

**DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA
COM ^{99m}Tc-FITATO E AZUL PATENTE EM
PACIENTES COM CARCINOMA INVASOR DO
COLO UTERINO**

ROSYANE RENA DE FREITAS

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr Ademar Lopes

Co-Orientador: Dr Glauco Baiocchi Neto

São Paulo

2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Freitas, Rosyane Rena de

**Deteccção do linfonodo sentinela com ^{99m}Tc -fitato e azul patente em
pacientes com carcinoma invasor do colo uterino** / Rosyane Rena de Freitas –
São Paulo, 2013.

60p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Ademar Lopes

Descritores: 1. BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA. 2. NEOPLASIAS
DO COLO DO ÚTERO. 3. ESTADIAMENTO DE NEOPLASIAS.

"Lembras que, seguindo a medicina, assumiste a responsabilidade de uma sublime missão. Persevera, com Deus no coração, com os ensinamentos de teu pai e de tua mãe sempre na memória, com amor e piedade para os derrelitos, com fé e entusiasmo, surdo aos elogios e críticas, impassível à inveja, disposto só ao bem"
[Da carta ao Dr. Giuseppe Biondi, 4 de setembro 1921]

DEDICATÓRIA

A minha formação como profissional não poderia ter sido concretizada sem a ajuda de meus pais Paulo Roberto e Sônia, que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de extenso carinho e amor, os conhecimentos da integridade, da perseverança e de procurar sempre em Deus à força maior para o meu desenvolvimento como ser humano. Por essa razão, gostaria de dedicar e reconhecer à vocês, minha imensa gratidão e sempre amor.

À Deus, dedico o meu agradecimento maior, porque quando algumas vezes, sentindo-me desacreditada e perdida nos meus objetivos, ideais ou minha pessoa, me fez vivenciar a satisfação de exercer a medicina. Um agradecimento especial ao meu irmão Roberto, pelo carinho e apoio incondicional.

À todos os meus amigos e colegas de profissão.

Aos meus professores e orientadores.

Aos meus queridos pacientes

À todos aqueles que direta ou indiretamente, contribuíram para a minha caminhada

À todos vocês, meu muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

- À minha família
- Aos cirurgiões: João Antônio Guerreiro, Claudiane Ligia Minari, Reitan Ribeiro, Murilo de Almeida Luz, Leonardo D. Gavarrette, André Luiz Soares Crivelaro, Miguel Roismann, Vinicius Basso Preti, Alexandre César Dal Pizzol, Corina August Simens, Rodrigo Lopes da Silva, Jéferson Mattana, Jacobson Correia L de Britto, Cezar Augusto V. Galhardo, Juliana Correa Dallagnol, Kely F da Silva, Tiago Jacometo, Cristiano Davence Vendrame,
- Ao Dr Sérgio Hatschbach, Dr José Clemente Linhares,
- Ao Prof. Dr Ademar Lopes e Dr Glauco Baiocchi,
- à equipe de Medicina Nuclear: Guido Ludwig, Taiza Zukovski e Silmara Segala,
- à equipe de Patologia do Hospital Erasto Gaertner: Sérgio Ioshi e Juliana Jung,
- equipe de pós-graduação do A.C.Camargo Cancer Center,
- Biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center,
- Hospital Erasto Gaertner e A.C.Camargo Cancer Center,
- Hospital Municipal Dr José de Carvalho Florence e todos os meus amigos de profissão,
- Às pacientes que participaram do estudo.

RESUMO

Freitas RR. **Detecção do linfonodo sentinela com ^{99m}Tc -fitato e azul patente em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino.** São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O linfonodo sentinela (LNS) é o primeiro linfonodo regional a ser comprometido por metástases nas neoplasias malignas. As pacientes com carcinoma do colo do útero são boas candidatas ao estudo do LNS, pois com o tratamento padrão hoje estabelecido, até 90% das pacientes com tumores precoces podem ser submetidas à linfadenectomia pélvica desnecessariamente e ainda apresentar as complicações decorrentes da mesma. **Objetivos:** avaliar a sensibilidade e o valor preditivo negativo (VPN) do LNS em prever metástase em linfonodos para o câncer do colo do útero e descrever as características dos LNS do colo do útero.

Material e Método: O estudo incluiu 57 pacientes com diagnóstico de câncer do colo do útero, tratadas no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba, de 2008 a 2010, pertencentes ao estadiamento Ia2, Ib1, Ib2 e IIa da FIGO. As pacientes foram submetidas à pesquisa do LNS com o uso de azul patente, linfocintilografia e pesquisa intraoperatória com gama probe. Os linfonodos foram estudados pela hematoxilina-eosina e imunoistoquímica nos casos negativos para metástases. Todas as pacientes foram submetidas à cirurgia radical. **Resultados:** Sete (12,3%) casos eram adenocarcinoma e 50 (87,7%) carcinoma epidermóide. Onze (19,3%) casos encontravam-se no estágio Ia2, 29 (50,9%) Ib1, 14 (24,6%) Ib2 e 3 (5,3%) casos IIa. Vinte e sete pacientes (47,4%) foram submetidas previamente à conização. Foram identificados, no total, 88 linfonodos. Vinte e seis destes foram obturadores direitos, 22 obturadores esquerdos, 19 ilíacos direitos, 19 ilíacos esquerdos e 2 paraórticos. A mediana de 2 LNS foram dissecados por paciente, variando de 1 a 4. Com relação à marcação dos LNS, 55 (63%) foram marcados concomitantemente pelo azul patente e pelo tecnécio; 25 (28%) apenas pelo tecnécio (TC); e 8 (9%) apenas pelo azul patente (AP). Foram identificados 27 (47,4%) casos de captação bilateral, 19 (33,3%) casos unilaterais, 1 (1,8%) caso paraórtico associado à captação bilateral, e 1 (1,8%) caso apenas paraórtico. Em 9 (15,8%) casos não identificados LNS. A lateralidade da linfocintilografia coincidiu com a do exame perioperatório em 33 casos. Em 8 (16,7%) casos dos 48 onde houve detecção do LNS, o sentinela foi positivo para

metástase. Em 2 (4,2%) destes 48 casos, o LNS foi negativo para metástase à hematoxilina-eosina, porém positivo à imunoistoquímica. A taxa de detecção do LNS foi 84,2%, com sensibilidade de 88,9% e VPN de 97,5%. A taxa de falso negativo foi de 2% (linfonodo sentinela unilateral e presença da metástase contralateral ao sentinela após linfadenectomia pélvica sistemática). **Conclusões:** A pesquisa do LNS foi associada com altas taxas de detecção, sensibilidade e VPN. Não foi encontrado falso negativo quando foram detectados LNS bilateralmente. Podemos sugerir que a linfadenectomia pélvica sistemática poderia ser realizada apenas em casos de não detecção do LNS ou, caso haja detecção unilateral do LNS, apenas do lado não detectado. No entanto, são necessários outros estudos para avaliar o impacto clínico da realização exclusiva do LNS sem a linfadenectomia sistemática.

SUMMARY

Freitas RR. [Sentinel lymph node detection with ^{99m}Tc -phytate and patent blue in patients with carcinoma of the cervix]. São Paulo; 2013. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: The sentinel lymph node (SLN) is the first regional lymph node metastases to be compromised by malignancies. Patients with carcinoma of the cervix are good candidates for the study of the LNS, as with standard treatment established today, up to 90 % of patients with early tumors may be unnecessarily undergoing pelvic lymphadenectomy and present a lot of complications. **Objectives:** To evaluate the sensitivity and negative predictive value (NPV) of LNS in predicting lymph node metastasis for cancer of the cervix and describe the characteristics of LNS cervix. **Material and Methods:** The study included 57 patients diagnosed with cancer of the cervix, treated Erasto Gaertner Hospital in Curitiba, 2008-2010, belonging to the staging Ia2, Ib1, Ib2 and IIa of FIGO. The patients underwent SNL mapping using patent blue with lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe. The lymph nodes were studied with hematoxylin - eosin and immunohistochemistry in cases negative for metastases. All patients underwent radical surgery. **Results:** Seven (12.3%) cases were adenocarcinoma and 50 (87.7 %) squamous cell carcinoma. Eleven (19.3 %) cases were in stage Ia2, 29 (50.9 %) Ib1, 14 (24.6 %) Ib2 and 3 (5.3%) cases IIa. Twenty- seven patients (47.4 %) had previously undergone conization. We identified a total of 88 lymph nodes. Twenty-six of these were rights obturator, 22 left obturator, 19 right iliac, left iliac 19 and 2 paraórticos. The median 2 LNS were dissected per patient, ranging 1-4. With respect to the marking of the SLN, 55 (63 %) were scored concurrently by the technetium and patent blue, 25 (28 %) only by the technetium (TC) and 8 (9 %) only by patent blue (AP). We identified 27 (47.4 %) cases of bilateral funding, 19 (33.3 %) unilateral cases, 1 (1.8 %) case paraórtico associated with bilateral uptake, and 1 (1.8 %) case only paraórtico. In 9 (15.8 %) were not identified LNS. The laterality of lymphoscintigraphy coincided with the exam surgery in 33 cases. In 8 (16.7%) of the

48 cases where there was SNL detection, the sentry was positive for metastasis. In 2 (4.2%) of these 48 cases, the SLN was negative for metastasis on hematoxylin and eosin, but positive for immunohistochemistry. The SLN detection rate was 84.2 %, with a sensitivity of 88.9 % and NPV of 97.5 %. The false negative rate was 2 % (SLN unilaterally and presence of contralateral metastasis to sentinel after systematic pelvic lymphadenectomy). **Conclusions:** The research SLN was associated with high rates of detection, sensitivity and NPV. Not found false negative when SLN were detected bilaterally. We suggest that systematic pelvic lymphadenectomy could be performed only in cases of non-detection of the LNS or if there is unilateral SLN detection, only side not detected. However, further studies are needed to evaluate the clinical impact of holding exclusive LNS without systematic lymphadenectomy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Drenagem linfática do colo do útero.....	3
Figura 2	Fotografia mostrando exemplo da injeção do tecnécio no colo do útero no pré-operatório.....	19
Figura 3	Foto mostrando exemplo do reservatório que contém o Tecnécio.....	19
Figura 4	Exemplo de paciente sendo submetida à linfocintilografia na gama câmara.....	20
Figura 5	Registro das imagens da linfocintilografia.....	23
Figura 6	Foto mostrando exemplo da injeção intra-operatória do azul patente.....	23
Figura 7	Foto mostrando exemplo do gama-probe utilizado no intra-operatório.....	23
Figura 8	Foto mostrando exemplo do aspecto da pelve após a histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica sistemática bilateral.....	24
Figura 9	Foto mostrando exemplo da peça cirúrgica de histerectomia radical.....	24
Figura 10	Concordância entre a lateralidade do linfonodo sentinela à linfocintilografia e no Intraoperatório.....	30
Figura 11	Organograma para seleção de pacientes com câncer do colo do útero inicial para tratamento quimiorradioterápico ou cirúrgico.....	43

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Localização dos linfonodos sentinelas encontrados nas pacientes submetidas à histerectomia radical.....	28
Tabela 2	Marcação dos linfonodos sentinelas em um total de 88 linfonodos sentinelas dissecados.....	29
Tabela 3	Lateralidade dos linfonodos sentinelas encontrados nas pacientes submetidas à histerectomia radical.....	31
Tabela 4	Correlação entre a lateralidade do linfonodo sentinela e o método para detecção do linfonodo sentinela nas pacientes submetidas à histerectomia radical.....	31
Tabela 5	Relação entre o produto da linfadenectomia pélvica sistemática e o linfonodo sentinela.....	33
Tabela 6	Correlação entre o estadiamento clínico do tumor e a positividade do linfonodo sentinela no total de 48 casos estudados.....	34
Quadro 1	Descrição das 8 pacientes onde não houve marcação pelo tecnécio e o linfonodo sentinela foi identificado apenas pelo azul patente.....	29
Quadro 2	Características clinico-patológicas do caso considerado falso negativo.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HE	Hematoxilina-Eosina
HPV	Papiloma Vírus Humano
IARC	Agência Internacional Para Pesquisa Sobre O Câncer
Linfo	– Linfofantilografia
LNS	Linfonodo Sentinela
LN	Linfonodo
NA	Não Avaliável
PCR	“Polymerase Chain Reaction”
PET SCAN	“Positron Emission Tomography (PET) Scan”
VPN	Valor Preditivo Negativo

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	O câncer do colo do útero	1
1.2	Avaliação dos linfonodos no câncer do colo do útero	2
1.2.1	Disseminação linfática do colo uterino	2
1.2.2	Avaliação dos linfonodos no câncer do colo do útero	4
1.3	O Estudo do linfonodo sentinela	6
1.4	Linfonodo sentinela no câncer do colo do útero	9
1.5	Avaliação anatomopatológica do LNS	13
2	OBJETIVOS.....	15
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	16
3.1	Desenho do estudo	16
3.2	Casuística	16
3.2.1	Composição da Amostra	16
3.2.2	Dados demográficos e clínicos	16
3.2.3	Dados do seguimento	17
3.3	Métodos.....	17
3.3.1	Crítérios de Inclusão	17
3.3.2	Crítérios de Exclusão	17
3.3.3	Linfocintilografia pré-operatória e injeção do tecnécio	18
3.3.4	A injeção do azul patente	22
3.3.5	Pesquisa Intraoperatória do Linfonodo Sentinela (LNS).....	22
3.3.6	Avaliação Anatomo-Patológica do Linfonodo Sentinela.....	25
3.3.7	Avaliação estatística.....	25
3.4	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	26
4	RESULTADOS	27
4.1	Características dos linfonodos sentinelas.....	27

4.1.1	Detecção so LNS.....	27
4.1.2	Conização pré-operatória e detecção do linfonodo sentinela.....	27
4.1.3	Localização dos linfonodos sentinela	28
4.1.4	Marcação do linfonodo sentinela	28
4.1.5	Lateralidade do linfonodo sentinela.....	30
4.2	Avaliação anatomopatológica do linfonodo sentinela	32
5	DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÕES	45
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

ANEXOS

Anexo 1 Estadiamento do câncer do colo do útero – FIGO

Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 3 Parecer do Comitê de Ética

Anexo 4 Carta ao Hospital A.C. Camargo

1 INTRODUÇÃO

1.1 O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública no mundo, com uma incidência anual de quase 500 mil casos novos e uma taxa de mortalidade de cerca de 50% (JEMAL et al. 2011). Trata-se do terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres e sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos quando comparada aos países mais desenvolvidos.

