18 com linfonodo sentinela positivo para malignidade e em 3 dos nove

esvaziamentos realizados sem verificação do sentinela. O número de linfonodos comprometidos por axila variou de 1 a 12, com média de quatro (4) e mediana de três (3) linfonodos comprometidos por axila. Nos 55 pacientes submetidos exclusivamente a avaliação intra-operatória do linfonodo sentinela foram ressecados um número de linfonodos que variou de 1 a 5, com média de 1,8 e mediana de 2 linfonodos.

Do total de 82 axilas avaliadas pelo ultra-som, 51 (62,2%) foram consideradas normais, ou seja, não apresentavam linfonodo considerado atípico ou suspeito. Destas 51 axilas consideradas normais, 7 (13,7%) apresentavam comprometimento por metástase e 44 (86,3%) apresentavam-se livre de metástase, considerando-se o linfonodo sentinela ou o esvaziamento linfonodal como padrão-ouro.

Nos 32 linfonodos atípicos identificados em 31 pacientes foi realizada punção aspirativa com agulha fina. Na axila em que dois linfonodos atípicos foram identificados optamos pela punção daquele com maior número de critérios de atipia ou maiores dimensões. Em oito (25,8%) foram detectadas metástases e em 23 (74,2%) o resultado para metástase foi negativo. Destes 23 linfonodos atípicos com citologia aspirativa negativa, seis (26,1%) apresentavam-se comprometido por metástase e 17(73,9%) apresentaram-se livres de comprometimento à cirurgia (Figura 2).

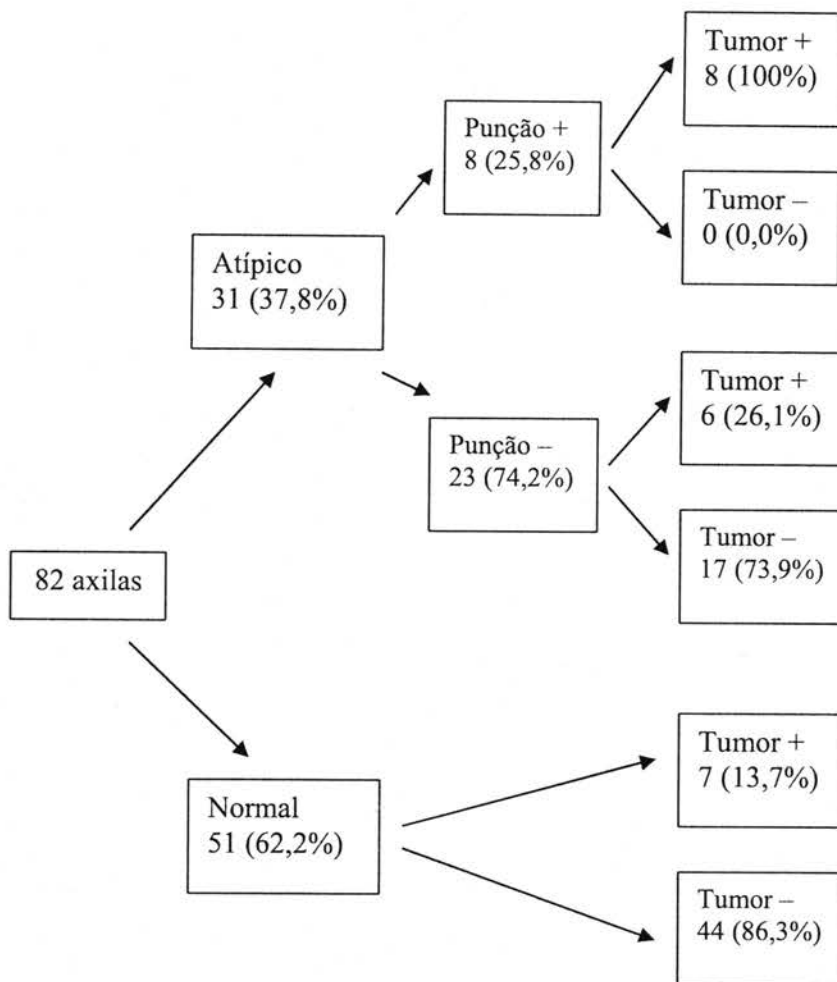


Figura 5 - Fluxograma com resultados do ultra-som, punção aspirativa com agulha fina e resultado histológico final pela cirurgia.

