



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA

FELIPE SEDREZ DOS SANTOS

**DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA COM O MÉTODO DO
AZUL PATENTE NO CARCINOMA DO COLO UTERINO**

CURITIBA

2011



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA

FELIPE SEDREZ DOS SANTOS

**DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA COM O MÉTODO DO
AZUL PATENTE NO CARCINOMA DO COLO UTERINO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Daniel Saavedra Tomasich

Coordenador: Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten

CURITIBA
2011

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

Santos, Felipe Sedrez dos
S237d Detecção do linfonodo sentinela com o método do azul patente no
2011 carcionoma do colo uterino / Felipe Sedrez dos Santos ; orientador, Flávio
Daniel Saavedra Tomasich ; co-orientador, Luiz Carlos Von Bahten. – 2011.
xi, 52 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2011
Bibliografia: f. 41-46

1. Biópsia de linfonodo sentinela. 2. Colo uterino - Câncer —Diagnóstico.
3. Cirurgia. I. Tomasich, Flávio Daniel Saavedra. II. Bahten, Luiz Carlos Von.
III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação
em Cirurgia. IV. Título.

CDD 20. ed. – 617

À Roberta Petrauskas que com carinho, compreensão e capacidade peculiar soube me fornecer o verdadeiro estímulo e auxílio fundamental para conclusão deste trabalho.

Ao meu pai, Dr. Nilton Vieira dos Santos, médico e cirurgião dentista, pela coragem de me oferecer tão precocemente a oportunidade de conhecer a fascinante arte da cirurgia e moldar com seu exemplo único de profissional as nobres diretrizes que hoje utilizo como meta.

À professora Elisabeth Sedrez dos Santos, minha mãe, por demonstrar de forma ininterrupta o verdadeiro valor na busca de toda minha qualificação acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Flavio Daniel Saavedra Tomasich, competente cirurgião oncologista, por ter me aceito como seu aluno e pela demonstração verdadeira com seu exemplo que é possível reunir tal qualificação com a capacidade de realizar ciência.

Ao Dr. José Clemente Linhares pelos valiosos ensinamentos durante minha formação em Cirurgia Oncológica, e suporte necessário à realização deste experimento.

Aos médicos do Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital Erasto Gaerter, Dr. Sergio Hatschbach, Dra. Claudiane Ligia Minari e Dr. João Antonio Guerreiro por permitirem e contribuírem diretamente com a realização do presente trabalho.

À Dra. Juliana Elizabeth Jung por gentilmente auxiliar nos estudos histológicos.

Aos colegas Dr. Henrique Ribeiro Isaacsson, Luis Cesar Bredt e Reginaldo José Andrade, profissionais nos quais me espelho, capazes de fornecer valiosas informações na pesquisa científica.

Aos médicos residentes de Cancerologia Cirúrgica do Hospital do Câncer de Cascavel por me incentivarem na permanente busca pela qualificação docente.

Ao amigo Dr. Guilherme Holsbach Costa, determinado pesquisador de inigualável capacidade intelectual, pelo exemplo que me fornece e procuro seguir.

Ao Dr. Benedito Valdecir de Oliveira, por conseguir despertar em mim a real motivação para que houvesse conclusão desta dissertação.

Aos amigos Diego Juliani Furquim, Margareth Araújo Cruz e Marili Nunes, funcionários do Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa pela paciência e orientação necessária para viabilizar o início deste trabalho.

À Sra Tania Maria Carvalho, bibliotecária do Hospital Erasto Gaertner.

À Sra Fabiola dos Santos, funcionária da Pós Graduação em Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
RESUMO.....	X
ABSTRACT.....	XI
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVO.....	4
2 LITERATURA.....	5
2.1 CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA.....	6
2.2 CORANTE AZUL PATENTE.....	7
2.3 APLICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA	8
2.4 LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE COLO UTERINO.....	9
2.4.1 Histerectomia Radical.....	9
2.4.2 Fisiologia linfática do colo uterino.....	9
2.4.3 Aplicação do linfonodo sentinela em carcinoma do colo uterino.....	10
2.5 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	13
3 MÉTODOS.....	14
3.1 AMOSTRA.....	15
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	15
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	15
3.4 PROCEDIMENTOS.....	16
3.5 CORANTE AZUL PATENTE.....	16
3.6 CIRURGIA.....	16
3.6.1 Via de Acesso Cirúrgico.....	18
3.6.2 Tempo Cirúrgico Principal.....	19
3.7 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....	20
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
4 RESULTADOS.....	22
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	23
4.2 LINFONODOS DISSECADOS.....	24
4.3 ESTADIAMENTO FIGO.....	24

4.4 ESTADIAMENTO TNM.....	25
4.5 SENSIBILIDADE DO MÉTODO.....	25
4.6 POSIÇÃO DO LINFONODO SENTINELA.....	27
4.7 TOPOGRAFIA DO LINFONODO SENTINELA.....	27
4.8 LINFONODOS SENTINELA NÃO DETECTADOS.....	27
4.9 IDENTIFICAÇÃO DE MACROMETÁSTASE NO EXAME HISTOPATOLÓGICO	28
4.10 VALOR PREDITIVO NEGATIVO NA DETECÇÃO DE MACROMETÁSTASES PELA HE.....	28
4.11 IDENTIFICAÇÃO DE MICROMETÁSTASES PELA IHQ.....	29
4.12 VALOR PREDITIVO NEGATIVO DA DETECÇÃO DE MICROMETÁSTASES PELA IHQ.....	30
5 DISCUSSÃO	32
5.1 A PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA.....	33
5.2 ESCOLHA DO AZUL PATENTE.....	33
5.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E TUMORAIS.....	34
5.4 LINFONODOS DISSECADOS.....	35
5.5 ESTADIAMENTO FIGO E TNM.....	35
5.6 SENSIBILIDADE DO MÉTODO.....	36
5.7 TOPOGRAFIA DO LINFONODO SENTINELA.....	37
5.8 LINFONODOS NÃO DETECTADOS.....	37
5.9 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA.....	38
6 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS	41
NORMAS ADOTADAS	47
APÊNDICE	49
ANEXO	51