Para o Brasil, no ano de 2012, foi esperado 17.540 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres. Após excluir os tumores da pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na região Norte (24/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (28/100 mil) e Nordeste (18/100 mil) ocupa a segunda posição, na região Sudeste (15/100 mil), a terceira, e na região Sul (14/100 mil), a quarta posição (Ministério da Saúde 2011).

A taxa de mortalidade global é de 52% e acima de 85% dos óbitos ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Somente a Índia, que é o segundo país mais populoso do mundo, contribui com cerca de 27% dos óbitos por esse câncer (Ministério da Saúde 2011).

O tipo histológico mais prevalente do carcinoma invasivo do colo do útero é o carcinoma epidermóide (85%).

O estadiamento utilizado para os tumores malignos do colo uterino é o proposto pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)

(PECORELLI et al. 2009) (Anexo 1). Embora baseado essencialmente em parâmetros clínicos, tem ampla aceitação internacional pela sua aplicabilidade simples e pelo potencial prognóstico que apresenta (SHINGLETON e ORR 1995). Neste sentido o *Annual Report on Results of Treatment in Gynecological Cancer* da Figo de 2006, mostrou que as taxas de sobrevida global das pacientes com câncer do colo uterino em cinco anos foram de 89-97% para o estágio clínico (EC) I; de 65-75% para o EC II; de 39-41% para o EC III e de 9,3-22% para o EC IV.

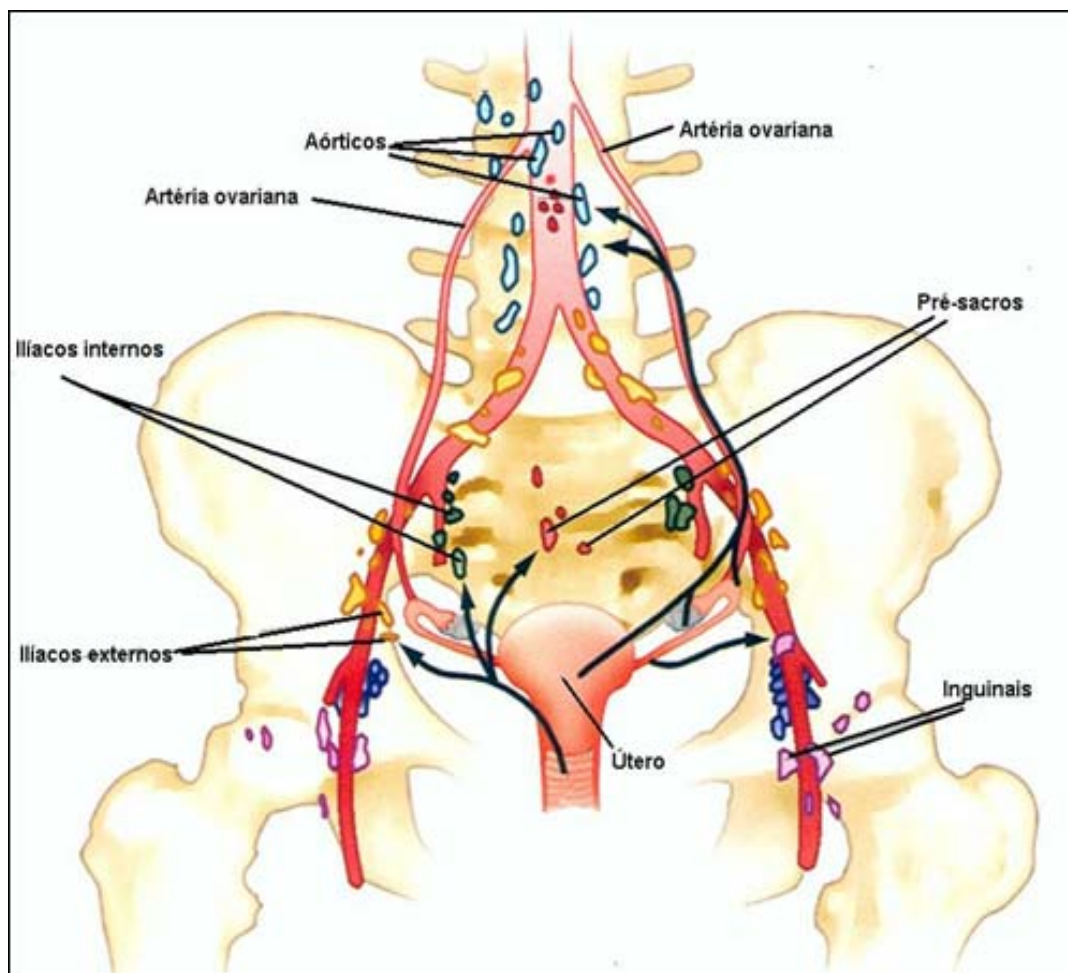
O tratamento padrão do câncer do colo do útero é a histerectomia radical para doença inicial e quimioterapia concomitante a radioterapia para tumores avançados (National Comprehensive Cancer Network- NCCN 2013). Existe evidência que a radioterapia adjuvante melhora o controle local e sobrevida em pacientes que apresentam fatores de risco histopatológicos para recorrência após a histerectomia radical (SEDLIS et al. 1999; PETERS et al. 2000). Sabe-se ainda que a radioterapia também é eficaz no tratamento primário da doença inicial (LANDONI et al. 1997) e tal fato deve ser levado em consideração na decisão terapêutica de pacientes idosas ou com risco cirúrgico elevado.

1.2 AVALIAÇÃO DOS LINFONODOS NO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

1.2.1 Disseminação Linfática do Colo Uterino

O colo do útero é uma porção do útero com fisiologia complexa e não completamente estabelecida. A drenagem linfática se faz por três cadeias que se

dirigem aos linfonodos ilíacos e obturadores. Eventualmente uma cadeia posterior pode drenar para os linfonodos pré-sacrais (Figura 1) (CHUNG et al. 2003).



Fonte: MEDL et al. (2000)

Figura 1 - Drenagem Linfática do colo do útero

Por ser uma estrutura localizada na linha média é esperado que exista drenagem bilateral (WYDRA et al. 2006). Entretanto, alguns autores afirmam ser errôneo assumir que em todas as pacientes exista uma drenagem bilateral. Uma história de trauma obstétrico, endometriose e doença inflamatória pélvica são

algumas das condições que podem alterar a drenagem linfática (FRUMOVITZ et al. 2006).

O'BOYLE et al. (2000) e LELIEVRE et al. (2004) identificaram que a disseminação linfática pode ser unilateral, principalmente em doença precoce, o que pode acontecer em 81% dos pacientes. Segundo LEVENBACH et al. (2002) a drenagem linfática do colo do útero se faz de uma forma sequencial, ou seja, do tumor para cadeia de linfonodos pélvicos, ilíacos comuns e paraórticos. Alguns autores conseguiram demonstrar, em série de casos, que a disseminação linfática segue um determinado padrão, podendo alguns sítios como a fossa obturadora estarem mais associado ao aparecimento de metástase (CHUNG et al. 2003). Essa informação consiste em uma base para a pesquisa seletiva de linfonodos (SAKURAGI et al. 1999).

1.2.2 Avaliação dos Linfonodos no Câncer do Colo Uterino

A variável prognóstica mais importante do câncer do colo útero é a situação dos linfonodos. Pacientes sem linfonodos comprometidos têm taxa de sobrevida em cinco anos de 85 a 90%, enquanto as que apresentam linfonodos comprometidos varia entre 20 e 74%, dependendo do número de linfonodos envolvidos e da localização das metástases. Quando os linfonodos ilíacos comuns são positivos, a taxa de sobrevida aproximada em cinco anos é de 25%. Em comparação com cerca de 65% quando há acometimento apenas dos linfonodos pélvicos. A existência de mais de três linfonodos pélvicos positivos é acompanhada por uma taxa de recorrência de 68%, em comparação com 30 a 50% quando três ou menos linfonodos

são positivos (MONK e TEWARI 2007; CREASMAN et al. 2009; RANDALL et al. 2009; HACKER e FRIEDLANDER 2009).

A avaliação dos linfonodos em oncologia, envolvem a utilização de exames de imagem radiológicos pré-operatórios e a análise histológica dos linfonodos ressecados durante a cirurgia (MORRICE et al. 1999).

Com relação à avaliação dos linfonodos através dos exames radiológicos usa como critério o tamanho dos linfonodos. Os linfonodos pequenos, porém comprometidos por metástases, são erroneamente classificados como normais. Por outro lado, os linfonodos aumentados podem ser falsamente considerados como afetados pelo câncer, quando, podem mostrar apenas hiperplasia linfática reacional, substituição adiposa do tecido linfático ou ainda linfadenite crônica (LEE 1986).

Metanálise envolvendo a utilização de pesquisa de linfonodo sentinela, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e PET-CT para determinação do status linfonodal, concluiu que os três últimos métodos têm apenas moderada sensibilidade e especificidade para detecção de metástase (SELMAN et al. 2008). Nesta foram incluídos 72 estudos com 5042 mulheres. Conclui-se que a sensibilidade para o linfonodo sentinela foi de 91,4% (87,1-94,6), a especificidade 100% (99,6%-100%), VPP 40,8(24,6%-67,6%) e VPN 0,18 (0,14%-0,24%). Para a tomografia, sensibilidade 57,5% (53,5%-61,4%), especificidade 92,3%(91,1%-93,5%), VPP 4,3% (3,0%-6,2%) e VPN 0,58% (0,48%-0,70%). Para ressonância, sensibilidade 55,5% (49,2%-61,7%), especificidade de 93,2% (91,4%-94%), VPP de 6,4% (4,9%-8,3%) e VPN 0,50%(0,39%-0,64%). Para PET-CT, sensibilidade de 74,7% (63,3%-84%), especificidade de 97,6% (95,4%-98,9%), VPP 15,3% (7,9%-29,6%) e VPN 0,27% (0,11%-0,66%) (SELMAN et al. 2008).

Por outro lado, a avaliação dos linfonodos retirados através da linfadenectomia pélvica completa (íliaco-obturadora) assegura a determinação do status linfonodal (MORRICE et al. 1999). Resta ainda saber se o linfonodo sentinela representa o “status” dos linfonodos pélvicos (DEVAJA et al. 2012; EIRIKSSON e COVENS 2012).

1.3 O ESTUDO DO LINFONODO SENTINELA

O LNS é um linfonodo específico que é o primeiro a receber drenagem de uma neoplasia maligna, sendo o local primário de metástase linfática. Teoricamente, a presença ou ausência de metástase no LNS deve refletir o estado da cadeia linfática como um todo. Assim, o encontro de um LNS negativo permitiria a omissão da linfadenectomia da cadeia linfática envolvida.

A detecção do LNS tornou-se parte da estratégia de tratamento do câncer de mama e do melanoma, sendo investigada atualmente como instrumento de diagnóstico em outros sítios que inclui os cânceres ginecológicos.

A identificação do LNS foi inicialmente realizada por linfangiografia, entretanto, este método é tecnicamente difícil e pode resultar em celulite e linfangite. Como alternativas, dois métodos diferentes são atualmente usados. O primeiro método, introduzido por MORTON et al. (1991) utilizou corante azul de isossulfan para identificar o ducto linfático que drenava em direção ao LNS em pacientes com melanoma. O segundo método, descrito por ALEX et al. (1993) envolveu localização direta do LNS usando marcadores radioativos e um detector manual de radiação gama.

O uso de corantes apresenta bons resultados (BOSTICK e GIULIANO 2000; BARRANGER et al. 2004), porém com algumas limitações. A análise visual para identificação do linfonodo corado parte do pressuposto de que a cadeia de drenagem do tumor seja previamente conhecida, o que não é a regra.

Dessa forma, ALEX et al. propuseram em 1993 a injeção intradérmica do enxofre e coloidal marcado com tecnécio-99m ao redor do melanoma, seguida da realização de cintilografia para determinar a via linfática de drenagem do tumor e identificar o LNS.

A linfocintilografia é uma etapa da pesquisa de LNS. As imagens obtidas permitem a avaliação do padrão de drenagem e a correta identificação de uma ou mais cadeias relacionadas ao sítio de injeção. O detector portátil (ou mesmo o corante) pode, dessa forma, ser utilizado de maneira mais direcional durante o tempo cirúrgico. Padrões atípicos ou inesperados de drenagem são observados frequentemente. A utilização combinada de linfocintilografia e do probe aumenta a porcentagem de detecção e permite a abordagem da cadeia ganglionar mais rápida e com menor morbidade.

Com relação à aplicabilidade do LNS para o câncer ginecológico, é sabido que menos de 20% das neoplasias ginecológicas, tratadas com cirurgia, apresentam doença metastática em linfonodos (WYDRA et al. 2003). Estima-se ainda que a aplicação da rotina da biópsia do LNS possa reduzir em 80% o número de linfadenectomias desnecessárias no câncer ginecológico (KUSHNER et al. 2007). Outros autores (TOMÉ e PUIG-TINTORÉ 2004, CIBULA et al. 2012) identificaram que houve um estudo histopatológico mais detalhado do linfonodo no câncer ginecológico, com análise imunoistoquímica com citoqueratina, o que poderia

identificar, em 5 a 15% das pacientes micrometástases medindo 0,2 e 2 mm e não identificáveis na análise convencional com a hematoxilina-eosina.