Foram calculados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VVP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia para o ultra-som, punção aspirativa e combinação dos dois métodos para determinação do *status* de comprometimento axilar da axila utilizando-se esvaziamento axilar ou análise patológica do linfonodo sentinela como padrão ouro (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados para sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia para ultra-som, punção aspirativa com agulha fina e técnicas combinadas.

	USG	Punção*	Combinado
Sensibilidade**	66,7% (48,5; 81,3)	57,1% (41,7; 57,1)	38,1% (26,8; 38,1)
Especificidade**	72,1% (65,9; 77,2)	100,0% (87,3; 100,0)	100,0% (96,1; 100,0)
VPP**	45,2% (32,8; 55,1)	100,0% (73,0; 100,0)	100,0% (70,3; 100,0)
VPN**	86,3% (78,8; 92,3)	73,9% (64,5; 73,9)	82,4% (79,2; 82,4)
Acurácia**	70,7% (61,4; 78,2)	80,6% (66,7; 80,6)	84,1% (78,4; 84,1)

(*) Os resultados da punção foram baseados nos casos com USG atípicos.

(**)(S) Sensibilidade, (E) especificidade, (VPP) valor preditivo positivo, (VPN) valor preditivo negativo, (a) acurácia, (PAAF) punção aspirativa com agulha fina.

Os diferentes critérios para classificação de linfonodos atípicos ou suspeitos (espessura cortical maior que 2,3 mm; relação diâmetro transversal/diâmetro longitudinal maior que 0,5; menor diâmetro maior que 5 mm) foram também analisados quanto a sua acurácia na determinação de presença de metástase linfonodal.

Tabela 6 - Valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, Acurácia, Kappa e significância estatística para critérios de linfonodos atípicos.

Método	S	E	VPP	VPN	A	Kappa	P
Espeçura cortical maior que 2,3 mm	87,5%	47,8%	36,8%	91,7%	58,1%	0,24	0,039
Menor diâmetro maior que 5mm	100,0%	8,7%	27,6%	100,0	32,3%	0,05	0,194
Relação diâmetro long./diâmetro transv. maior que 0,5	87,5%	100,0%	100,0%	95,8%	96,8%	0,91	< 0,001

(S) Sensibilidade, (E) especificidade, (VPP) valor preditivo positivo, (VPN) valor preditivo negativo,

(a) acurácia, (P) significância estatística

5 DISCUSSÃO

O status do comprometimento axilar nos pacientes com câncer de mama é o fator prognóstico mais importante em termos de sobrevida e recorrência da doença (CARTER et al. 1989). A presença de metástase axilar implica em procedimento cirúrgico mais amplo, como o esvaziamento axilar, que pode acarretar para o paciente inúmeras seqüelas (LOTZE et al. 1981; KISSIN et al. 1986; SHAW e RUMBALL 1990; IVENS et al. 1992; MAUNSELL et al. 1993).

A palpação da axila como forma de verificação do comprometimento axilar é de acurácia baixa e depende de diversos fatores entre os quais a experiência do examinador e o tipo físico do paciente. Esta limitação conduziu a adoção do esvaziamento axilar com remoção e análise dos linfonodos axilares como padrão na determinação do status linfonodal axilar, realizado na cirurgia de carcinomas invasivos da mama por décadas (CUTLER e CONNELLY 1969; SCHAAPVELD et al. 2004).

O uso rotineiro contínuo do esvaziamento axilar nos permitiu verificar a morbidade associada a este procedimento. Muitas pacientes submetidas ao esvaziamento axilar completo, mesmo revelando ausência de malignidade nos linfonodos axilares, convivem décadas com as complicações cirúrgicas (LOTZE et al. 1981; KISSIN et al. 1986; SHAW e RUMBALL 1990; IVENS et al. 1992; MAUNSELL et al. 1993).