LISTA DE TABELAS

Quadro 1- Características gerais	23
Quadro 2- Taxa de detecção de linfonodo sentinela.....	26
Quadro 3 - Avaliação das características gerais com influência na detecção do linfonodo sentinela.....	26
Quadro 4- Distribuição topográfica dos linfonodos sentinela.....	27
Quadro 5- Linfonodos sentinela não identificados.....	27
Quadro 6- Valor preditivo negativo HE.....	29
Quadro 7- Valor preditivo negativo da IHQ.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Azul Patente sendo injetado na posição de nove horas.....	17
Figura 2 - Aspecto final da injeção azul patente em nove e três horas.....	18
Figura 3 - Linfonodo sentinela corado pelo Azul Patente.....	19
Figura 4 - Distribuição das pacientes conforme estadiamento da FIGO	24
Figura 5 - Distribuição das pacientes conforme estadiamento TNM patológico.....	25
Figura 6 - Fotomicrografia de corte histológico de linfonodo com macrometástase (HE- 100 X).....	28
Figura 7- Fotomicrografia de corte histológico de linfonodo com micrometástase de carcinoma epidermóide (IHQ 100 X).....	29
Figura 8 - Fotomicrografia de corte histológico com micrometástases de carcinoma epidermóide em linfonodo (IHQ 400 X).....	30

RESUMO

INTRODUÇÃO: A histerectomia radical ou cirurgia de Wertheim Meigs, permanece o padrão de tratamento cirúrgico do carcinoma do colo uterino. Embora tenha baixa mortalidade, tem sua morbidade agravada, principalmente pela linfadenectomia pélvica, que é parte integrante desta intervenção. Devido aos benefícios observados com a utilização da biópsia do linfonodo sentinela no câncer da mama e no melanoma, que pode poupar o paciente de linfadenectomias desnecessárias, optou-se por avaliar a pesquisa desse procedimento menos invasivo no tratamento do carcinoma do colo uterino. **OBJETIVOS:** Avaliar a sensibilidade da detecção do linfonodo sentinela pelo método do azul patente no carcinoma do colo uterino e comparar no linfonodo a pesquisa de metástases com hematoxilina-eosina (HE) e com imuno-histoquímica(IHQ). **MÉTODOS:** Foram selecionadas 49 pacientes com diagnóstico de carcinoma do colo uterino estadiadas pelo sistema FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) entre IA2 e IIA, candidatas à cirurgia de Wertheim Meigs. Realizados o exame especular e a injeção do corante azul patente nas posições de três e nove horas do colo uterino antes do procedimento cirúrgico. No transoperatório buscou-se identificar os linfonodos corados pelo azul e enviá-los como peças separadas para anatomia patológica. Em seguida, todas as pacientes foram submetidas a linfadenectomia ilíaco-obturadora. **RESULTADOS:** A idade das pacientes variou entre 24 e 71 anos. O carcinoma epidermóide foi a histologia mais freqüente (85,7%), assim como o grau moderadamente diferenciado (63,3%). Os tumores menores de dois centímetros corresponderam a 69,3% e observou-se em 44,9% das pacientes tumores com invasão angiolinfática. **CONCLUSÃO:** Evidenciou-se que a sensibilidade geral na detecção de linfonodo sentinela foi de 69,4 %. Em tumores menores que dois centímetros a sensibilidade foi de 79,4% e em tumores estadiados pela FIGO até IB1 ela foi de 78,9%. Na análise histopatológica demonstrou-se que a IHQ aumentou o valor preditivo negativo na detecção da metástase no linfonodo sentinela comparada com HE.

Descritores: Biópsia do linfonodo sentinela. Neoplasias do colo do útero. Azul patente.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The radical hysterectomy or Wertheim Meigs surgery, still remains the standard surgical treatment of the carcinoma of the cervix. Although it is associated with low mortality, its morbidity is high and is increased mainly by pelvic lymphadenectomy, which is an integral part of this surgery. Because the use of the sentinel node biopsy avoids unnecessary lymphadenectomy in breast cancer and melanoma, this research was conducted on this less invasive procedure in the treatment of carcinoma of the cervix.

OBJECTIVE: To evaluate the sensitivity of sentinel lymph node detection by the method of patent blue in cervical cancer, comparing the metastasis search by hematoxylin-eosin and immunohistochemical staining.

METHODS: 49 patients diagnosed with cervical cancer staged by the FIGO system between IA2 and IIA and candidates for Wertheim Meigs surgery were selected. Speculum examination and blue dye injection in the position of three and nine hour of the cervix were performed before surgery. Intraoperatively, the lymph nodes stained by blue were identified and sent to pathology, separately. Then, all patients underwent iliac-obturator lymphadenectomy.