Os estudos têm sido realizados para câncer de endométrio, vulva e colo de útero, porém ainda sem protocolos estabelecidos (VAN OOSTRUM et al. 2012, PERZYLO et al. 2013).

RHIM et al. (2002), CIBULA et al. (2012), SUH et al. (2012), BARLIN et al. (2012), NIIKURA et al. (2013), LEVINSON et al. (2013) propuseram que o mapeamento linfático transoperatório poderia identificar locais para biópsia seletiva em pacientes portadoras de câncer de endométrio e com alto risco para linfadenectomia pélvica realizada de rotina, já que a maioria das pacientes apresenta comorbidades outras como hipertensão, diabetes e obesidade que aumentam o risco anestésico-cirúrgico em cirurgias prolongadas e a morbidade quando submetidas a linfadenectomias extensas devido à obesidade.

No câncer de vulva, situação na qual a morbidade das linfadenectomias inguinais é elevada, podendo chegar a 25%, houve ainda maior interesse em desenvolver uma técnica menos invasiva (BOSTICK e GIULIANO 2000, WILLS et al. 2013, HASSANZADE et al. 2013, MOORE et al. 2013). Além disso, na neoplasia maligna da vulva a identificação de micrometástase não identificadas pela hematoxilina eosina foi associada com o desenvolvimento de recorrência linfonodal inguinal (WYDRA et al. 2003).

A aplicação do LNS no câncer de colo de útero será discutido em separado.

1.4 LINFONODO SENTINELA NO CANCER DE COLO DE ÚTERO

O tratamento cirúrgico do câncer de colo de útero é originalmente realizado através da Cirurgia de Wertheim Meigs, descrita em 1944, que consiste na remoção abdominal do útero, paramétrios, cúpula vaginal e salpingooforectomia associada à linfadenectomia ilíaco-obturadora (MEIGS et al. 1994). Passando por poucas modificações durante os anos, continua sendo a base para o tratamento cirúrgico para os tumores do colo uterino IA2 a IIA.

Embora a mortalidade de 0,6% seja considerada baixa, morbidade de 37,5% é elevada (ACHOURI et al. 2013). No pós-operatório, as complicações mais comuns estão relacionadas ao trato urinário (ABRÃO et al. 1997). Lesões vasculares, nervosas, aderências intestinais e, também, o linfedema crônico em pacientes submetidas à radioterapia adjuvante são descritas (O'BOYLE et al. 2000). O elevado tempo cirúrgico, a quantidade de perda sanguínea, a incidência de íleo paralítico e a infecção são motivos para se estudar um tratamento menos invasivo das cadeias de drenagem, no carcinoma de colo do útero (VAN DAM et al. 2003).

Desta forma, as pacientes com carcinoma do colo do útero são boas candidatas ao estudo do LNS por várias razões (DEVAJA et al. 2012).

Primeiro, a taxa de metástase pélvica nos estádios I e II varia de 11% a 19% e 24,5% a 31% respectivamente (ECHT et al. 1999). Portanto, até 90% das pacientes com tumores pequenos podem ser submetidas a linfadenectomia pélvica desnecessariamente e ainda apresentar as complicações decorrentes da linfadenectomia, tais como lesão vascular, formação de linfocisto, lesão nervosa,

trombose venosa, linfedema crônico de membros inferiores e aumento do tempo cirúrgico (ACHOURI et al. 2013).

Segundo, o colo uterino apresenta uma drenagem linfática complexa e uma extensa dissecação pélvica é necessária para a remoção de todos os linfonodos.

Outro aspecto é que a localização dos linfonodos comprometidos não pode ser determinada somente pela avaliação clínica e de exames de imagem (MALUR et al. 2001).

Sabe-se ainda, que algumas complicações como o risco de linfedema sintomático dos membros inferiores, estão relacionados à dissecação de mais de dez linfonodos (ABU-RUSTUM et al. 2006).

Por outro lado, a utilização da identificação do LNS em carcinoma de colo de útero diminui a morbidade e os custos do tratamento . Permite, ainda, quando a biópsia do LNS demonstrar comprometimento metastático, que o paciente seja encaminhado para os tratamentos quimioterápicos e radioterápicos, evitando a cirurgia (VAN DAM et al. 2003; BUIST et al. 2003; SILVA et al. 2005; SLAMA et al. 2012; CHÉREAU et al. 2012).

Em adição, tal informação apresenta mais valor quando o sítio de drenagem linfática encontrado não é o habitual do colo uterino (OULDAMER et al. 2012; BATS et al. 2013). Quando verifica-se o LNS em região inguinal, evita-se neste caso, o procedimento da laparotomia ou da laparoscopia, pois se trata de uma cadeia de drenagem superficial de fácil acesso e que pode ocorrer em até 7% das vezes (HAUSPY et al. 2002). Quando a marcação do LNS é evidenciada em cadeia paraórtica e o estudo do mesmo mostra-se positivo para malignidade, a paciente não se beneficia do tratamento cirúrgico, sendo encaminhada para tratamento com

radioterapia e quimioterapia com campo estendido da radioterapia para o retroperitônio (PEREZ-MEDINA et al. 2013).

Outro aspecto é que no intraoperatório, em casos selecionados, o estudo do LNS, mostrando-se negativo para malignidade no exame de congelação, poderia auxiliar em determinar uma menor radicalidade da cirurgia, com diminuição das complicações urinárias decorrentes de uma ressecção extensa do paramétrio, além de oferecer possibilidade de preservação da fertilidade em pacientes jovens, nulíparas e com desejo de concepção (PLANTE et al. 2009; VERCELLINO et al. 2012; ROB et al. 2012; PLANTE et al 2013).

Por fim, considerando a técnica convencional do estudo dos linfonodos na linfadenectomia pélvica sistemática, esta consiste na seleção de uma única secção dos mesmos, geralmente a maior e mais representativa, e o processamento desta secção. Com a linfadenectomia seletiva (LNS), reduzindo o número de linfonodos para estudo, permite-se uma minuciosa análise anatomopatológica destes poucos com maior número de cortes e estudo imunoistoquímico (RAMPAUL et al. 2001; CIBULA et al. 2012).

O estudo do LNS em câncer do colo uterino foi originalmente descrito por ECHT et al. em 1999. Estes autores utilizavam o *Lymphazurim* (“*isosulfan blue*”), injetado diretamente no colo uterino de pacientes submetidas a histerectomia e linfadenectomia pélvica e paraórtica para tratamento do carcinoma do colo uterino.

Posteriormente, até a atualidade, duas técnicas são utilizadas, isoladamente ou em conjunto, para a identificação do LNS: a) o uso de corantes (azul patente V, azul isosulfan ou azul de metileno) que permitem a identificação do LNS pela sua migração pela via linfática e coloração azul-esverdeada do LNS; b) o uso de

radioisotopos, que utiliza coloides marcados com tecnécio (^{99m}Tc -albumina, ^{99m}Tc -enxofre coloidal, ^{99m}Tc -fitato) e identifica o LNS pela sua contagem radioativa pelo detector de radiação gama denominado *gamma probe* (BARRANGER et al. 2003).

Falhas na identificação do LNS se devem ao extravasamento do corante para o peritônio e cúpula vaginal, ruptura dos canais linfáticos durante a dissecação inicial e pouca exposição cirúrgica dos tecidos linfáticos. É possível que a oclusão linfática do estroma cervical, relacionada ao câncer, também possa contribuir para a não difusão do corante.

Vários estudos têm sido realizados para avaliar a aplicabilidade do LNS no tratamento do câncer de colo de útero anteriores (CORMIER et al. 2011; VAN OOSTRUM et al 2012; KATO et al. 2012; PERZYLO et al. 2013).

No Brasil, existem poucos centros com pesquisa isolada na pesquisa de LNS no câncer de colo de útero. No Piauí, SABAS et al. em (2004), utilizando o azul patente isolado, estudou 51 pacientes. Foram observados quatro casos de falso negativo. A sensibilidade e o VPN foram de 42,8% e 80,9% respectivamente. Em 2008 SABAS, o mesmo autor publicou uma série de 56 pacientes de, Ia2 a IIa, utilizando azul patente associado ao tecnécio, com uma taxa de detecção de 83%. A sensibilidade, e o VPN foram, respectivamente, 80% e 97,67%. Taxa de detecção de 83,3%.

Em 2005, no Rio Grande do Sul, Reis estudou 12 pacientes IB1 também com a técnica combinada, com sensibilidade e VPN de 100% e 100% respectivamente, sem falso negativo. Taxa de detecção de 90,9% num período de 2 anos (REIS et al. 2007).

Lucas, em Botucatu, em 2006 também estudou 56 pacientes de Ia2 a IIa com taxa de detecção de 92,8%. A sensibilidade foi de 82,3%, o VPN 92,1%, também em um período de 2 anos (SILVA 2006).

No entanto, conclusões definitivas ainda não estão disponíveis.

1.5 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DO LNS

Com relação à avaliação histopatológica do LNS, este é um tema de debate e controversas em todas as neoplasias em que a técnica é aplicada (TRESELER e TAUCHI 2000; ROBERTS e COCHRAN 2003). Não existe consenso ou um protocolo padrão para análise do LNS. A maioria dos autores realiza cortes seriados do LNS, e imunohistoquímica com anticorpos anticitoqueratina. Entretanto, o número de cortes, o intervalo entre eles e em qual deles se realiza a análise imunoistoquímica não estão definidos (ROBERTS e COCHRAN 2003). Hipoteticamente, o método mais efetivo seria a secção seriada de todo o linfonodo. Esse método resultaria em um número enorme de lâminas, inviável na prática diária. A secção completa de um linfonodo com espessura de 4 mm resultaria em 1000 cortes de 4 Mm de espessura. Os protocolos de processamento do LNS tentam encontrar um equilíbrio entre a técnica convencional e a multiseção do linfonodo, no intuito de obter o máximo de informações numa relação custo-eficácia aceitável (TIMAR et al. 2002).

No câncer de mama, onde existe a maior experiência com LNS, os protocolos de exame histopatológico são variáveis (YARED et al. 2002). A avaliação do LNS

em pelo menos três níveis, em intervalos de 50 e 100 Mm, pode detectar de 70 a 90% das micrometástases (TRESELER e TAUCHI 2000).

O Comitê de Patologia Cirúrgica do Colégio Americano de patologistas recomenda submeter todo LNS (bi seccionado) à preparação de cortes seriados com coloração HE em três níveis do espécime emblocado e cortes no intervalo entre esses níveis para análise IHQ de citoqueratina (TIMAR et al. 2002).

Em uma abordagem prática, com o fatiamento de todo o LNS em blocos de 2-3 mm de espessura, a probabilidade de não se detectarem metástases maiores ou iguais a 2 mm é mínima.

2 OBJETIVOS

- 1 Avaliar a sensibilidade e o valor preditivo negativo da pesquisa do LNS em prever metástase em linfonodos no câncer do colo do útero,
- 2 Determinar a taxa de detecção do LNS utilizando tecnécio, azul patente ou ambos;
- 3 Determinar a lateralidade;
- 4 Determinar a localização dos LNS;
- 5 Determinar o número de LNS encontrados por paciente;
- 6 Determinar a taxa de micrometástase no LNS do estudo.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo longitudinal.

3.2 CASUÍSTICA

3.2.1 Composição da Amostra

Do total de 61 pacientes submetidas à histerectomia radical no período de março de 2008 a novembro de 2010, 4 foram excluídas por não completarem todas as etapas do protocolo proposto. Desta forma, a amostra incluiu 57 pacientes.

3.2.2 Dados Demográficos e Clínicos

A idade variou entre 24 a 71 anos com mediana de 42 anos e média de 43 anos. Quanto ao tipo histológico, 7 (12,3%) eram adenocarcinomas e 50 (87,7 %) carcinomas epidermóides.

Quanto ao estágio clínico (FIGO), 11 (19,3%) pacientes apresentavam-se no estágio Ia2, 29 (0,9%) Ib1, 14 (24,6%) Ib2 e 3 (5,3%) IIa.

Vinte e sete pacientes (47,4%) foram submetidas à conização previamente.

A mediana do número de linfonodos ressecados na linfadenectomia sistemática foi de 19 linfonodos.

3.2.3 Dados do Seguimento

A coleta final de dados, incluindo o seguimento das últimas pacientes incorporadas no estudo em novembro de 2010, encerrou-se em março de 2011.

Desta forma, o tempo de seguimento variou de 4 meses à 36 meses. Ao final da atualização dos dados, das 57 pacientes, uma evoluiu com recidiva tumoral loco-regional, sendo encaminhada à radioterapia e quimioterapia, e outra foi a óbito por outra causa não relacionada diretamente ao tumor. Cinquenta e cinco (96,5%) estavam vivas e sem sinais de recidiva tumoral.

Pacientes com macrometástase à linfadenectomia foram encaminhadas a tratamento adjuvante com radioterapia e quimioterapia.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Critérios de Inclusão

Todas as pacientes incluídas no estudo obedeceram aos seguintes critérios de elegibilidade:

- a) confirmação de carcinoma epidermóide ou adenocarcinomas invasor do colo do útero;
- b) estádios: Ia2, Ib1, Ib2 ou IIa (FIGO) (PECORELLI et al. 2009);

3.3.2 Critérios de Exclusão

Foram consideradas inelegíveis para o estudo as pacientes que:

- a) receberam radioterapia e/ou quimioterapia;

- b) pacientes que não cumpriram todas as etapas do protocolo de pesquisa do LNS

3.3.3 Linfocintilografia pré-operatória e injeção do tecnécio

No período pré-operatório (dia anterior à cirurgia e em até 17 horas antes do ato cirúrgico) foi realizada a injeção de ^{99m}Tc -fitato no colo uterino às 3, 6, 9 e 12h, na dose de 2mCi-74MBq e volume de 0,4 ml em topografia subepitelial e no estroma do colo do útero a 1cm de profundidade com posterior documentação cintilográfica.