A introdução e a validação do conceito de estação sentinela de drenagem linfática e da técnica para sua identificação intra-operatória se constitui numa das

principais inovações da cirurgia para câncer de mama, permitindo poupar pacientes com axilas livres de acometimento metastático dos riscos da morbidade relacionada ao esvaziamento axilar (GIULIANO et al. 1994; VERONESI et al. 1997; Krag et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

O procedimento do linfonodo sentinela está consagrado como de fundamental importância na avaliação do status axilar. As axilas cujo linfonodo sentinela é negativo são hoje poupadas do esvaziamento axilar completo (GIULIANO et al. 1994; VERONESI et al. 1997; Krag et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

Apesar de sua importância no estadiamento da axila o método é de realização complexa, envolvendo inúmeras etapas que acarretam num tempo de execução amplo, com possibilidade de falhas em cada uma destas etapas. Desde a seleção dos pacientes com indicação para o procedimento, passando pelos aspectos técnicos médico nucleares, cirúrgicos e patológicos (GIULIANO et al. 1994; VERONESI et al. 1997; Krag et al. 1998; GIULIANO et al. 2000; VERONESI et al. 2001).

Neste trabalho verificamos a ultra-sonografia com punção aspirativa dos linfonodos atípicos em pacientes com câncer de mama e axilas clinicamente negativas, a fim de verificar a detecção pré-operatória de metástases linfonodais e, portanto, o potencial da inclusão desta ferramenta no algoritmo de avaliação do status linfonodal axilar como forma de melhor selecionar os pacientes candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela.

Verificamos inicialmente que uma proporção significativa das pesquisas de linfonodo sentinela foi indicada para pacientes sem confirmação patológica de neoplasia, 23 (23%) dos 101 pacientes. A indicação cirúrgica baseada em suspeita

clínica e/ou radiológica de malignidade sem confirmação histológica é muitas vezes considerada pela impossibilidade técnica de biópsia ou insegurança no resultado negativo de biópsia prévia, e a pesquisa do linfonodo sentinela nestes pacientes é motivada pela vontade de poupar esvaziamentos axilares desnecessários na eventualidade de confirmação intra-operatória de malignidade na lesão mamária suspeita e verificação de ausência de malignidade no linfonodo sentinela. Apesar deste potencial benefício apenas quatro (17%) das 23 pacientes com esta indicação tiveram a suspeita de malignidade confirmada, justificando a pesquisa do linfonodo sentinela. Considerando apenas a classificação ACR Bi-Rads® destas lesões verificou-se que esta ocorrência tem maior proporção no grupo de classificação Bi-Rads® 3, sendo que neste grupo nenhuma das 12 lesões teve diagnóstico final de malignidade, enquanto que no grupo Bi-Rads® 4 a proporção de malignidade foi de quatro 4 (67%) das seis lesões.

A categoria Bi-Rads® 3 é reconhecida por apresentar baixa probabilidade de malignidade e mesmo em um centro oncológico com índice elevado de pacientes com risco aumentado para câncer de mama, a baixa incidência verificada de malignidade neste grupo recomenda ênfase na documentação patológica de malignidade na indicação da pesquisa de linfonodo sentinela, particularmente nas pacientes desta categoria (MELHADO et al. 2007).

A inclusão da ultra-sonografia com punção dos linfonodos atípicos no fluxograma de investigação do *status* axilar dos 82 pacientes com diagnóstico de câncer deste estudo permitiu a identificação pré-operatória de oito (9,75%) pacientes com comprometimento linfonodal da axila considerada clinicamente negativa. Todos estes casos foram posteriormente confirmados por esvaziamento axilar precedido ou

não pela pesquisa do linfonodo sentinela. Este resultado confirma a maior sensibilidade da ultra-sonografia com punção dos linfonodos atípicos em relação a palpação da axila, relatada por diversos autores. Resultados que variam desde sete (7) a até 30% tem sido relatados. O índice de detecção de metástases linfonodais ocultas neste trabalho se situa na faixa inferior da variação relatada na literatura é pode ser devido a experiência dos mastologistas com a palpação de axila no Hospital A. C. Camargo, reconhecido centro de referência em oncologia mamária. Outra possível causa de diferença no índice de detecção de metástases ocultas é a diferença de desenho dos estudos. DEURLOO et al. (2003) em seu estudo obtiveram como resultado uma redução de 14% na redução de procedimento de linfonodo sentinela utilizando com critério para linfonodo atípico menor diâmetro menor que 5mm ou alteração na aparência cortical. Após este estudo, seu critério para caracterização de linfonodo atípico foi apenas a espessura cortical maior que 2,3mm. BONNEMA et al. (1997) também avaliaram a acurácia do ultra-som isolado e combinado com punção aspirativa na detecção de metástases axilares em pacientes com câncer de mama e axilas clinicamente negativas e detectou metástases linfonodais com ultra-som e punção aspirativa em 26% dos casos. Porém todos os linfonodos visualizados foram puncionados, independentemente de seu aspecto.