RESULTS: The patients' age ranged between 24 and 71 years old. The squamous cell carcinoma was the most frequent histological type (85,7%), as well as the moderately differentiated type (63,3%). Tumors smaller than two centimeters were 69,3% of the cases and 44,9% had angiolymphatic invasion.

CONCLUSION: In this study, overall sensitivity in detecting sentinel lymph nodes was 69.4%. In tumors smaller than two centimeters the sensitivity was 79.4% and in tumors staged by FIGO till IB1 it was 78.9%, Histopathology showed that the immunohistochemistry had a higher negative predictive value in detecting metastases compared with hematoxylin-eosin.

Key words: Sentinel Lymph Node. Cervical Carcinoma. Patent Blue.

1 INTRODUÇÃO

Com cerca de 500 mil casos novos por ano, no mundo, o carcinoma do colo uterino é a primeira malignidade ginecológica e o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo o responsável pelo óbito de 230 mil pacientes a cada ano^{1,2}.

Sua incidência evidencia-se na faixa etária de 20 a 29, anos aumentando o risco, rapidamente, até atingir seu pico entre 45 e 49 anos¹. Cerca de 85 % dos casos ocorrem em países em desenvolvimento³.

Segundo os dados fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que ocorreram em 2010 aproximadamente 19.000 casos novos em todo o Brasil. Sem considerar o tumor de pele do tipo não melanoma, é o mais incidente na região norte e ocupa a segunda posição na região sul¹.

O principal fator de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia é a presença de infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), principalmente as cepas HPV16 e HPV18. Outros fatores associados são: o tabagismo, a multiplicidade de parceiros sexuais, a atividade sexual precoce e o uso de contraceptivos orais⁴.

Alguns autores consideram que devido a uma diminuição da imunidade a multiparidade poderia estar associada a um aumento do risco⁵.

No Brasil é preconizado, pelo Ministério da Saúde, o exame citopatológico de Papanicolaou como estratégia de rastreamento para mulheres, entre 25 e 59 anos de idade¹. Entretanto, apenas metade dos tumores é diagnosticada pelo rastreamento, sendo a restante, por meio de sangramento e corrimento vaginal, sinais de doença avançada^{6,7}.

O tumor apresenta característica de disseminação por extensão direta e linfática. A via hematogênea é incomum⁸.

O tratamento é realizado conforme o estágio clínico da doença e as modalidades atualmente aceitas são a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia ou a combinação destas⁹.

Dentre as opções cirúrgicas para o tratamento da doença localizada no epitélio glandular cervical, existem a traquelectomia e a histerectomia simples. O tratamento da doença invasora é realizado com a histerectomia radical¹⁰. De todos os casos novos diagnosticados, aproximadamente, 25% serão candidatos a histerectomia radical e à linfadenectomia pélvica¹¹.

A histerectomia radical ou cirurgia de Wertheim Meigs compõe-se de uma combinação da histerectomia alargada com englobamento dos paramétrios, ligadura da arteria uterina na sua origem na artéria hipogástrica, secção do terço superior da cúpula vaginal, salpingo-oufrectomia bilateral, descrita inicialmente em 1889 por Wertheim com a linfadenectomia da região ilíaca e obturadora popularizada por Meigs em 1944¹². Trata-se de um procedimento cirúrgico de grande porte, com pequena mortalidade (0,6%), mas com considerável morbidade (37,5%)⁹, que é agravada pela remoção cirúrgica dos linfonodos da região ilíaca, obturadora, e eventualmente para-aórtica. Tal procedimento é conhecido como linfadenectomia ou esvaziamento ganglionar¹³.

A linfadenectomia aumenta o risco de infecção, de traumatismos no aparelho urinário, de lesão de grandes vasos e de nervos, assim como de estase linfática crônica^{9,14}. O papel de defesa imunológica e contra o câncer fornecido pelos linfonodos e o eventual efeito nocivo desta remoção também é objeto de estudo e deve ser considerado¹³.

No tratamento do carcinoma do colo uterino observa-se que o estadiamento atualmente utilizado, é baseado na Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (Anexo 1). Essa metodologia encontra-se inadequada em 25% das pacientes nos estádios I e II e em 65-90% no estágio IIIB¹⁵, entretanto, o fator prognóstico mais importante a se avaliar, que é a presença de metástase linfonodal, não é contemplado neste estadiamento¹⁶ e é pobremente avaliado por qualquer método de imagem².

Sendo a metástase linfonodal, localizada ou à distância, o fator prognóstico mais importante, a amostragem linfonodal adquire um papel de estadiamento nesta doença¹⁵.

No ano de 1977, Ramon Cabanas apresentou o conceito de linfonodo sentinela. Em seu estudo experimental com câncer de pênis, passou a fazer um mapeamento linfático com a injeção de contraste pela veia dorsal do pênis, sugerindo, como conclusão, que existia um primeiro linfonodo a receber as metástases linfáticas e que o estudo isolado deste poderia fornecer informação sobre o restante das cadeias linfáticas regionais do referido órgão¹⁷.

A técnica do linfonodo sentinela, que consiste na remoção e na análise do primeiro linfonodo da cadeia de drenagem de uma neoplasia, passou a ser utilizada como padrão para o tratamento do câncer da mama e do melanoma, evitando linfadenectomias desnecessárias e suas conseqüentes complicações^{2,18}.