A linfocintilografia foi realizada em gama-câmara modelo ADAC/PHILIPS GENESYS de 1 cabeça com colimador de baixa energia e alta resolução, no Instituto de Medicina Nuclear do Paraná. As pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal e colimador colocado sobre da pelve. Após a injeção, imagens estáticas foram adquiridas em intervalos de 20 minutos. Caso não identificado o linfonodo sentinela em 60 minutos de estudo, foram obtidas imagens tardias após 120 minutos. Os linfonodos identificados tiveram sua posição marcada na pele (Figuras 2,3,4 e 5).

A cirurgia foi realizada em até 17hs horas após a linfocintilografia.



Figura 2 - Fotografia mostrando exemplo da injeção do tecnécio no colo do útero no pré-operatório.



Figura 3 – Foto mostrando exemplo do reservatório que contém o tecnécio



Figura 4 - Exemplo de paciente sendo submetida à linfocintilografia na gama câmara



Figura 5 A): Captação das imagens

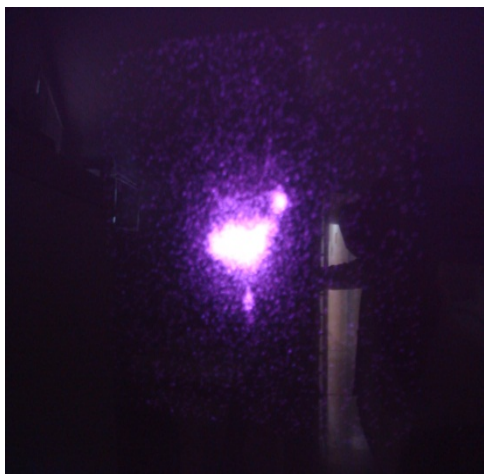


Figura 5 B): Marcação ântero-posterior

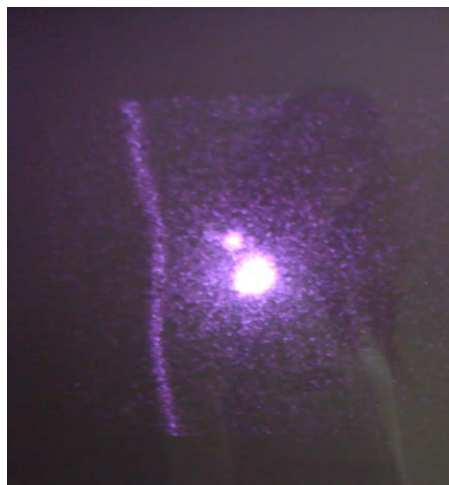


Figura 5 C): Marcação látero-lateral

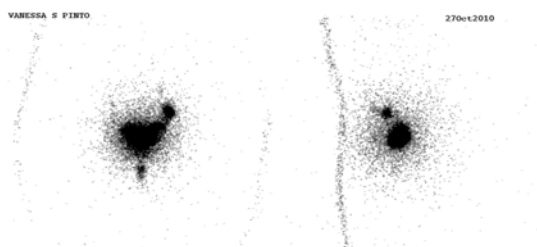


Figura 5 D): Registro da linfocintilografia



Figura 5 E): Marcação pré-operatória dos linfonodos sentinelas na pele

Figura 5 – Registros das imagens da linfocintilografia

3.3.4 A Injeção do Azul Patente

Após o ato anestésico, as pacientes foram colocadas em posição de litotomia e realizada a injeção de 4 ml de corante azul patente a 2,5% no colo do útero, utilizando uma agulha de 13mm x 4,5mm. Cada 1 ml do corante foi injetado às 3, 6, 9 e 12 horas em topografia subepitelial e no estroma do colo uterino a 1 cm de profundidade.

3.3.5 Pesquisa Intraoperatória do Linfonodo Sentinela (LNS)

O LNS foi localizado no intra-operatório associando o azul patente à marcação pelo ^{99m}Tc indicada pelo detector portátil (gamma-probe). O detector portátil também foi utilizado para avaliar o número das contagens radioativas detectadas (na região previamente marcada na pele durante a linfocintilografia), confirmando a posição do LNS antes da incisão cirúrgica. O probe foi então coberto com uma proteção estéril e utilizado pelo cirurgião para dirigir a pesquisa intra-operatória do LNS. O número de contagens do LNS in vivo e após sua ressecção foi medido e registrado. Caso a atividade no campo cirúrgico se mantivesse acima de 1/10 das contagens detectadas antes da remoção do LNS, continuou-se a pesquisa e ressecção dos outros linfonodos captantes. Ao término da pesquisa do LNS procedeu-se à histerectomia com parametrectomia e colpectomia (terço superior) associada à linfadenectomia ilíaco-obturadora sistemática bilateral em todas as pacientes (Figuras 6, 7, 8 e 9).

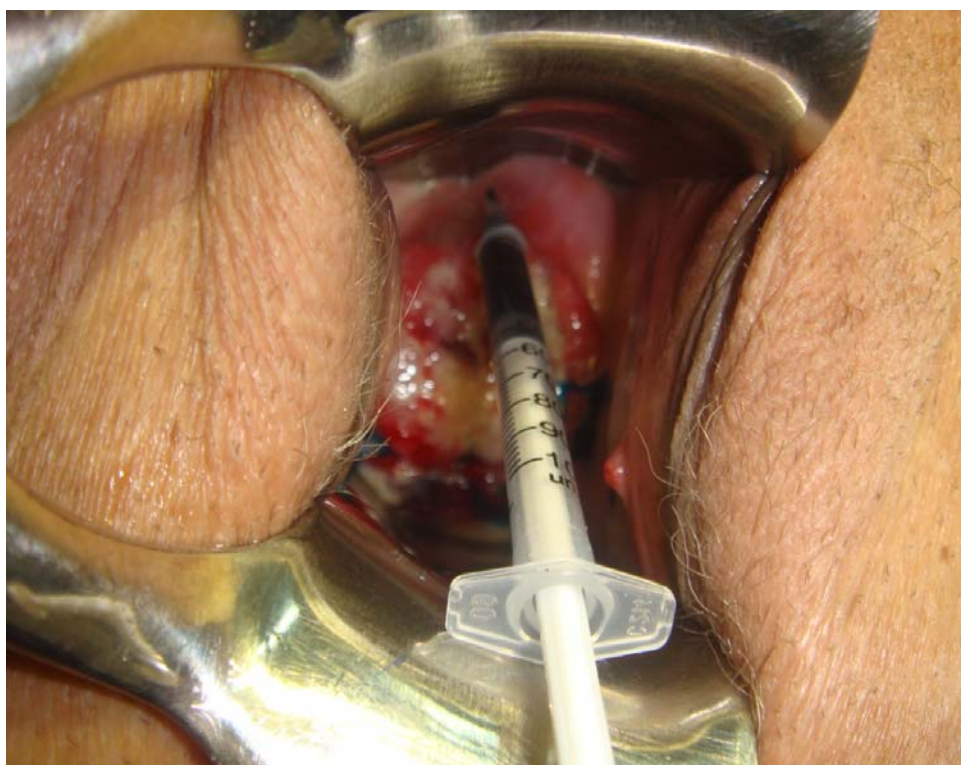


Figura 6 – Foto mostrando exemplo da injeção intra-operatória do azul patente



Figura 7 - Foto mostrando exemplo do gama-probe utilizado no intra-operatório

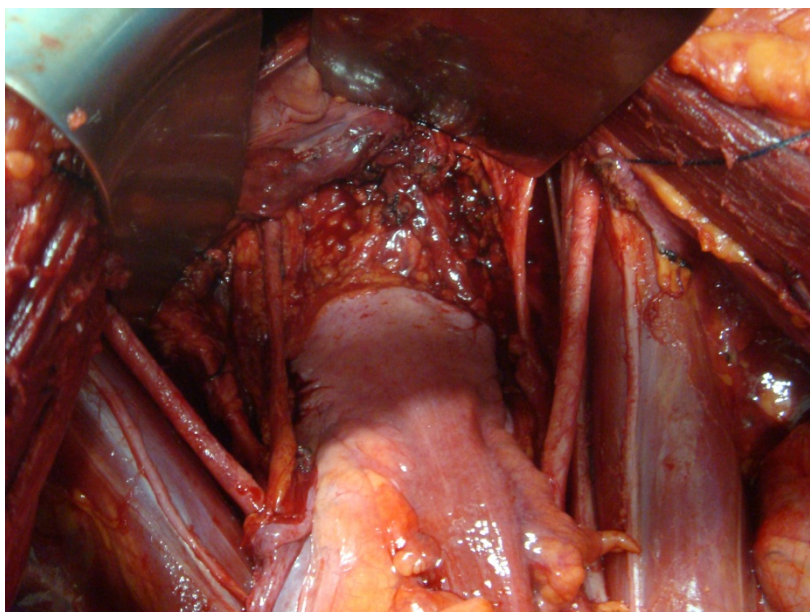


Figura 8 - Foto mostrando exemplo do aspecto da pelve após a histerectomia radical associada à linfadenectomia pélvica sistemática bilateral.



Figura 9 - Foto mostrando exemplo da peça cirúrgica de histerectomia radical

3.3.6 Avaliação Anatomo-Patológica do Linfonodo Sentinela

- a. Utilizamos o método proposto pelo Colégio Americano de Patologistas para avaliação do LNS no câncer de mama (inclusão de todas as secções obtidas por cortes longitudinais a cada 2 a 3 mm, ao longo do maior eixo dos linfonodos);
- b. Cada corte foi emblocado em parafina e depois cada bloco de parafina foi corado pelo método de hematoxilina-eosina.
- c. Caso não fosse observada metástase à microscopia, foi realizado estudo imunoistoquímico para pesquisa de micrometástase ou de células tumorais isoladas utilizando o anticorpo CKAE1/AE3.

3.3.7 Análise Estatística

Os dados coletados foram transcritos para ficha padronizada e digitados em computador para gerenciamento do banco de dados e análise estatística. Utilizou-se o programa “Microsoft Excel 7,0” para confecção do banco de dados e as análises foram feitas no programa estatístico “Statistical Package for Social Sciences” versão 16.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Inicialmente, realizou-se a análise descritiva das variáveis para verificar suas frequências. As proporções binominais foram estimadas pelas proporções das amostras e os intervalos de confiança (95%) através do método de Clopper Pearson.

As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste por qui-quadrado bi-caudal e pelo teste de Fisher quando pelo menos uma frequência esperada foi menor do que 5. Para todos os testes realizados, considerou-se um erro alfa de até 5% ($p < 0,05$).

O padrão de referência para a detecção de metástase linfonodal foi o exame histológico de todos os linfonodos (linfonodos sentinelas e não sentinelas) do produto da linfadenectomia ilíaco-obturatória sistemática bilateral.

Verdadeiro positivo foi definido como pelo menos um LNS positivo. Verdadeiro negativo foi definido como todos linfonodos (linfonodos sentinelas e não sentinelas) negativos.

Falso negativo foi definido como todos LNSs negativos e pelo menos um linfonodo não sentinela positivo. O resultado falso positivo, neste caso, não se aplica, já que o linfonodo sentinela faz parte do produto final do esvaziamento, portanto, se um único linfonodo sentinela é positivo, o produto de esvaziamento também o é.

Dado que resultados falso-positivos não existem, não é possível determinar a especificidade e valor preditivo positivo. O objetivo primário foi então determinar a sensibilidade e o valor preditivo negativo do teste.

3.4 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner e A.C.Camargo Cancer Center. Todas as pacientes incluídas no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos 2, 3 e 4).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS LINFONODOS SENTINELAS

4.1.1 Detecção do Linfonodo Sentinela

Em nove das 57 pacientes estudadas (15,8%) não foram identificados LNS no intraoperatório. Destes 9 casos, 1 caso foi estadiado como Ia2; 3 casos como Ib1; e 5 casos como Ib2. Em 7 pacientes, não foram detectados linfonodos à linfocintilografia, sendo que destes 7, quatro também não foram identificados à cirurgia.

Desta forma, as taxas de detecção do LNS foram: taxa de detecção global do LNS no estudo: 84,21%; taxa de LNS que foi marcado com tecnécio, sem corar pelo azul: 28,4%; taxa de LNS que foi marcado apenas pelo azul, não identificando captação pelo tecnécio: 9,1%; e taxa de LNS que concomitantemente corou pelo azul e mostrou marcação pelo tecnécio: 62,5%. Observou-se detecção bilateral em 47,3% dos 57 casos.

Foram identificados um total de 88 LNS nass 57 pacientes. O número de LNS dissecados por paciente variou de 1 a 4 com mediana de 2 e média de 1,8.

4.1.2 Conização Pré-Operatória e Detecção do Linfonodo Sentinela

Das 27 pacientes (47,4%) submetidas à conização previamente, não foi identificado LNS no intraoperatório (nem corado, nem radiomarcado) em 1 (3,7%) caso.

Por outro lado, das 30 pacientes não submetidas à conização, em 8 (26,7%) casos não identificamos LNS no intraoperatório (também nem corado, nem radiomarcado).

Dessa forma, a realização da conização prévia, como fator isolado, não teve impacto negativo na detecção do LNS ($p=0,731$).