Para verificação da acurácia da ultra-sonografia com punção aspirativa dos linfonodos atípicos utilizamos como padrão ouro o resultado final da análise anátomo-patológica da peça cirúrgica, quer tenha sido um esvaziamento completo ou uma pesquisa de linfonodo sentinela, com o objetivo de não interferir na rotina cirúrgica do serviço, e de não aumentar o número de esvaziamentos axilares e suas morbidades apenas para aumentar o rigor desta análise.

Esta escolha de padrão ouro traz alguma limitação na verificação de resultados negativos da ultra-sonografia. Apesar do resultado final de axila negativa à pesquisa do linfonodo sentinela ser confiável a ponto de eliminar a necessidade de investigação adicional, falhas do sentinela podem ocorrer e são relatadas taxas de até 10%, a ocorrência de falso-sentinela poderia causar algum aumento do valor preditivo negativo da ultra-sonografia (VERONESI et al. 1997).

A confirmação de resultado positivo da ultra-sonografia sem e com punção aspirativa é um pouco mais complexa. Idealmente teríamos que confrontar o linfonodo atípico com o seu próprio resultado anátomo-patológico. A verificação patológica de linfonodo sentinela positivo ou negativo para malignidade não garante que o linfonodo atípico seja da mesma natureza, o linfonodo atípico poderia não coincidir com o sentinela. No caso de esvaziamento axilar, a presença de uma metástase axilar poderia ser identificada em um linfonodo diferente do linfonodo atípico identificado à ultra-sonografia, não permitindo validação do resultado positivo de sua punção.

Neste estudo todos os pacientes tiveram sucesso na marcação do sentinela; em nenhum paciente ocorreu falha de migração. Esta ocorrência pode ser atribuída a vários fatores, com a experiência do serviço, o baixo índice de axilas comprometidas 21(26%) das 82 avaliadas, acometimento pouco significativo das axilas com número médio de quatro (4) linfonodos comprometidos por axila.

Uma das causas de insucesso no procedimento de linfonodo sentinela está diretamente relacionada ao número de linfonodos axilares comprometidos (SORAN et al. 2007). Não tivemos por objetivo verificar a ocorrência de falso sentinela, para

isso seria necessário o esvaziamento completo mesmo quando o resultado do linfonodo sentinela fosse negativo.

Nos 18 pacientes em que foi possível verificar a coincidência topográfica entre o linfonodo sentinela e o linfonodo atípico antes da cirurgia, esta coincidência ocorreu.

Este índice elevado de coincidência documentada à cintilografia com SPECT-CT é um resultado interessante deste estudo e não encontramos referência a este tipo de análise em nenhum outro estudo. Esta coincidência talvez seja mais um reforço ao conceito de linfonodo sentinela como a estação de drenagem de toda uma região anatômica, este linfonodo seria portanto, o primeiro a apresentar atipia por metástase, por hiperplasia reacional pós-biópsia ou secundária a processo inflamatório peritumoral observada em algumas neoplasias.

No procedimento cirúrgico, contudo, não procuramos verificar a coincidência entre a marcação do sentinela e do linfonodo atípico. A inexperiência em trabalhar com diferentes emissões poderia ser um fator de dificuldade adicional e demora de um procedimento já complexo. Os linfonodos com qualquer atividade foram ressecados como é habitualmente conduzido o procedimento. Esta metodologia impede também a obtenção de correlação patológica do linfonodo atípico com o seu próprio resultado patológico.

Os resultados positivos para malignidade obtidos por punção aspirativa são reconhecidos na literatura como altamente confiáveis e resultados falso-positivos raramente relatados (ALVAREZ et al. 2006). Em todos as punções aspirativas do linfonodo atípico com resultado positivo para malignidade, houve confirmação de comprometimento da axila no resultado patológico cirúrgico.

O resultado da punção aspirativa do linfonodo sentinela não estava disponível ao cirurgião no ato operatório por ter sido realizada na véspera da cirurgia.