Dentre os métodos de pesquisa utilizados na técnica do linfonodo sentinela, podem ser citados: a injeção na periferia tumoral de um agente radioativo denominado tecnécio, a injeção de corantes como o azul patente, o azul isosulfan e o azul de metileno, além da combinação de corante e agente radioativo¹³.

O método do azul patente foi escolhido por apresentar baixo custo, facilidade de execução, raras reações adversas, além de demonstrar ser capaz de realizar o mapeamento linfático do colo uterino. Também pode ser reproduzido em qualquer hospital onde se realiza a operação de histerectomia radical, pois não depende de centros de medicina nuclear que nem sempre estão disponíveis em nosso meio^{19,20}.

Pensando em diminuir a morbidade do tratamento cirúrgico do carcinoma do colo uterino, sem deixar de avaliar a presença de metástase linfonodal, foi elaborado o presente trabalho prospectivo de pesquisa do linfonodo sentinela com o método do azul patente no carcinoma do colo uterino.

1.1 OBJETIVO

Os objetivos foram:

1- avaliar a sensibilidade de detecção do linfonodo sentinela com o método do azul patente no carcinoma de colo uterino;

2-avaliar os fatores demográficos e tumorais que interferem na detecção do linfonodo sentinela;

3-determinar através da análise histopatológica por hematoxilina-eosina (HE) e imuno-histoquímica (IHQ) a sensibilidade de detecção de metástase no linfonodo sentinela;

2 LITERATURA

2.1 CONCEITO DE LINFONODO SENTINELA

A primeira descrição da utilização do linfonodo sentinela foi realizada por Ramon Cabanas, em 1977, definindo com a injeção de um contraste radiopaco pela veia dorsal do pênis o mapeamento da anatomia linfática deste órgão. No referido estudo, ficou demonstrado que os canais linfáticos drenavam primeiramente para um linfonodo central que recebeu o nome de linfonodo sentinela¹⁷.

Cabanas demonstrou, ainda, como resultado de seu estudo, que em todos os pacientes com carcinoma de pênis e metástase inguinal o linfonodo sentinela também continha metástase, concluindo que o denominado linfonodo sentinela era o primeiro filtro linfático das cadeias de drenagem do pênis¹⁷.

No início da década de 90, Morton *et al.* conduziram estudos injetando o corante azul patente em torno da lesão na pele de pacientes com melanoma. O objetivo foi identificar e remover o primeiro linfonodo corado com azul e pesquisar a existência de metástase neste linfonodo. A técnica demonstrou uma grande acurácia na identificação de pacientes com metástase linfonodal, particularmente, aqueles que se beneficiariam da linfadenectomia radical. Nascia, então, o uso terapêutico do linfonodo sentinela, uma abordagem seletiva e mais conservadora para o tratamento dos linfonodos regionais²¹.

O segundo método descrito por Alex e Krag, citado por Ramirez *et al.*, constituiu-se em utilizar um radioisótopo denominado tecnécio e um gama probe para a pesquisa do linfonodo sentinela, descrevendo a pesquisa do linfonodo sentinela com a injeção de um agente radioisótopo¹¹.

Em 1997, Veronesi *et al.* publicaram a primeira série de 163 pacientes submetidos à pesquisa do linfonodo sentinela em carcinoma de mama, demonstrando que a pesquisa com tecnécio era segura e demonstrava, adequadamente, o estágio patológico da axila²².

O linfonodo sentinela passou a ser parte integrante da prática médica no manejo cirúrgico do câncer da mama e do melanoma¹¹, tumores que tipicamente

metastatizam para linfonodos superficiais^{23,24}. Desde então, houve várias tentativas para utilização desta técnica em outras neoplasias sólidas¹³.

O mapeamento linfático e a biópsia do linfonodo sentinela são avanços importantes na cirurgia oncológica. O objetivo é a realização de um procedimento menos invasivo, em estádios precoces e potencialmente curáveis do câncer, com a preservação da função do órgão e a melhora da qualidade de vida²⁵.

2.2 CORANTE AZUL PATENTE

O azul patente é um corante que pertence à família do trifenilmetano. É amplamente utilizado na coloração de tecidos, pinturas, cosméticos, coloração de alimentos e produtos medicinais como os laxantes. É o corante mais comumente utilizado para mapeamento linfático²⁶.

As reações adversas, quando utilizado no colo do útero, são raríssimas. A maioria das pacientes descreve apenas uma alteração da tonalidade da urina que se apresenta verde azulada²⁷. Apenas um a 2,8% das pacientes apresenta hipersensibilidade ao azul patente. Choque anafilático pela injeção no colo uterino aparece em, apenas, um caso na literatura, sem registro de morte²⁶.

O corante oferece ainda demonstração visível dos nódulos e canais linfáticos, rápida identificação do linfonodo e raras complicações intra-operatórias. Quando comparado com o mapeamento com o agente radioisótopo tecnécio, o azul patente é mais barato, não precisa de laboratório de medicina nuclear, não oferece risco de exposição à irradiação e sua injeção, no tecido, é praticamente indolor. A literatura não descreve casos de disseminação tumoral pela injeção¹⁹.

Na metanálise publicada por Van de Lande *et al.*, constatou-se que não existe consenso na quantidade de corante azul a ser utilizada, nem do local da injeção no colo uterino, podendo esta ser feita em dois quadrantes (3h e 9h) ou em quatro quadrantes (3h, 6h, 9h e 12h)⁶.