4.1.3 Localização dos Linfonodos Sentinela

Com relação à localização dos 88 LNS, 26 casos foram obturadores direitos (OD); 22 obturadores esquerdos (OE); 19 ilíacos externos direitos (ID); 19 ilíacos externos esquerdos (IE) e 2 paraórticos (P). (Tabela 1)

Tabela 1 - Localização dos LNS encontrados nas pacientes submetidas à histerectomia radical.

Localização	n	%
Fossa obturadora direita	26	25%
Fossa obturadora esquerda	22	27%
Ilíaca externa direita	19	23%
Ilíaca externa esquerda	19	23%
Paraórtica	2	2%
Total	88	100%

4.1.4 Marcação do Linfonodo Sentinela

Com relação à marcação do LNS, 55 (63%) linfonodos foram marcados concomitantemente pelo azul patente e pelo tecnécio; 25 (28%) casos marcados apenas pelo tecnécio (TC); e 8 (9%) casos apenas pelo azul patente (AP). Destes 8 casos, seis tiveram linfonodos identificados à linfocintilografia (Tabela 2 e Quadro 1)

Tabela 2 - Marcação dos LNS em um total de 88 linfonodos sentinelas dissecados

Marcação	n	%
Azul Patente	8	9%
Tecnécio	25	28%
Azul Patente + Tecnécio	55	63%
Total	88	100%

Quadro 1 - Descrição das 8 pacientes onde não houve marcação pelo tecnécio e o linfonodo sentinela foi identificado apenas pelo azul patente.

Caso	linfocintilografia	Peça cirúrgica (sentinela)
Caso 1	bilateral	- 1 linfonodo à direita e 1 à esquerda corado e radiomarcado
		- 1 linfonodo à direita apenas corado
Caso 2	esquerda	- 1 linfonodo radiomarcado à esquerda
		- 1 linfonodo apenas corado à direita
Caso 3	direita	- 1 linfonodo corado e radiomarcado à direita
		- 1 linfonodo apenas corado à direita
Caso 4	direita	- 1 linfonodo corado e radiomarcado bilateralmente
		- 1 linfonodo radiomarcado à direita
		- 1 linfonodo apenas corado à direita
Caso 5	direita	- 1 linfonodo à direita radiomarcado
		- 1 linfonodo à direita apenas corado
Caso 6	não identificado	- 1 linfonodo à direita apenas radiomarcado
		- 1 linfonodo à direita apenas corado
Caso 7	bilateral	- 1 linfonodo à direita corado e radiomarcado
		- 1 linfonodo à esquerda apenas corado
Caso 8	Não identificado	- 1 linfonodo apenas corado à direita

4.1.5 Lateralidade do Linfonodo Sentinela

Com relação à lateralidade do LNS: no intraoperatório foram identificados 27 (47,4%) casos de detecção bilateral, 19 (33,3%) casos unilaterais, 1 (1,8%) caso paraórtico associado à detecção bilateral e 1 (1,8%) caso apenas paraórtico. Em 9 (15,8%) casos, o LNS não foi identificado (Tabela 3).

A lateralidade da linfocintilografia coincidiu com a lateralidade do exame perioperatório em 29 casos, sendo concordantes bilateral em 14 casos; unilateral em 13 casos; bilateral e paraórtico em 1 caso; paraórtico em 1 caso (na ausência de marcação ilíaco-obturadora) (Figura 10).

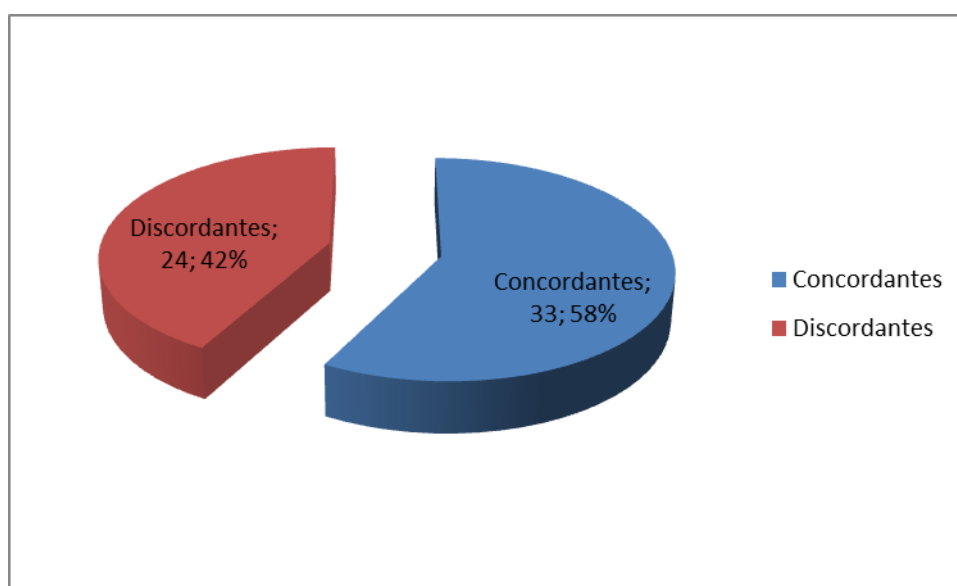


Figura 10 - Concordância entre a lateralidade do Linfonodo Sentinela à Linfocintilografia e no Intraoperatório

Tabela 3 - Lateralidade dos LNS encontrados nas pacientes submetidas à histerectomia radical.

Lateralidade	n	%
Bilateral	27	47,4%
Unilateral	19	33,3%
Paraórtico	1	1,8%
Bilateral + Paraórtico	1	1,8%
Não Identificado	9	15,8%
Total	57	100%

Na Tabela 4, observamos que nos casos de detecção unilateral do LNS (19 casos), 14 (73,7%) foram marcados com azul e tecnécio, 4 (21%) casos com apenas tecnécio e 1 (5,3%) caso com apenas azul. Nos casos de detecção bilateral, 24 casos dos 27 (88,9%) foram marcados com azul e tecnécio e 3 (11,1%) casos apenas com o tecnécio. Do único caso de detecção paraórtica isolada, houve apenas detecção pelo tecnécio e no único caso de detecção bilateral concomitante a paraórtica houve marcação pelo azul e tecnécio.

Tabela 4 - Relação entre a lateralidade do LNS e o método para detecção do LNS nas pacientes submetidas à histerectomia radical.

Lateralidade	Linfo	Método de Detecção do LNS			
		Azul Patente	Tecnécio	Azul e Tecnécio	Total: n=57
Unilateral	18	1	4	14	19 (33,3%)
Bilateral	29	0	3	24	27 (47,3%)
Paraórtica	1	0	1	0	1 (1,8%)
Bilateral e Paraórtica	2	0	0	1	1 (1,8%)
Não identificado	7				9 (15,8%)

Linfo: linfocintilografia

4.2 AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA DO LINFONODO SENTINELA

Em 40 (83,3%) pacientes de um total de 48 em que foram detectados LNS, não identificamos metástase nestes linfonodos. Por outro lado, em oito casos (16,7%), o LNS estava comprometido por tumor. Dos 40 casos de LNS negativos, 1 (2%) era falso negativo, já que o resultado da linfadenectomia sistemática final mostrou presença de metástase linfática. Dessa forma, neste caso considerado falso negativo, o resultado do LNS não representou o *status* real da cadeia linfática regional.

Em 9 (15,8%) casos não obtivemos o linfonodo sentinela para análise microscópica.

Com relação ao exame de imunoistoquímica, em 2 (4,2%) dos 48 pacientes o LNS foi negativo para metástase à hematoxilina-eosina, porém positivo após a avaliação imunoistoquímica (1 caso: 1 de 2 sentinelas dissecados foi positivo; 1 caso: 1 de 4 sentinelas foi positivo). As micrometástases detectadas foram de 0,50 mm e 0,65 mm. Dentre os 8 casos com metástase linfonodal, 2 (25%) eram micrometástases.

A Tabela 5 correlaciona a presença ou não de metástase no produto final da linfadenectomia sistemática pélvica com a presença ou não de metástase no LNS. Observamos 8 casos (16,7%) de LNS positivos e 1 caso (2%) de falso negativo em 48 casos em que o LNS foi identificado.

Tabela 5 - Relação entre o produto da linfadenectomia pélvica sistemática e o LNS

	Produto da Linfadenectomia Pélvica Sistemática (+)	Produto da Linfadenectomia Pélvica Sistemática (-)
LNS (+)	8 (16,7%)	NA
LNS (-)	1 (2,1%)	39 (81,2%)
Total	9	39

NA: não avaliável; LNS: linfonodo sentinela

O estudo confirma o poder de predição do LNS na pesquisa de metástase em linfonodos para câncer de colo de útero com uma sensibilidade de 88,9% (IC: 0,565-0,9801), com valor preditivo negativo de 97,5% (IC: 0,565-0,9801).

Os principais fatores associados a falso negativos não puderam ser avaliados devido ao baixo índice de falso negativo.

O Quadro 2 mostra as características do caso falso negativo.

Quadro 2 - Característica do caso falso negativo.

Localização do Sentinela	obturador
Marcação do Linfonodo Sentinela	radiomarcado
Número de Linfonodos Sentinelas / Lateralidade	1 /unilateral (em linfocintilografia e em peça cirúrgica)
Estadiamento	Ia2
Histologia	cec
Conização Prévia	sim
Tamanho da Metástase em Produto do Esvaziamento Linfonodal	macrometástase
Localização do Linfonodo Positivo	Contralateral ao linfonodo sentinela

A Tabela 6, mostra a relação entre a presença de metástase no LNS e o estadiamento do tumor. Dos 48 casos em que foram identificados LNS, 23% dos casos Ib1 e 22% dos casos Ib2 apresentaram metástase no LNS.

Tabela 6 - Relação entre o estadiamento clínico do tumor e o “status” do LNS: total de 48 casos estudados.

Estadiamento	LNS (-)	LNS (+)
Ia2	10 (20,8%)	0 ()
Ib1	20 (41,7%)	6 (12,5%)
Ib2	7 (14,6%)	2 (4,2%)
IIa	3 (6,3%)	0 ()
Total	40 casos	8 casos

5 DISCUSSÃO

O nosso estudo confirma o poder de predição do LNS para detecção de metástase para o câncer de colo do útero. A sensibilidade do teste foi de 88,9%, com VPN de 97,5% e taxa de detecção do linfonodo sentinela de 84%. Fatores que provavelmente influenciaram nossos resultados incluem a seleção das paciente a serem submetidas a tratamento cirúrgico, a experiência dos cirurgiões em biópsia do LNS e a padronização do protocolo estabelecido para pesquisa do LNS no colo do útero no Hospital Erasto Gaertner.

Os resultados observados se comparam favoravelmente com os relatados em estudos anteriores (VAN OOSTRUM et al. 2012; KATO et al. 2012; PERZYLO et al. 2013).

Com relação à detecção do LNS pelos diversos métodos, estudos em melanoma, onde o LNS representa conduta estabelecida, mostram detecção do linfonodo em quase 98% dos casos com colóides radiomarcados, 75 a 80% com corantes e 98 a 99% com a combinação de ambos (REINTGEN et al. 1994; GERSHENWALD et al. 1999; DARGENT et al. 2000; MARIANI et al. 2002; DARGENT e ENRIA 2003).

ECHT et al. em 1999 foram os primeiros a relatar a identificação do LNS em pacientes com câncer de colo com uma taxa de detecção de somente 15%. O'BOYLE et al. em 2000, utilizando o corante azul isossulfan, obtiveram taxa de detecção de 60%. VERHEIJEN et al. (2000), utilizando a marcação radioisotópica com albumina (^{99}Tc -albumina) e azul patente, apresentaram taxa de detecção de

80% com o gama probe. MALUR et al. em 2001 utilizaram também a técnica de marcação combinada com ^{99m}Tc azul e azul patente em 50 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico de câncer de colo uterino. A taxa de detecção do LNS foi de 55% com azul patente, 76% com radiocolóide e 90% com as duas técnicas combinadas. Da mesma forma, LEVENBACH et al. em 2002, avaliando 39 pacientes, evidenciaram 49% dos LNS marcados com azul patente e radiocoloide, 27% somente com azul e 24% somente com radiotracer, demonstrando a necessidade de se combinarem ambas as técnicas para obtenção dos melhores resultados.

Em nosso estudo, observamos que 63% dos LNS foram marcados concomitantemente pelo azul patente e pelo tecnécio; 28% dos casos apenas pelo tecnécio; e 9% apenas pelo azul patente, corroborando os dados da literatura que sugerem o uso concomitante do corante e do radiocoloide, pois, apesar de na totalidade dos estudos, a maior percentagem de LNS seja marcada concomitantemente pelas duas substâncias, existem casos em que apenas um dos marcadores é detectado no linfonodo. Desta forma, se um ou outro não é utilizado, poderíamos não identificar o LNS no intraoperatório em um determinado número de casos.

Esta variação na taxa de detecção do LNS tem sido decorrente de alguns fatores. Em 2000, DARGENT et al. publicaram estudo onde sugeriram que o volume de corante injetado foi determinante na taxa de sucesso na identificação dos linfonodos corados. Quando foi utilizado 1,5 ml de azul patente, a taxa de identificação de linfonodo corado foi de 50%. Quando o volume foi aumentado para 2 a 3,9 ml e maior que 4 ml, a taxa de linfonodos corados aumentou respectivamente

para 83% e 92%. Da mesma forma, a utilização de 0,2 ml de azul patente em 10 pacientes com câncer do colo do útero foi capaz de identificar linfonodos sentinela em somente quatro casos (40%) (VERHEIJEN et al. 2000), ressaltando a influência do volume do corante injetado.