Os índices de sensibilidade e especificidade de nosso estudo para o uso do ultra-som sem a inclusão da punção aspirativa foi de 67% e 72% respectivamente.

Na avaliação da eficiência dos diferentes critérios de atipia utilizados neste estudo, verificamos que o critério significativamente mais eficiente na determinação de presença de malignidade foi a relação diâmetro transversal/diâmetro longitudinal maior que 0,5, ou seja, o formato do linfonodo tende a ser arredondado. Este critério foi reconhecido em aproximadamente 1/3 (30%) dos linfonodos atípicos e apresentou índices de sensibilidade e especificidade de 88% e 100% respectivamente. O segundo melhor desempenho foi observado no critério espessura cortical maior que 2,3mm; este critério foi observado em 2/3 (64%) dos linfonodos atípicos apresentou índices de sensibilidade igualmente elevados, de 88%, porém especificidade de 49%. O critério mais observado e presente em quase todos (97%) dos linfonodos atípicos foi dimensão do menor diâmetro maior de 5mm; este critério apresentou alta sensibilidade (100%), contudo com especificidade de apenas 9%.

DEURLOO et al. (2003) em seu estudo, consideraram a espessura cortical maior que 2,3 mm como o melhor critério para identificar linfonodo atípico ou suspeito. BONNEMA et al. (1997) encontrou maior sensibilidade utilizando o critério tamanho do linfonodo. Não existe consenso quanto aos diferentes critérios, sendo necessários ainda novos estudos.

Em um dos poucos estudos similares realizados no Brasil, JALES et al em 2005, avaliou o ultra-som de axila na detecção de metástases axilares em pacientes com câncer de mama e classificou os linfonodos em critérios morfológicos e

Doppler-velocimétricos. Neste estudo o critério volume do linfonodo foi o que obteve o melhor índice de sensibilidade (62%) e nenhum critério Doppler-velocimétrico demonstrou sensibilidade maior que 50%.

Quando associamos a punção aspirativa à ultra-sonografia os índices de sensibilidade e especificidade foram respectivamente de 38% e 100%, valores que se enquadram dentro de estudos similares. O baixo índice de sensibilidade de 38,1% pode ser explicado pelo fato de que apenas linfonodos com dimensões entre 5mm e 10mm foram puncionados, pois linfonodos de tamanhos maiores têm maior chance de serem palpados ao exame clínico e conseqüentemente estes pacientes são encaminhados diretamente para o esvaziamento axilar.

Estudos como o de SAPINO et al. (2003), obtiveram índices de sensibilidade e especificidade de 89% e 100%, porém neste estudo foram incluídos pacientes com linfonodos palpáveis. BEDROSIAN et al. (2003) em seu estudo, obteve índices de sensibilidade e especificidade de 25% e 100%, respectivamente e em apenas 1% dos pacientes o procedimento de linfonodo sentinela foi evitado; neste estudo, todos os pacientes com metástases linfonodais óbvias ao ultra-som foram excluídos.

Não é possível se considerar todas as punções aspirativas com agulha fina igualmente úteis. Apenas naquelas com resultado positivo para metástase têm um valor preditivo positivo alto (100%). O uso do ultra-som, associado à punção aspirativa aumenta em muito os valores de especificidade, embora a sua sensibilidade seja reduzida pela necessidade de se visualizar o linfonodo e que o mesmo preencha os critérios para atipia.

As axilas são consideradas negativas quando nenhum linfonodo é visualizado, ou quando visíveis, não preenchem os critérios para atipia. Os estudos verdadeiro-

negativos são aqueles em que os linfonodos encontrados estão livres de metástase de acordo com o padrão-ouro, que em nosso estudo é o esvaziamento axilar e falso-negativos são aqueles onde se encontram metástase no esvaziamento axilar.

O valor preditivo negativo em nosso estudo, apesar de alto, 82% não permite abrir mão da análise histológica da axila com o linfonodo sentinela.

A avaliação da relação custo/benefício do ultra-som da axila associado à punção aspirativa nos pacientes com câncer de mama não foi objetivo deste estudo. GENTA et al. (2007) em estudo recente verificaram uma redução nos custos em até 8%, pois pacientes com metástases confirmadas no pré-operatório foram poupados do procedimento de linfonodo sentinela. Esta redução de custos foi possível pela redução do procedimento de linfonodo sentinela em 12% dos pacientes.