A excreção do corante é primariamente biliar². A tonalidade verde azulada da urina ocorre apenas pela difusão intersticial do corante

2.3 APLICAÇÃO DO LINFONDO SENTINELA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA

Menos de 20% das neoplasias ginecológicas, tratadas com cirurgia, apresentam doença metastática linfonodal¹³.

Estima-se, ainda, que a aplicação da rotina da biópsia do linfonodo sentinela possa reduzir em 80% o número de linfadenectomias desnecessárias²⁸.

Burke *et al.* propuseram que o mapeamento linfático transoperatório poderia identificar locais para biópsia seletiva em pacientes portadoras de câncer do endométrio e com alto risco para a linfadenectomia pélvica realizada de rotina¹¹.

Além da diminuição do tempo cirúrgico do procedimento padrão, Toné *et al.* identificaram que houve um estudo histopatológico mais detalhado da peça linfonodal com a análise imuno-histoquímica com citoqueratina, o que poderia identificar, em 5 a 15% das pacientes micrometástases medindo entre 0,2 e dois milímetros e não identificáveis na análise convencional com a hematoxilinaeosina¹³.

No câncer da vulva, situação na qual a morbidade proveniente das linfadenectomias inguinais é elevada, podendo chegar a 25 %, houve ainda maior interesse em desenvolver uma técnica menos invasiva²⁹. Além disso, na neoplasia maligna da vulva a identificação de micrometástases não identificadas pela hematoxilina-esosina foi associada com o desenvolvimento de recorrência linfonodal inguinal¹³.

Os resultados do trabalho realizado por Levenback *et al.* demonstraram que no câncer da vulva o mapeamento linfático com o azul patente permitiu a identificação do linfonodo sentinela em 95% dos casos, quando feitos por médicos experientes. Condições que rompem a drenagem linfática como: cirurgia prévia, biópsia excisional e infecções, comprometeram o mapeamento linfático¹⁹.

2.4 LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DO COLO UTERINO

2.4.1 Histerectomia Radical

A cirurgia de Wertheim-Meigs ou histerectomia radical, descrita em 1944, consiste na remoção abdominal do útero, paramétrios, cúpula vaginal e salpingo-ooforectomia associada à linfadenectomia ilíaco-obturadora¹². Passando por poucas modificações durante os anos, continua sendo a base para o tratamento cirúrgico dos tumores do colo uterino entre os estádios IA2 e IIA^{3,30}, oferecendo sobrevida de cinco anos entre 75% e 90%⁷.

Embora a mortalidade de 0,6% seja considerada baixa, a morbidade de 37,5% encontrada neste procedimento é elevada. A complicação intra-operatória mais freqüente é a lesão dos grandes vasos da pelve com conseqüente sangramento e, no pós-operatório, as complicações mais comuns estão relacionadas ao trauma do trato urinário⁹.

Lesões vasculares, nervosas, aderências intestinais, e, também, o linfedema crônico em pacientes submetidas à radioterapia adjuvante são descritas²⁷.

A complicação mais freqüente, descrita na literatura, é a disfunção vesical⁹.

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 uterino³¹.

2.4.2 Fisiologia Linfática do Colo Uterino

O colo uterino é uma porção do útero com fisiologia complexa e não completamente estabelecida. Apresenta dois sistemas de drenagem linfática, sendo um superficial e outro profundo. O superficial é localizado atrás do peritônio e o profundo no parênquima do órgão³².

Por ser uma estrutura localizada na linha média é esperado que exista drenagem linfática bilateral³³.

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 linfática³⁴.

O'Boyle *et al.* identificaram que a disseminação linfática pode ser unilateral, principalmente em doença precoce, o que pode acontecer em 81% das pacientes²⁸.

Segundo Levenback *et al.* a drenagem linfática do colo do útero se faz de uma forma sequencial, ou seja, do tumor para a cadeia de linfonodos pélvicos, ilíacos comuns e para-aórticos³⁵.

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 associados ao aparecimento de metástases³². Essa informação consiste em uma base para a pesquisa seletiva de linfonodos³⁶.

2.4.3 Aplicação do Linfonodo Sentinela no Câncer do Colo Uterino

A metástase linfonodal é um dos fatores prognósticos mais importantes no carcinoma do colo uterino^{16,32,34,37}. Nos estádios iniciais da doença a probabilidade de doença linfonodal pélvica ou para-aórtica é de menos de 20% e 10% respectivamente^{13, 38}. Por esse motivo, um alto número de pacientes não será beneficiado pelo procedimento padrão de linfadenectomia³⁹. Michel G *et al* não demonstram distribuição dos nódulos metastáticos correlacionada com a idade, o estágio clínico ou o tamanho do tumor⁴⁰.

Sabe-se, ainda, que algumas complicações como o risco de linfedema sintomático dos membros inferiores, estão relacionadas à dissecação de mais de dez linfonodos⁴¹.

A utilização da identificação do linfonodo sentinela em carcinoma do colo uterino diminui a morbidade e os custos do tratamento¹⁷. Permite, ainda, quando a biópsia linfonodal demonstrar comprometimento metastático, que o paciente seja encaminhado para os tratamentos quimioterápico e radioterápico, evitando a cirurgia^{14,31,42}.

Tal afirmação apresenta maior valor quando o sítio de drenagem linfonodal encontrado não é o habitual do colo uterino como acontece na região inguinal. Evita-se, nesse 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 vezes⁴³.