Em nosso estudo, foi realizada injeção de 4 ml de azul patente concomitante com o uso do radiofármaco. Não observamos reação adversa ao corante em nosso estudo. Dos 57 casos, em 9 pacientes (15,79%) não foram identificados linfonodos sentinelas no intraoperatório, com taxa de detecção do linfonodo sentinela em 84,21%.

A localização do LNS no tumor de colo uterino varia conforme o padrão de drenagem linfática (DARGENT e ENRIA 2003). PLANTE et al. (2003), avaliando 70 pacientes, identificaram o LNS na cadeia ilíaca externa em 33% dos casos, fossa obturadora em 30% e bifurcação da ilíaca comum em 25%. DARGENT e ENRIA em 2003, em 100 LNS identificados, localizaram 44% na fossa obturadora e 42% na cadeia ilíaca externa.

Em nosso estudo, foram identificados 88 linfonodos nos 57 casos estudados: 48(54,5%) linfonodos foram obturadores; 38 (43,2%) ilíacos externos e 2 (2,3%) paraórticos.

Com relação a lateralidade do LNS, o colo uterino, por se localizar na linha média, apresenta geralmente uma drenagem linfática bilateral (CHUNG et al. 2003). Segundo WYDRA et al. (2003), a profundidade da injeção do marcador no colo uterino parece influenciar a taxa de bilateralidade na detecção do LNS no câncer de colo uterino. Estes autores, em um estudo randomizado, avaliaram 60 pacientes com câncer de colo uterino Ib-IIa. Um grupo de pacientes recebeu a injeção do

radiocolóide e do corante azul a uma profundidade de 5 a 10 mm (injeção estromal profunda) e o outro uma injeção subepitelial (injeção superficial) no colo uterino. A taxa de bilateralidade na detecção do LNS foi menor no grupo de pacientes submetidas a injeção profunda em comparação a injeção superficial (90% versus 100% $p=0,04$). O corante azul apresentou menor taxa de detecção quando injetado profundamente em comparação a injeção superficial (67% versus 93%, $p=0,02$).

Em nosso estudo, foi realizada injeção de azul patente e tecnécio subepitelial e a uma profundidade de 1 cm no colo do útero em todas as pacientes. Com relação à lateralidade do LNS, no intraoperatório foram identificados 27 (47,4%) casos de captação bilateral, 19 (33,3%) casos unilaterais, 1 (1,8%) caso para-aórtico+ bilateral e 1 (1,8%) caso apenas para-aórtico e em 9 (15,79%) casos não identificado.

A maior porcentagem de bilateralidade nos estudos poderia ser explicada pelo colo uterino ser um órgão da linha média. Contudo, a drenagem linfática pode seguir para um ou ambos os lados da cadeia linfática (BOSTICK e GIULIANO 2000; RHIM et al. 2002; CORMIER et al. 2011; DIAZ et al. 2011).

Em alguns estudos prévios, linfonodos paraórticos foram detectados como sentinela (OULDAMER et al. 2012; OULDAMER et al 2012; PERES et al. 2012), entretanto não havia metástase em linfonodos paraórticos sem envolvimento também dos linfonodos pélvicos (ALEX et al. 1993; ESHIMA et al. 2000).

Padrões atípicos ou inesperados de drenagem podem ser observados frequentemente com a linfocintilografia. Estudos mostram que a utilização combinada de linfocintilografia e do probe aumenta a porcentagem de detecção e permite a abordagem da cadeia ganglionar mais rápida e com menor morbidade (OULDAMER et al. 2012; PERES et al. 2012).

Referente à drenagem linfática atípica do colo do útero, em nosso estudo, a linfocintilografia permitiu detecção de 1 caso (1,8%) de LNS paraórtico sem comprometimento pélvico; e outro caso (1,8%), de LNS pélvico bilateral e paraórtico. No entanto, o registro pré-operatório com a linfocintilografia foi concordante com a análise intraoperatória em apenas 33,58%. Dessa forma, os nossos dados sugerem que o exame prévio tem seu principal papel na detecção dos raros casos de drenagem atípica, não trazendo benefício adicional na maioria dos casos.

Com relação ao número de LNS por paciente, NIIKURA et al. (2004) avaliaram 20 pacientes para detecção do linfonodo sentinela em câncer de colo de útero e identificaram uma média de 2,3 linfonodos por paciente com um índice de detecção de 90%.

Em nosso estudo, com relação ao número de LNS dissecado por paciente, este variou de 1 a 4 com mediana de 2 e média de 1,8, com taxa de detecção de 84,21%.

Conização prévia pode correlacionar a índice de falha na pesquisa de LNS nos diversos estudos (DARGENT et al. 2000; DARGENT e ENRIA 2003). Em nosso estudo, a realização da conização prévia, como fator isolado, não teve impacto negativo na detecção do LNS ($p=0,731$). No entanto, devido aos inúmeros fatores envolvidos na detecção do LNS, não podemos atribuir, neste tipo de estudo, papel isolado como fator de detecção ou não deste linfonodo.

Com relação ao estadiamento, O'BOYLE et al. (2000), mostraram diferenças estatisticamente significantes na taxa de detecção de linfonodos corados quando compararam tumor maior ou menor que 4cm (menor detecção em pacientes com

estádio Ib2 quando comparadas àquelas com estágio Ib1 ($p=0,035$). Em nosso estudo, dos 9 casos em que não foi identificado linfonodo sentinela, 1 caso foi estadiado como Ia2; 3 casos como Ib1; e 5 casos como Ib2.

Referente à presença de metástase pélvica, ECHT et al. (1999), mostraram que nos estádios I e II, a taxa varia de 11% a 19% e 24,5% a 31% respectivamente. Em nosso estudo, observamos que 23% dos casos Ib1 e 22% dos casos Ib2 apresentaram LNS com metástase. Houve 1 caso de falso negativo que foi estadiado como Ia2.

Na literatura, a taxa de falso-negativos varia de 7 a 12 % nos diversos estudos (MEIGS 1994; Ministério da Saúde 2011; VAN OOSTRUM et al. 2012; CIBULA et al. 2012, KATO et al. 2012, NIIKURA et al. 2012). Na experiência publicada pelo Departamento de Cirurgia Ginecológica do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* em 2011, estudando pacientes de 2003 a 2009, utilizando azul patente e alguns casos tecnício associado em 81 casos, observou-se uma taxa de detecção de 95%, com 3 casos de falso negativo e valor preditivo negativo de 95% (DIAZ et al. 2011).

No estudo multicêntrico SENTICOL publicado por LECURU et al. Em 2011, foi utilizado o azul patente associado ao tecnício em 145 pacientes. Foi encontrada uma taxa de detecção do sentinela de 97,8%, sensibilidade de 92%, VPN de 98,2%, apresentando 2 casos de falso negativos. Não houve falso negativo em 104 pacientes (76,5%) nos quais a SLN foram identificados bilateralmente. Concluiu que o LNS negativo bilateralmente indica ausência de doença metastática. Desta forma, os autores mostraram que identificar o LNS unilateral não prediz a presença ou ausência de metástase contralateral.

Em outro estudo publicado em 2011 pelo *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (CORMIER et al. 2011), realizado entre março de 2003 e setembro de 2010, incluindo 122 pacientes, os autores realizaram duas análises separadas: a primeira, específica para cada paciente, considera o grupo como um todo, onde cada paciente individual representa uma entidade de diagnóstico; e a segunda, considera cada hemipelve como uma unidade distinta. O desempenho diagnóstico foi maior quando analisada a hemipelve e não a paciente (sensibilidade 92,6% vs 87,5%, VPN de 98,9% vs 96,8%, e taxa de FN 7,4% vs 12,5%). Na hemipelve não mapeada pelo linfonodo sentinela, mas que tinha metástase linfonodal, verificou-se que 83% desses linfonodos foram identificados no intra-operatório como grosseiramente aumentados.

Uma possível explicação para linfonodos aumentados não marcarem como sentinelas é que, quando preenchido com tumor, a drenagem linfática é bloqueada ou alterada e pode impedir o corante/marcador de atingir o linfonodo (DARGENT et al. 2000; PLANTE et al. 2003; YUAN et al. 2007). Com base nesta teoria, no estudo SENTICOL, apesar de os autores não considerarem linfonodos aumentados como sentinela, a menos que fossem marcados, os autores acreditam que a partir de um ponto de vista biológico, esses linfonodos aumentados representam o principal linfonodo de drenagem e, como tal, são de fato sentinelas.

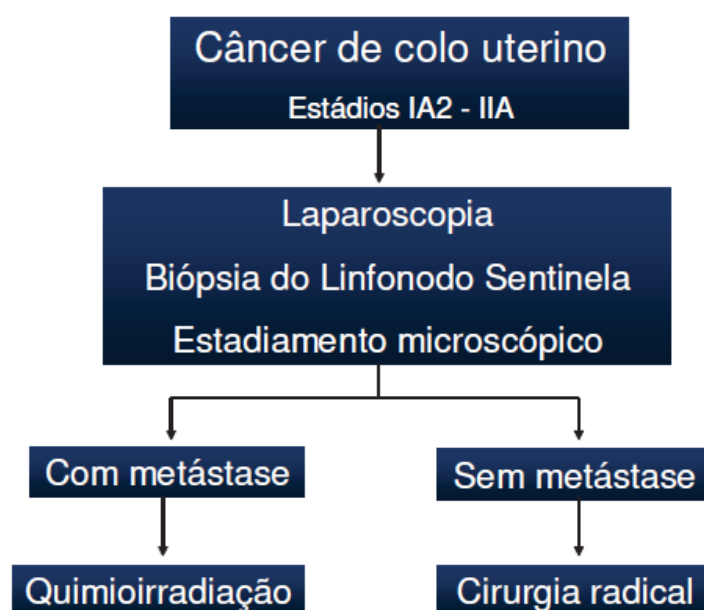
Verificamos, em nosso estudo, uma taxa de falso negativo de 2% (1 caso), inferior à maioria dos estudos. No entanto, neste caso falso negativo o sentinela foi apenas marcado pelo técnico, não corou com o azul patente, foi detectado apenas unilateral, com a metástase linfática detectada contralateral ao sentinela. O estadiamento clínico do tumor foi Ia2, em paciente submetida à conização prévia e cujo linfonodo metastático não apresentava aumento grosseiro, porém com medida

histológica da metástase considerada macrometástase. O nosso caso corrobora com os 2 estudos anteriores (SENTICOL e do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) que correlaciona falso negativo com a detecção unilateral do sentinela.

Em nosso estudo, houve 8 casos de LNS positivos para metástase e 1 caso de LNS falso negativo em 48 casos em que foi detectado o LNS para estudo. Dessa forma, observamos que em 39 de 48 casos (81%) foram realizadas linfadenectomia pélvica sistemática potencialmente desnecessária, já que o LNS foi negativo e não havia metástase nos demais linfonodos retirados, sendo que em apenas 1 caso, o LNS foi negativo e observamos metástase na linfadenectomia pélvica sistemática. Segundo MALUR et al. (2001), até 90% das pacientes com tumores iniciais de colo de útero (estadiamento I e II) podem ser submetidas à linfadenectomia pélvica desnecessariamente e ainda apresentar as complicações decorrentes da linfadenectomia, tais como lesão vascular, formação de linfocisto, lesão nervosa, trombose venosa, linfedema crônico de membros inferiores e aumento do tempo cirúrgico.

Com relação ao exame de imunoistoquímica, em nosso estudo, a taxa de micrometástase geral foi de 4,2%, comparada à taxa da literatura de até 11% (YARED et al. 2002; HORN et al. 2008; CIBULA et al. 2012). Com relação ao papel clínico-prognóstico da micrometástase para o colo do útero, ainda não há estudos definitivos. Somente estudos prospectivos multicêntricos e com maior seguimento das pacientes poderá avaliar o significado prognóstico dessas lesões e individualizar o tratamento dessas pacientes (VAN TRAPPEN et al. 2001; BARRANGER et al. 2004). Em nossas pacientes, não indicamos tratamento adjuvante nos casos de micrometástases detectadas apenas à imunoistoquímica.

Caso a biópsia do LNS no colo uterino reproduza os resultados comprovados nos cânceres de mama e de vulva, poderemos vivenciar uma nova abordagem cirúrgica das pacientes com câncer do colo do útero. Através da biópsia do LNS por via laparoscópica, as pacientes poderiam ser selecionadas para tratamento quimiorradioterápico ou cirúrgico, conforme ilustrado no organograma da Figura 11, sugerido por DARGENT e ENRIA (2003).



Fonte: Modificado de DARGENT e ENRIA (2003)

Figura 11 - Organograma para seleção de pacientes com câncer do colo do útero inicial para tratamento quimiorradioterápico ou cirúrgico

A biópsia do LNS põe também em debate o valor do estadiamento clínico do câncer de colo uterino. Essa neoplasia constitui o único tumor maligno que acomete a genitália interna feminina e permanece ainda com estadiamento clínico pela FIGO, apesar de suas falhas e limitações (SHEPHERD 1996; BENEDET et al. 2003). Com

a biópsia laparoscópica do LNS, poder-se-ia detectar com maior acurácia a presença de infiltração em paramétrio, vesical, no septo retovaginal, além das metástases em linfonodos (SCHNEIDER e HERTEL 2004). Tal fato poderia propiciar um estadiamento mais acurado e tratamento mais individualizado e menos mórbido das pacientes (WOLTSCHKE-KAHR et al. 2000).