Segundo ALTOMARE et al. (2007), a punção aspirativa com agulha fina guiada por ultra-som de linfonodos axilares deve ser incluída entre os procedimentos diagnósticos de estadiamento pré-operatório. Seus resultados são muito semelhantes ao presente estudo. Encontrou valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de respectivamente 68%; 100%; 100% e 65%. Segundo este autor, este procedimento reduz ainda custos por evitar biópsias de linfonodo sentinela desnecessários.

O impacto na melhora da seleção de pacientes para a realização da pesquisa de linfonodo sentinela com a inclusão da punção aspirativa de linfonodos ultrasonograficamente atípicos será maior quanto maior for a proporção de metástases pré-operatórias identificadas. Resultados promissores iniciais motivaram interesse crescente de vários grupos em avaliar esta técnica no seu meio revelado pela quantidade de estudos recentes publicados (JALES et al. 2005; DAVIS et al. 2006.

VAN RIJK et al. 2006; ALTOMARE et al. 2007; GENTA et al. 2007; GILISSEN et al. 2007; SAHOO et al. 2007).

O estudo demonstra que o estadiamento pré –operatório de pacientes com câncer de mama pode ser aprimorado com a utilização de ultra-som e punção aspirativa de linfonodos suspeitos ou atípicos. No nosso estudo, 8 pacientes (9,75%) não realizariam o procedimento de linfonodo sentinela, por apresentarem metástase axilar previamente detectada pelo ultra-som e punção aspirativa com agulha fina. Tais pacientes poderiam ser encaminhados diretamente para o esvaziamento axilar completo ou então serem submetidos a terapia neo-adjuvante antes da cirurgia.

6 CONCLUSÃO

O ultra-som de axila associado à punção aspirativa com agulha fina de linfonodos atípicos permite a detecção de metástases adicionais em 10% dos pacientes portadores de câncer de mama com axilas consideradas clinicamente negativas candidatos ao procedimento de linfonodo sentinela.

Esta informação poderá servir como referência para decisão quanto a inclusão desta técnica no algoritmo de investigação do *status* linfonodal da axila em nosso meio.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[ACR] American College of Radiology. **Breast imaging reporting and data system. bi-rads™**. 3rd ed. Reston: VA: ACR; 1998.

Altomare V, Guerriero G, Carino R, et al. Axillary lymph node echo-guided fine-needle aspiration cytology enables breast cancer patients to avoid a sentinel lymph node biopsy: preliminary experience and a review of the literature. **Surg Today** 2007; 37:735-9.

Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. **AJR Am J Roentgenol** 2006; 186:1342-8.

Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. Bi-Rads® classification in mammography. **Eur J Radiol** 2007; 61:192-4.

Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. **Ann Surg Oncol** 2003; 10:1025-30.

Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. **J Natl Cancer Inst** 1990; 82:1539-45.

Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. **World J Surg** 1997; 21:270-4.

Bruneton JN, Caramella E, Hery M, Aubanel D, Manzino JJ, Picard JL. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with US. **Radiology** 1986; 15:325-6.

Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. **Cancer** 1989; 63:181-7.

Cutler SJ, Connelly RR. Mammary cancer trends. **Cancer** 1969; 23:767-71.

Davis JT, Brill YM, Simmons S, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of clinically negative lymph nodes versus sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:1545-52.

de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. **Eur J Surg Oncol** 1991; 17:240-4.

de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. **Br J Surg** 1999; 86:1459-62.

Dershaw DD, Morris EA, Liberman L, Abramson AF. Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy: results of rebiopsy. **Radiology** 1996; 198:323-5.

Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. **Eur J Cancer** 2003; 39:1068-73.

Genta F, Zanon E, Camanni M, et al. Cost/accuracy ratio analysis in breast cancer patients undergoing ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, sentinel node biopsy, and frozen section of node. **World J Surg** 2007; 31:1155-63.



Gilissen F, Oostenbroek R, Storm R, Westenend P, Plaisier P. Prevention of futile sentinel node procedures in breast cancer: ultrasonography of the axilla and fine-needle aspiration cytology are obligatory. **Eur J Surg Oncol** 2007 Sep 8; [Epub ahead of print].

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. **Ann Surg** 1994; 220:391-8; discussion 398-401.