Para Barranger *et al.*, a combinação de laparoscopia e biópsia do linfonodo sentinela permite um manejo menos invasivo do carcinoma de colo uterino⁴⁴.

Antonio Gil Moreno *et al.* demonstraram viabilidade da biópsia do linfonodo sentinela com a videolaparoscopia no manejo de pacientes com tumores precoces⁴⁵.

Outra vantagem da pesquisa do linfonodo sentinela em carcinoma do colo uterino é a possibilidade de identificar pacientes que não se beneficiariam da cirurgia por uma biópsia positiva e sim da radioterapia. Dessa forma é possível proceder à transposição ovariana para fora do campo de radioterapia evitando uma eventual falência hormonal durante o tratamento⁴⁶.

Gortzak-Uzan *et al.*, em um estudo comparando pacientes submetidas à linfadenectomia tradicional com pacientes submetidas à biópsia do linfonodo sentinela, concluíram que o resultado do ultra-estadiamento, realizado pelo linfonodo sentinela, é um procedimento mais sensível para a detecção de metástases do que a linfadenectomia. Uma possível explicação para o fato seria o maior número de cortes realizados na peça⁴⁷.

Algumas pacientes com linfonodos pélvicos negativos na linfadenectomia e embolia vascular, podem apresentar alta taxa de recorrência, chegando até a 40%, possivelmente porque algumas metástases podem ficar subestadiadas⁴⁷.

Falhas na identificação do linfonodo sentinela 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 corante²⁷.

Dargent *et al.* demonstraram sensibilidade de 100% de identificação do linfonodo sentinela com o azul patente por via laparoscópica, atribuindo, ainda, algumas falhas de identificação pelo método, à injeção na parede vaginal, passando a optar pelo cérvix como topografia de injeção do corante⁴⁸.

O'Boyle *et al.*, usando apenas azul patente, observaram que a detecção com azul era menor em pacientes com tumores medindo mais do que quatro centímetros

e os mesmos concluíram que possivelmente o tamanho da lesão poderia se constituir em uma recomendação futura para utilizar linfonodo sentinela em tumores do colo uterino²⁸.

Barranger *et al.* verificaram que, em pacientes com doença localmente avançada, os linfonodos sentinela eram identificados mais pelo corante azul patente do que pelo radioisótopo, sugerindo que o azul se dissemina mais eficientemente, nessas pacientes⁴⁹.

Embora as experiências com o melanoma e o câncer da mama demonstrem que a técnica combinada do corante com o tecnécio seja superior na detecção, Di Stefano *et al.* opinaram que a pesquisa com corante azul apresenta maior conveniência, rapidez, além de ser uma técnica adequada no câncer do colo de útero. Demonstrou, ainda, taxa de detecção de 90%, considerando o método útil no estadiamento cirúrgico, principalmente em pacientes jovens com tumores pequenos²⁰.

Linfocintilografia pré-operatória necessária para pesquisa do linfonodo sentinela com a técnica combinada com o tecnécio adiciona pouco valor ao mapeamento transoperatório durante a histerectomia radical, além de poder direcionar procura errônea de linfonodos em sítios não habituais. Alguns centros, por esse motivo, estão abolindo a linfocintilografia³⁴.

Popa *et al.* demonstraram uma taxa de 87,5% de detecção do linfonodo com azul patente²⁵.

Em 2007, uma meta-análise de todos os artigos publicados sobre o linfonodo sentinela, em colo uterino, analisou 842 pacientes, independente do método de pesquisa do linfonodo. Concluiu que nas pacientes que foram avaliadas apenas com azul patente, não foi mencionado se a injeção do contraste era realizada intracervical ou subepitelial, fatores que teoricamente poderiam modificar o resultado. Além disso, alguns autores não especificavam o tipo do corante usado, o que poderia comprometer o resultado⁶.

A dose utilizada de corante em todos os trabalhos publicados variava de 0,2 a 4 mililitros de azul patente. O único estudo que demonstrou 100% de sensibilidade com azul patente utilizou a dose de 2 mililitros⁶.

Cibula *et al.* demonstraram que a detecção do linfonodo sentinela em estádios clínicos mais avançados era possível desde que houvesse uma melhora no cuidado da aplicação do corante, sugerindo que a técnica é fundamental para o resultado³⁰.

Recentemente, Diaz *et al.* citaram que alguns autores, quando se tornam mais experientes com o método, deixam de utilizar a linfocintilografia e o tecnécio em favor do azul patente⁵⁰.

2.5 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Apesar de fatores prognósticos favoráveis, recorrência pélvica pode ocorrer em até 10% das pacientes. Metástases histologicamente não identificadas ou micrometástases no sistema linfático, provavelmente, contribuem para a recidiva após um intervalo variável livre de doença¹¹, embora alguns autores tenham afirmado não existir associação demonstrada²⁵.

Outros preferem afirmar que nesses casos o prognóstico ainda permanece incerto¹⁴.

Diaz *et al.*, demonstraram que a pesquisa do linfonodo sentinela em carcinoma de colo uterino está associada à detecção maior de metástases microscópicas linfonodais do que a linfadenectomia clássica, devido ao estudo, dirigido e detalhado, o que permite um ultraestadiamento da peça⁵⁰.

Atualmente, com a complementação da análise linfonodal, utilizando imuno-histoquímica, é possível detectar micro metástases que previamente não eram detectáveis, conseguindo uma estimativa mais precisa do *status* linfonodal¹⁶.