Em resumo, a pesquisa do LNS foi associada com altas taxas de detecção, alta sensibilidade e alto VPN. No entanto, a biópsia do LNS foi apenas totalmente confiável quando o sentinela foi detectado na pelve bilateralmente, pois não foi encontrado falso negativo quando foram detectados LNS bilateralmente. Observamos também que em 81% dos casos, a linfadenectomia pélvica sistemática poderia potencialmente ter sido evitada, já que o LNS foi negativo para metástase e determinou o “status” linfonodal da paciente. Podemos sugerir que a linfadenectomia pélvica sistemática poderia ser realizada apenas em casos de não detecção do LNS ou caso haja detecção unilateral do LNS, a linfadenectomia sistemática seria realizada apenas do lado não detectado. No entanto, ainda são necessários outros estudos para avaliar o impacto clínico da realização exclusiva do LNS sem a linfadenectomia sistemática.

6 CONCLUSÕES

- 1 A sensibilidade para detecção de metástase em linfonodos pela pesquisa do LNS foi de 88,9% (IC: 0,56-0,98), e o VPN foi de 97,5% (IC: 0,56-0,98).
- 2 As taxas de detecção do LNS foram: global: 84,21%, tecnécio: 28,4%, azul patente: 9,1% e ambos 62,5%. A taxa de falso negativo foi de 2%.
- 3 No intraoperatório foram identificados 27 (47,4%) casos de captação bilateral, 19 (33,3%) casos unilaterais, 1 (1,8%) caso paraórtico+ bilateral e 1 (1,8%) caso apenas paraórtico. Em 9 (15,79%) casos não foi identificado LNS.
- 4 Com relação à localização do LNS, 26 (29,5%) linfonodos foram obturadores direitos; 22 (25%) obturadores esquerdos; 19 (21,6%) ilíacos direitos; 19 (21,6%) ilíacos esquerdos e 2 (2,3%) para-aórticos.
- 5 O número de LNS dissecados por paciente variou de 1 a 4 com mediana de 2 e média de 1,8.
- 6 A taxa de micrometástase geral foi de 4,2% e dentre os casos metastáticos, de 25%.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrão FS, Breitbarg RC, Oliveira AT, Vasconcelos FA. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. **Braz J Med Biol Res** 1997; 30:29-33.

Abu-Rustum NR, Alektiar K, Lasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. **Gynecol Oncol** 2006; 103:714-8.

Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. **Eur J Surg Oncol** 2013; 39:81-6.

Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. **Surg Oncol** 1993; 2:303-8.

Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. **J Clin Oncol** 2008; 26:2943-51.

Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. **Gynecol Oncol** 2012; 125:531-5.

Barranger E, Cortez A, Uzan S, Callard P, Darai E. Value intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 94:175-80.

Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinela lymph node procedure using a combination of patente blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. **Cancer** 2003; 97:3003-9.

Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:413-22.

Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. **Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecologic cancers**. 2003. Available from: <URL:http://www.ginecologia.unipd.it/.../staging_booklet.pdf> [2013 july 10].

Boccardo E, Villa LL. Viral origins of human cancer. **Curr Med Chem** 2007; 14:2526-39.

Bonnema J, van de Velde CJH. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. **Ann Oncol** 2002; 13:1531-7.

Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. **Semin Nucl Med** 2000; 30:18-24.

Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiation therapy for carcinoma of the cervix. **Int J Gynecol Cancer** 2006; 16:288-93.

Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 90:290-6.

Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer** 1977; 39:456-66.

Chéreau E, Feron JG, Ballester M, et al. Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IIB cervical cancer. **Br J Cancer** 2012; 106:39-44.

Chung YA, Kim SH, Sohn HS, Chung SK, Rhim CC, Namkoong SE. Usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe detection in the identification of sentinel nodes in cervical cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2003; 30:1014-7.

Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. **Gynecol Oncol** 2012; 127:462-6.

Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2011; 122:275-80.

Creasman WT, Kohler M, Korte JE. How valid are current cervical cancer prognostic factors that are used to recommend adjunctive radiation therapy after radical surgery? **Am J Obstet Gynecol** 2009; 201:260.e1-3.

Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer: technique-preliminary results and future developments. **Crit Rev Oncol Hematol** 2003; 48:305-10.

Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2000; 79:411-5.

de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **Lancet Oncol** 2010; 11:1048-56.

de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. **Virology** 2004; 324:17-27.

Devaja O, Mehra G, Coutts M, et al. A prospective single-center study of sentinel lymph node detection in cervical carcinoma: is there a place in clinical practice? **Int J Gynecol Cancer** 2012; 22:1044-9.

Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 2011; 120:347-52.

Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Robers WS, Florica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. **South Med J** 1999; 92:204-8.

Eiriksson LR, Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? **BJOG** 2012; 119:129-33.

Eshima D, Fauconnier T, Eshima L, Thornback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. **Semin Nucl Med** 2000; 30:25-32.

Frumovitz M, Coleman RL, Gayed IW, et al. Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. **Am J Obstet Gynecol** 2006; 194:1186-93; discussion 1193-5.

Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2008; 110(3 Suppl 2):S17-20.

Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. **J Clin Oncol** 2005; 23:7428-36.

Fujii S, Tanakura K, Matsumura N, et al. Anatomic identification and functional outcomes of the nerve sparing Okabayashi radical hysterectomy. **Gynecol Oncol** 2007; 107:4-13.

Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. **J Clin Oncol** 1999; 17:976-83.

Gien L T, Covens A. Quality control in sentinel lymph node biopsy in cervical cancer. **J Clin Oncol** 2008; 26:2930-1.

Hacker NF, Friedlander ML. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. **Berek and Hacker's gynecologic oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.341-95.

Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. **Gynecol Oncol** 2013; 130:237-45.

Hatch KD. Cervical cancer. In: Berek JS, Haker NF, editors: **Practical gynecologic oncology**. Baltimore: Williams and Wilkin; 1994. p.243-84.

Hauspy J, Verkinderen L, De pooter C, Dirix LY, van Dam PA. Sentinel node metastasis in the groin detected by technetium-labeled nannocolloid in a patient with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2002; 86:358-60.

Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: frequency, topographic distribution and prognostic impact. **Gynecol Oncol** 2008; 111:276-81.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin** 2011; 61:69-90.

Kara PP, Ayhan A, Caner B, et al. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye. **Ann Nucl Med** 2008; 22:487-94.

Kato H, Todo Y, Suzuki Y, et al. Re-consideration of lymphadenectomy for stage Ib1 cervical cancer. **J Obstet Gynaecol Res** 2012; 38:420-6.

Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, et al. Laparoscopic sentinela lymph node mapping for cervix cancer- a detailed evaluation and time analysis. **Gynecol Oncol** 2007; 106:507-12.

Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. **Lancet** 1997; 350:535-40.

LeCuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. **J Clin Oncol** 2011; 29:1686-91.

Lee JK. Imaging modalities for lymph nodes. **West J Med** 1986; 144:76-77.

Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda MA, et al. Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. **Int J Gynecol Cancer** 2004; 14:271-8.

Levenbach C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **J Clin Oncol** 2002; 20:688-93.

Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. **J Clin Oncol** 2002; 20:688-93.

Levinson KL, Escobar PF. Is sentinel lymph node dissection an appropriate standard of care for low-stage endometrial cancers? A review of the literature. **Gynecol Obstet Invest** 2013; 76:139-50.

Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2001; 80:254-7.

Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. **J Nucl Med** 2002; 43:811-27.

Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Sevela P. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. **Anticancer Res** 2000; 20:1133-45.

Meigs JV. Carcinoma of the cervix - the wertheim operation. **Surg Gynecol Obstet** 1994; 78:195-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2012: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Monk BJ, Tewari KS. Invasive cervical cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. **Clinical gynecologic oncology**. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p.55-124.

Moore DH. Reflections on vulvar tumors, lymphatic drainage, and sentinel lymph node biopsy. **Gynecol Oncol** 2013; 128:153-4.

Morrice P, Castaigne D, Pautier P, et al. Interest of pelvic and paraórtic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. **Gynecol Oncol** 1999; 73:106-10.

Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes: analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. **Ann Surg** 1991; 214:491-9; discussion 499-501.

Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N Engl J Med** 2003; 348:518-27.

[NCCN] National Comprehensive Cancer Network. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer. Version 1.2013**. Available from: <http://www.oncomap.org/download_zhinan/%E6%8C%87%E5%8D%97/%E5%A E%AB%E9%A2%88%E7%99%8C%E7%89%88%E6%9C%AC1.2013.pdf> [01/06/2013].

Niikura H, Okamura C, Akahira J, et al. Sentinel Lymph node detection in early cervical cancer with combination 99 m Tc phytate and patent blue. **Gynecol Oncol** 2004; 94:528-32.

Niikura H, Okamoto S, Otsuki T, et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy without further pelvic lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-negative cervical cancer. **Int J Gynecol Cancer** 2012; 22:1244-50.

Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. **Gynecol Oncol** 2013; 131:299-303.

O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. **Gynecol Oncol** 2000; 79:238-43.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. **Int J Gynecol Pathol** 1993; 12:186-92.

Ouldamer L, Marret H, Acker O, Barillot I, Body G. [Extrapelvic sentinel lymph nodes in cervical cancer: a review]. **Gynecol Obstet Fertil** 2012; 40:296-300.

Ouldamer L, Marret H, Acker O, Barillot I, Body G. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review. **Surg Oncol** 2012; 21:153-7.

Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. **Int J Gynaecol Obstet** 2009; 105:107-8.

Peres A, Margulies AL, Barranger E. Comment on 'Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IIB cervical cancer'. **Br J Cancer** 2012; 107:400 author reply 401-2.

Perez-Medina T, Pereira A, Mucientes J, et al. Prospective evaluation of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the discrimination of paraaortic nodal spread in patients with locally advanced cervical carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2013; 23:170-5.

Perzyło K, Miotła P, Lis E, Rechberger T. [Therapeutic and prognostic value of lymphadenectomy in gynecological oncology]. **Ginekol Pol** 2013; 84:630-6.

Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy

after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. **J Clin Oncol** 2000; 18:1606-13.

Pikaat DP, Holloway RW, Ahmad S, et al. Clinical-pathologic and morbidity analyses of Types 2 and 3 abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2007; 107:205-10.

Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. **Obstet Gynecol** 1974; 44:265-72.

Plante M, Renaud MC, Têtu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2003; 91:494-503.

Plante M, Gregoire J, Renaud MC, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a pilot study. **Gynecol Oncol** 2009; 113:181-4.

Plante M, Gregoire J, Renaud MC, et al. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. **Int J Gynecol Cancer** 2013; 23:916-22.

Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. **Lancet Oncol** 2008; 9:297-303.

Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. **Int J Gynaecol Obstet** 2006; 95 Suppl 1:S43-103.

Rampaul RS, Miremadi A, Pinder SE, Lee A, Ellis IO. Pathological validation and significance of micrometastasis in sentinela nodes in primary breast cancer. **Breast Cancer Res** 2001; 3:113-6.

Randall ME, Michael H, Long H, Tedjarati S. Uterine cervix. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, editors. **Principles and practice of gynecologic oncology**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.623-81.

Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. **Ann Surg** 1994; 220:759-67.

Reis R, Tavares EB, Amaral B, et al. Sentinel lymph node identification in patients with stage IB1 invasive cervical carcinoma. **Curr Cancer Ther Rev** 2007; 3:209-14.

Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic node dissection in early stage cervical cancer. **J Korean Med Sci** 2002; 17:507-11.

Rob L, Robova H, Chmel R, Komar M, Halaska M, Skapa P. Surgical options in early cervical cancer. **Int J Hyperthermia** 2012; 28:489-500.

Roberts AA, Cochran AJ. Current management of sentinel lymph nodes: perspectives from pathology. **Curr Diagn Pathol** 2003; 93:199-210.

Sabas CV, Zeferino LC, Silva BB, et al. Estudo do linfonodo sentinela no câncer do colo uterino com azul patente. **Rev Assoc Med Bras** 2004; 50:302-4.

Sabas CV. **Identificação de linfonodo sentinela em cancer do colo uterino**. Campinas; 2008. [Tese de Doutorado-Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas].

Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. **Cancer** 1999; 85:1547-54.

Schneider A, Hertel H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2004; 16:11-8.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. **Gynecol Oncol** 1999; 73:177-83.

Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and metaanalysis. **CMAJ** 2008; 178:855-62.

Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. **Br J Obstet Gynaecol** 1996; 103:405-6.

Shingleton HM, Orr Jr JW. **Cancer of the cervix**. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1995. Diagnosis, staging and selection of therapy for invasive tumors; p.93-122.

Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Sentinel node detection in cervical cancer with (99m) Tc-phytate. **Gynecol Oncol** 2005; 97:588-95.

Silva LB. Detecção do linfonodo sentinela com 99mTc-fitato em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2006; 28:64-5.

Sivanesaratnam V, Sen DK, Jayalakshmi P, Ong G. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix - 14-year experience. **Int J Gynecol Cancer** 1993; 3:231-8.

Slama J, Dundr P, Dusek L, et al. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact of neoadjuvant chemotherapy. **Gynecol Oncol** 2012; 125:303-6.

Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. **J Pathol** 2006; 208:152-64.

Southern SA, Herrington CS. Molecular events in uterine cervical cancer. **Sex Transm Inf** 1998; 74:101-9.

Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol** 2001; 15:663-76.

Suh DH, Kim K, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2011. **J Gynecol Oncol** 2012; 23:53-64.

Timar J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis. II. Molecular staging and differential diagnosis. **Pathol Oncol Res** 2002; 8:204-19.

Tomé A, Puig-Tintoré LM. The use of sentinela lymph nodes in gynaecological malignancies. **Curr Opin Obstet Gynecol** 2004; 16:57-64.

Treseler PA, Tauchi PS. Pathologic analysis of sentinel lymph node. **Surg Clin North Am** 2000; 80:1695-719.

Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in western patients. **Int J Gynecol Cancer** 2001; 11:180-6.

Van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, et al. Intraoperative sentinel node identification with technetium-99m-labeled nannocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. **Int J Gynecol Cancer** 2003; 13:182-6.