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; 18:2553-9. Erratum in: **J Clin Oncol** 2000; 18:3877.

Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. **Cancer** 1960; 13:77-8.

Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. **Br J Cancer** 1992; 66:136-8.

Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ, Finkelstein SI, Marzoni FA Jr. Stereotaxic large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or atypical hyperplasia. **Radiology** 1994; 193:91-5.

Jales RM, Marussi EF, Andrade KC, et al. Performance of ultrasound in the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2005; 27:534-40.

Kelcz F, Santyr GE, Cron GO, Mongin SJ. Application of a quantitative model to differentiate benign from malignant breast lesions detected by dynamic, gadolinium-enhanced MRI. **J Magn Reson Imaging** 1996; 6:743-52.

Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. **Br J Surg** 1986; 73:580-4.

Kopans DB, Feig SA, Sickles EA. Malignant breast masses detected only by ultrasound: a retrospective review. **Cancer** 1996; 77:208-9.

Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. **Surg Oncol** 1993; 2:335-9; discussion 340.

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.

Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. **Eur J Cancer** 2003; 39:170-4.

Liberman L, Menell JH. Breast imaging reporting and data system (Bi-Rads®). **Radiol Clin North Am** 2002; 40:409-30.

Lotze MT, Duncan MA, Gerber LH, Woltering EA, Rosenberg SA. Early versus delayed shoulder motion following axillary dissection: a randomized prospective study. **Ann Surg** 1981; 193:288-95.

Marques EF, Aita AA. Câncer de mama. In: Abrão FS, editor. **Tratado de oncologia genital e mamária**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p.573-6.

Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. **Can J Surg** 1993; 36:315-20.

Melhado VC, Álvares BR, Almeida OJ. Correlação radiológica e histológica de lesões mamárias não-palpáveis em pacientes submetidas a marcação pré-cirúrgica, utilizando-se o sistema BI-RADS. **Radiol Bras** 2007; 40:9-11.

Melo ALKO, Barra MFC, Silva AV. et al. Estudo prospectivo de 100 casos de “core” biópsia dirigida por ultra-som e revisão da literatura. **Radiol Bras** 2003; 36:339-44.

Millet A, Fuster CA, Lluch A, Dirbas F. Axillary surgery in breast cancer patients. **Clin Transl Oncol** 2007; 9:513-20.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa/2006: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2005.

Mobbs L, Jannicky E, Weaver D, et al. The accuracy of sonography in determining abnormal axillary lymph nodes when breast cancer is present. **J Diag Med Sonography** 2005; 4:297-303.

Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Gamma probe and ultrasonographically-guided fine-needle aspiration biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. **Eur J Surg Oncol** 2001; 27:141-5.

Morrow M. Therapeutic value of axillary node dissection. In: Bland KI, Copeland III EM, editors. **The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases**. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.1019-10.

Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Applications and literature review of the BI-RADS classification. **Eur Radiol** 2005; 15:1027-36.

Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. **Am J Surg** 2002; 184:307-9.

Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. **Radiology** 1993; 187:507-11.

Ptaszynski A, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, et al. Patient population analysis in EORTC trial 22881/10882 on the role of a booster dose in breast-conserving therapy. **Eur J Cancer** 1994; 30A:2073-81.

Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. **Cancer** 1995; 76:1491-512.

Riveros M, Garcia R, Cabanas R. Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis: technique and results. **Cancer** 1967; 20:2026-31.

Sacre RA. Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. **Eur J Surg Oncol** 1986; 12:169-73.

Sahoo S, Sanders MA, Roland L, Pile N, Chagpar AB. A strategic approach to the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: analysis of 168 patients at a single institution. **Am J Surg** 2007; 194:524-6.

Sapino A, Cassoni P, Zanon E, et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. **Br J Cancer** 2003; 88:702-6.

Schaapveld M, Otter R, de Vries EG, et al. Variability in axillary lymph node dissection for breast cancer. **J Surg Oncol** 2004; 87:4-12.

Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. **Br J Surg** 1990; 77:760-4.

Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? **J Am Coll Surg** 2007; 205:66-71.

Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, et al. The hidden sentinel node in breast cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002; 29:305-11.

van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:31-5.

Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. **Radiology** 1992; 183:215-20.

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.

Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. **Eur J Cancer** 2001; 37:454-8.

Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. **J Ultrasound Med** 1996; 15:241-6. Erratum in: **J Ultrasound Med** 1996; 15:644.

Anexo 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

NOME:

RGH

RAÇA () branca () Preta () Amarela () Parda

IDADE:anos

DATA DE NASCIMENTO:...../...../.....

GESTAÇÃO: () Não () Sim Para ()..... Abortos

MENARCA: anos **MENOPAUSA:** () Não () Sim.....anos

REPOSIÇÃO HORMONAL: () Não () Sim < 6m () 6m – 1 ano () > 1 ano

ANTEC.FAMILIARES / CA DE MAMA: () Não () Sim ()

1º grau () 2º grau

CIRURGIA PRÉVIA: () Não () Sim () Mama D () Mama E

RADIOTERAPIA: () Não () Sim () Mama D () Mama E

TUMOR: () Nódulo Palpável + Microcalcificações () Nódulo não Palpável

() Microcalcificações () Nódulo não Papável () Densidade

assimétrica focal

LOCAL DO TUMOR 1: () Mama D () Mama E

QUADRANTE: () QSE () QSI () QII () QIE () Periareolar ()

UQSIQSE () UQIIQIE () UQSEQIE

LOCAL DO TUMOR 2: () Mama D () Mama E

QUADRANTE: () QSE () QSI () QII () QIE () Periareolar ()

UQSIQSE () UQIIQIE () UQSEQIE () UQSIQII

GANGLIOS PALPÁVEIS: () Não () Sim

MAMOGRAFIA (BIRADS): () 0 () 1) 2 () 3 () 4 () 5

MORFISMO DAS MICROCALCIFICAÇÕES: () Pleomórficas ou irregulares ()

Arredondadas () Finas ou Puntiformes ou Tamanhos variáveis

DISPOSIÇÃO DAS MICRO: () Difusas () Agrupadas () Segmentar ou Ductal ()

Esparsas

ACHADOS AO US DE MAMA:

- **DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERAT. POR:** () PAAF () CORE BIOPSY () Mamotomia

- **HISTOPATOLÓGICO:** () Adenose esclerosante () Fibrose extra-lobular () CA ductal

in situ () Ca ductal invasivo () Mastopatia crônica

DATA DO ESTUDO NA MEDICINA NUCLEAR:/...../.....

NÚMERO DE LINFONODOS VISTOS NA CINTILOGRAFIA:

US AXILAR :

- NÚMEROS DE LINFONODOS DECTATADOS AO ULTRA-SOM:

- DIMENSÕES DOS LINFONODOS:

- LOCALIZAÇÃO DOS LINFONODOS:

- ESPESSURA DA CORTICAL:

- ASPECTO ULTRA-SONOGRÁFICO DOS LINFONODOS:

1 - TÍPICOS () 2 - ATÍPICOS ()

LINFONODO ATÍPICO - RESULTADO DA PAAF:

LINFONODO ATÍPICO - MARCAÇÃO COM ⁹⁹Tc-Sn Coloidal: Sim () Não ()

DATA DA CIRURGIA:/...../.....

ESTUDO INTRA-OP COM: () GAMA PROBE () AZUL () GAMA E
AZUL

NÚMERO DE LINFONODOS RETIRADOS COM: GAMA PROBE

CIRURGIA REALIZADA: () Setor + Esvaziamento ganglionar () MRM

NÚMERO DO ANTAMO-PATOLÓGICO:

TIPO HISTOLÓGICO: () Ca ductal in situ () Ca ductal invasivo () Outros

MEDIDA DA NEOPLASIA:..... mm

NÚMERO DE LINFONODOS DISSECADOS:

NÚMERO DE LINFONODOS COMPROMETIDOS:

LINFONODOS COMPROMETIDOS: () Sim () Não

GRAU DE MALIGNIDADE HISTOLÓGICO / SBR: () I () II () III

GRAU DE MALIGNIDADE NUCLEAR: () I () II () III () IV

ÍNDICE MITÓTICO: / 10 CGA

INVASÃO; () Não () Vascular () Perineural () Linfática

REAÇÃO DESMOPLÁSICA: () Ausente () Leve () Moderada () Intensa

EXTENSÃO INTADUCTAL: () Sim () Não

MARGENS CIRÚRGICAS: () Livres () Acometidas