Ainda não existe protocolo estabelecido para a análise histológica do linfonodo sentinela em malignidades ginecológicas².

3 MÉTODOS

O trabalho prospectivo de série de casos foi realizado no Centro Cirúrgico e no Laboratório de Patologia do Hospital Erasto Gaertner, após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa Institucional P.P. n° 1361(Apêndice 1).

3.1 AMOSTRA

Foram selecionados 49 indivíduos do sexo feminino com diagnóstico histológico de câncer do colo uterino, com idade ente 24 e 71 anos, pacientes do Serviço de Ginecologia Oncológica do departamento de Cirurgia.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna do colo do útero entre os estádios clínicos IA2 e IIA classificados pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), conforme anexo 1.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Devido à possibilidade do tratamento quimioterápico e radioterápico com as mesmas chances de cura, foram selecionadas, apenas, as pacientes que optaram pelo tratamento cirúrgico, após a exposição das duas modalidades de terapia, mediante a assinatura de termo de consentimento escrito, que continha a descrição do procedimento em linguagem clara e acessível.

As pacientes com estágio clínico maior ou igual a IIB eram excluídas e encaminhadas para os serviços de quimioterapia e radioterapia. As pacientes que apresentassem estágio clínico IA1, também, eram excluídas e a elas foram oferecidas, como modalidade de tratamento a conização a ou histerectomia simples.

Pacientes com tratamento quimioterápico e radioterápico prévio, também foram excluídas pela possibilidade de alterar a avaliação histopatológica do linfonodo²⁷.

3.4 PROCEDIMENTOS

As pacientes admitidas no Serviço foram submetidas à anamnese e exame físico completo, incluindo exame especular do colo uterino. Das que não apresentaram diagnóstico histopatológico, coletou-se amostra, na forma de citologia simples e de biópsia do colo uterino.

Após a confirmação do diagnóstico, estadiamento e opção pelo tratamento cirúrgico, foram realizados os seguintes exames: radiografia de tórax, eletrocardiograma, hemograma, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, creatinina e glicemia de jejum.

Depois da avaliação inicial, foram encaminhadas aos serviços de anestesiologia, de cardiologia, de fisioterapia, de nutrição, de psicologia e ao serviço social para serem liberadas para a cirurgia.

No dia do internamento, receberam a visita da equipe quando foram informadas sobre o procedimento cirúrgico, sobre a pesquisa do linfonodo sentinela e entregue o termo de consentimento livre.

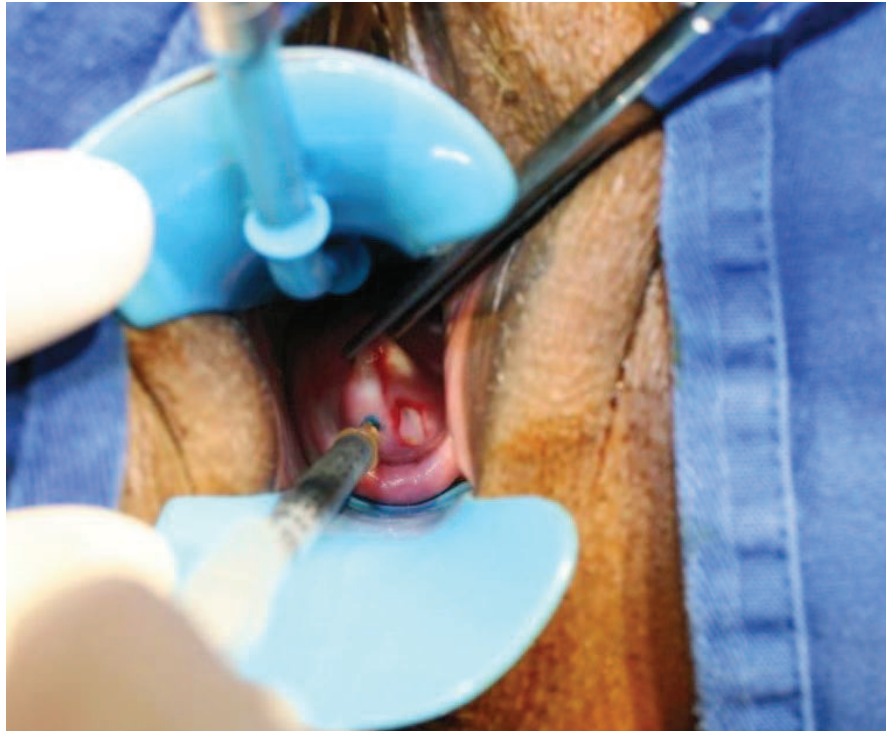
3.5 CORANTE AZUL PATENTE

Foi escolhido o corante azul patente comercializado com o nome de BLEU PATENTE V® fabricado pela empresa Delpharm Tours Chambry Lês Tours®, em solução aquosa na concentração de 2,5% .

3.6 CIRURGIA

No centro cirúrgico as pacientes receberam solução salina isotônica de cloreto de sódio a 0,9% por acesso venoso periférico, profilaxia para infecção com dois gramas de cefazolina sódica, sondagem vesical com sonda tipo Foley® com duas vias e a anestesia geral inalatória. Depois de anestesiadas, colocou-se as paciente em posição de litotomia, que consiste no decúbito dorsal com flexão de 90° do quadril e joelhos expondo a região perineal.