Van Oostrum NH, Makar AP, van den Broecke R. Sentinel node procedures in gynecologic cancers: an overview. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2012; 91:174-81.

van Trappen P, Gyselman VG, Lowe DG, et al. Molecular quantification and mapping of lymph node micrometastasis in cervical cancer. **Lancet** 2001; 357:15-20.

Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, et al. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2012; 126:325-9.

Verheijen RHM, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. **Obstet Gynecol** 2000; 96:135-8.

Vicus D, Covens A. Role of sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: pro. **Int J Gynecol Cancer** 2010; 20(11 Suppl 2):S34-6.

Villa LL. Biology of genital human papillomaviruses. **Int J Gynecol Obstetr** 2006; 94(Suppl 1):S3-7.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J Pathol** 1999; 189:12-9.

Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. **Gynecol Oncol** 2013; 131:467-79.

Woltsche-Kahr I, Komericki P, Kränke B, et al. Anaphylatic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. **Eur J Surg Oncol** 2000; 26:313-14.

Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nat Rev Cancer** 2007; 7:11-22.

Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, editors. **Blaustein's pathology of the female genital tract**. 4^a ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p.253-324.

Wu J, Liu X, Hua K, Hu C, Chen X, Lu X. Effect of nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function recovery and quality of life in patients with cervical carcinoma. **Int J Gynecol Cancer** 2010; 20:905-9.

Wydra D, Sawicki S, Emerich J, Romanowicz G. The influence of depth of marker administration on sentinel node detection in cervical cancer. **Nucl Med Cent East Eur** 2003; 6:131-3.

Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. **Int J Gynecol Cancer** 2006; 16:649-54.

Yared MA, Middleton LP, Smith TL, et al. Recommendations for sentinel lymph node process in breast cancer. **Am J Surg Pathol** 2002; 26:383-5.

Yuan SH, Xiong Y, Wei M, et al. Sentinel lymph node detection using methylene blue in patients with early stage cervical cancer. **Gynecol Oncol** 2007; 106:147-52.

Anexo 1 - Estadiamento do Câncer do Colo do Útero – FIGO (PECORELLI et al. 2009)

ESTÁDIO I:

Ia – O câncer invasor é identificado somente microscopicamente. Todas as lesões macroscópicas, ainda que com invasão superficial, são do estágio Ib.

Ia1 – A invasão do estroma em profundidade não excede 3 mm e não é maior que 7 mm de extensão.

Ia2 – A invasão do estroma mede acima de 3 e até 5 mm de profundidade e não excede os 7 mm de extensão.

Ib – Lesões clínicas limitadas ao colo do útero ou lesões pré-clínicas maiores que o estágio clínico Ia.

Ib1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

Ib2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

ESTÁDIO II:

O tumor estende-se além do colo, mas não atinge a parede pélvica. A lesão pode envolver a vagina, mas não até o seu terço inferior.

IIa – Envolvimento não evidente do paramétrio. Não invade terço inferior da vagina.

IIa1 – Lesões clínicas até 4 cm de tamanho.

IIa2 – Lesões clínicas maiores que 4 cm de tamanho.

IIb – Envolvimento do paramétrio evidente, porém não atingindo a parede pélvica.

ESTÁDIO III:

O tumor estende-se à parede pélvica. Ao toque retal não há espaço livre entre o tumor e a parede pélvica. O tumor pode envolver o terço inferior da vagina. Todos os carcinomas com hidronefrose ou exclusão renal se incluem nesse estágio.

IIIa – Não há extensão à parede pélvica, porém envolve o terço inferior da vagina.

IIIb – Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou exclusão renal.

Obs.: Deve ser considerado IIIb se o paramétrio for nodular/tumoral até a parede pélvica ou se houver extensão direta tumoral.

ESTÁDIO IV:

O tumor estende-se além da pelve verdadeira ou clinicamente envolve a mucosa da bexiga ou reto.

O edema bolhoso (mucosa vesical) não permite classificar o caso como estágio IV.

IVa – O tumor estende-se aos órgãos adjacentes (bexiga ou reto).

IVb – Metástases à distância

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

- 1- Título do projeto; Detecção do linfonodo sentinela com ^{99m}Tc -fitato e azul patente em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino.
- 2- Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa obter informações adicionais sobre os linfonodos (“ínguas”) que serão retirados no procedimento cirúrgico.
- 3- O linfonodo sentinela é o primeiro linfonodo (“íngua”) regional a ser comprometido por metástases (disseminação do tumor) nas neoplasias malignas. Quando o linfonodo sentinela é negativo, os demais linfonodos da cadeia linfática também são negativos, com uma baixa incidência de falso negativo. Atualmente, a técnica do linfonodo sentinela é aplicada em melanoma e mama, evitando as disseções linfonodais extensas desnecessárias e suas conseqüentes complicações. As pacientes com carcinoma do colo do útero são boas candidatas ao estudo do linfonodo sentinela por várias razões. Primeiro, a ocorrência de metástase pélvica nos estádios I e II varia de 11% a 19% e 24,5% a 31% respectivamente. Portanto, até 90% das pacientes com tumores pequenos podem ser submetidas a linfadenectomia pélvica desnecessariamente e ainda apresentar as complicações decorrentes da linfadenectomia, tais como lesão vascular, formação de linfocisto, lesão nervosa, trombose venosa, linfedema crônico de membros inferiores e aumento do tempo cirúrgico. Segundo, o colo uterino apresenta uma drenagem linfática complexa e uma extensa disseção pélvica é necessária para a remoção de todos os linfonodos. Outro aspecto é que a localização dos linfonodos comprometidos não pode ser determinada somente pela avaliação clínica e de exames de imagem. Porém o uso do linfonodo sentinela para colo do útero ainda não é padrão, necessitando de mais estudos para estabelecer sua segurança.

4- O objetivo deste estudo é avaliar a identificação do linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma de colo uterino submetidas a histerectomia radical e Infadenectomia pélvica através do mapeamento linfático com o corante azul patente e a utilização do tecnésio, a fim de determinar a validade das disseções linfonodais extensas nestes tumores do colo uterino.

5- Participando do estudo, três a dezessete horas antes da cirurgia, a paciente, em posição ginecológica, ambulatorialmente, será submetida a injeção de ^{99m}Tc -fitato no colo do útero próximo ao tumor. Posteriormente, algumas horas depois, será realizado um exame (linfocintilografia) que visa analisar a detecção, pelos linfonodos pélvicos, da substância injetada, que poderá indicar comprometimento tumoral além do colo do útero (linfonodos).

6- Pouco antes do início da cirurgia, já anestesiada, será injetado o corante azul patente (espécie de tinta preparada para este fim) nas proximidades do tumor, assim como no procedimento anterior. O paciente não sofre qualquer prejuízo, pois o local onde será injetado o corante, será retirado na cirurgia.

7- Durante a cirurgia será verificada a presença de linfonodos pélvicos corados de azul e aqueles que captaram o ^{99m}Tc -fitato (detectados através de um aparelho específico que identifica o fármaco no tecido). Esses linfonodos são suspeitos de comprometimento pelo tumor.

8- Para confirmar a presença de tumor nos linfonodos, os mesmos serão examinados por três métodos microscópicos: o exame de parafina e o exame de imunohistoquímica (realizados nos mesmos linfonodos posteriormente). Este último exame microscópico é mais específico, normalmente não realizado de rotina durante esta cirurgia, mas que detecta a presença de comprometimento tumoral (micrometástases) não detectado pelos 2 primeiros exames.

9- Ainda hoje não se sabe o valor do diagnóstico destas micrometástases na indicação de tratamento complementar à cirurgia, mas é um indício de que o tumor não estava mais restrito ao colo do útero.

10- O desconforto que pode ser causado é o inconveniente do exame ginecológico ambulatorial e o aparecimento de urina cor verde, pois o corante é absorvido e eliminado na urina. As reações alérgicas são raríssimas apoiado no fato de que este

mesmo corante já é amplamente utilizado em todo mundo, principalmente para tratamento semelhante do câncer de mama e melanoma (câncer de pele).

11- Trata-se de um estudo que adicionado a outros semelhantes simultaneamente realizados nos principais hospitais do mundo a exemplo do Memorial Sloan Ketterin (Hospital do Câncer de Nova Iorque/EUA) fornecerá informações sobre a disseminação do câncer de colo de útero para os linfonodos, contribuindo para avaliar a necessidade de continuar a realização de extensas disseções linfonodais, com todas as suas complicações nos tumores de colo de útero submetidos hoje à cirurgia radical.

12- Salienta-se que o tratamento cirúrgico a ser realizado é exatamente o mesmo, ou seja, a operação retira o tumor e os linfonodos da pelve, independentemente se a paciente optar por participar ou não do estudo, não havendo prejuízo no seu tratamento.

13- Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr Rosyane Rena de Freitas, que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201. Bairro Jardim das Américas. Telefone (41)3361-5000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner – Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 – Bairro Jardim das Américas – Fone: (41) 3361-5196.

14- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

15- Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

16- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

17- Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação

financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

18- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

19- Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Detecção do linfonodo sentinela com ^{99m}Tc-fitato e azul patente em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino”.

Eu discuti com a Dra. Rosyane Rena de Freitas sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data //

Assinatura da testemunha Data //

Assinatura do Pesquisador Principal

Anexo 3 - Parecer do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO

No dia 08/04/2008, Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner avaliou o projeto intitulado como: **"Detecção do Linfonodo Sentinela com ^{99m}Tc -fitatoe azul patente em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino: Pesquisa de macro/micrometástase e comparação com o produto final do esvaziamento linfonodal pélvico, P.P. n° 1666** cuja pesquisadora principal é Rosyane Rena de Freitas, médica residente de Cirurgia Oncológica do Hospital ErastoGaertner tendo o seguinte parecer.

OBJETIVOS: Avaliar a identificação do linfonodo sentinela (com subseqüente pesquisa de macro e micrometástase) em pacientes com carcinoma de colo uterino (E Ia2,Ib1,Ib2, e II da FIGO), submetidas a histerectomia radical e Infadenectomia pélvica, através do mapeamento linfático com o corante azul patente e a utilização do tecnécio.

SUMÁRIO DO PROJETO: Determinar a validade das disseções linfonodais extensas nos tumores de colo uterino, baseado no estudo do linfonodo sentinela.Trata-se de um trabalho prospectivo,nos pacientes atendidos no Serviço de Ginecologia do Hospital Erasto Gaertner com diagnóstico de tumor do colo uterino, pertencentes ao estadiamento Ia2, Ib1, Ib2 e II da FIGO, candidatas a histerectomia radical.

Com determinação do comprimento linfonodal em 30 (trinta) pacientes estudadas prospectivamente de abril de 2008 até novembro de 2010, através do uso azul patente e tecnécio (com documentação por cintilografia). Posterior estudo deste linfonodo através do exame de congelação, parafina e imunohistoquímica.Subseqüente comparação entre o laudo do exame de parafina de todos os linfonodos ressecados durante o esvaziamento linfático e o laudo dos exames de congelação, parafina e imunohistoquímica do linfonodo sentinela

CONSIDERAÇÕES:

- a) Projeto reapresentado com as devidas correções/esclarecimentos solicitados pelo CEP.

PARECER: APROVADO.

Membros do CEP:

Ana Paula Hey - Enfermeira
Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch - Enfermeira
Angella Visentin - Enfermeira
Ariovaldo Donizetti de Abreu - Fisioterapeuta
Clarice Nana Yamanouchi - Médica
Daniel Cury Ogata - Médico
Edenice de Oliveira Santana - Enfermeira
Fabrício Augusto Martinelli de Oliveira - Médico
Francisco José Koller - Enfermeiro

Gyl Henrique Albrecht Ramos - Médico
Iolanda de Assis Galvão - Psicóloga
Jordan Zanetti Silva - Médico e Advogado
Jose Carlos Wiederkehr - Administrador de Empresas
Luitz Antonio Negrão Dias - Médico
Márcia Bobak - Enfermeira
Mônica de Fátima Maciel da Rosa - Nutricionista
Paola Andréa Galbiatti Pedruzzi - Médica
Wanda Aparecida Silva - Representante da Comunidade

Anexo 4 – Carta ao Hospital A.C. Camargo

Curitiba, 12 de agosto de 2011

Ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital AC Camargo

Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como " Detecção do Linfonodo Sentinela com 99mTc-fitado e azul patente em pacientes com carcinoma invasor do colo uterino", cujo número de protocolo é P.P. nº 1666, tendo como pesquisadora responsável Rosyane Rena de Freitas, foi aprovado pelo comitê de Ética do Hospital Erasto Gaertner em abril de 2008.

Após aprovação, procedeu-se à coleta de dados para o projeto. O mesmo foi desenvolvido no departamento de Ginecologia Oncológica deste hospital.

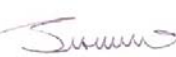
Conforme solicitação da pesquisadora principal, o departamento de Ginecologia Oncológica, o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) e o Centro de Estudo e Pesquisa (CEPEP) deste hospital autorizam a utilização dos dados coletados no Hospital Erasto Gaertner para defesa de teses de pós-graduação no Hospital AC Camargo pela mesma pesquisadora.

Sem mais, agradecemos a atenção e colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente

Dr. Sérgio Bruno B. Hatschbach

Chefe do departamento de Ginecologia Oncológica


Sérgio B.B. Hatschbach
CRM 3249

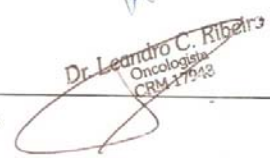
Dr. Jordan Zanetti

Coordenador do CEP


Dr. Jordan Zanetti Silva
Coordenador do Comitê de
Ética em Pesquisa
REG - I.P.C.C. - CRM R 14.457

Dr. Leandro Ribeiro

Coordenador do CEPEP


Dr. Leandro C. Ribeiro
Oncologista
CRM 17043