Realizou-se, também, o exame especular, sendo injetado por uma seringa estéril com capacidade de um centímetro cúbico conectada à agulha 25 gauge, um mililitro de azul patente, em cada lado do colo uterino, na posição das três e nove horas, numa profundidade de cinco mililitros (Figura 1, 2).



Fonte: O autor, 2011

Figura 1 - Azul Patente sendo injetado na posição de nove horas



Fonte:O autor, 2007.

Figura 2 - Aspecto final da injeção azul patente em nove e três horas

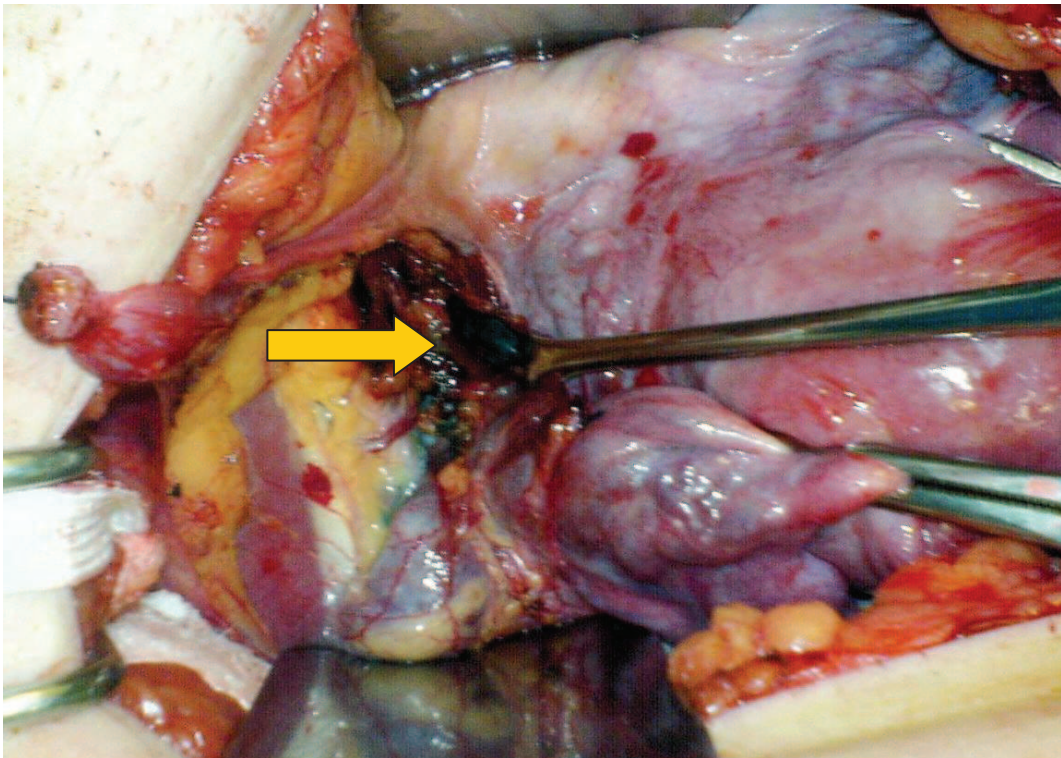
Posicionou-se as pacientes em decúbito dorsal, submetendo-as à tricotomia perineal, abdominal inferior e antisepsia com polivinil-iodo-pirrolidona.

3.6.1 Via de Acesso Cirúrgico

Utilizava-se para laparotomia a técnica de Cherney, que consiste de uma incisão transversa dois centímetros acima do púbis com abertura de todos os planos incluindo a desinserção do músculo reto abdominal e abertura do peritônio pélvico no mesmo sentido da incisão.

3.6.2 Tempo Cirúrgico Principal

Procedia-se ao inventário da cavidade abdomino pélvica, com exame detalhado do peritônio e palpação hepática para exclusão de metástase à distância. Após a incisão do peritônio pélvico, buscava-se identificar os linfonodos sentinelas presentes em cada lado da região ilíaco-obturadora, tingidos de azul (Figura 3).



Fonte: O autor, 2007.

Figura 3 - Linfonodo sentinela corado pelo azul patente

Quando adequadamente indentificadas pelo método, as peças eram dissecadas e removidas como linfonodo sentinela, especificando-se o lado da amostra, sendo após, enviadas separadamente para a anatomia patológica. Prosseguia-se então com o procedimento padrão de linfadenectomia ilíaca e obturadora bilateral.

Esse procedimento era realizado, observando, como limite superior, o cruzamento do ureter sobre a artéria ilíaca comum, lateral, o nervo genitofemoral, medial o ureter, inferior o nervo obturador e caudal a veia circunflexa⁹.

A histerectomia radical era continuada procedendo-se os passos sequenciais que incluem a remoção do útero com margem de cúpula vaginal, paramétrio e ooforectomia unilateral ou bilateral.

Nas pacientes que foram submetidas à ooforectomia unilateral o ovário preservado era marcado com clipe metálico tipo LT 200 e reposicionado fora da topografia pélvica para proteção de um eventual campo de radioterapia adjuvante.

3.7 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

No laboratório de anatomia patológica todos os linfonodos sentinela foram submetidos ao exame histopatológico de rotina, seguindo as técnicas habituais de inclusão, fixação e coloração com HE e avaliados por microscopia óptica convencional.

Os linfonodos que não apresentavam macrometástases na pesquisa com HE, definidos como maiores do que dois milímetros, eram avaliados pela IHQ com anticorpos anticitoqueratina AE1/AE3, quando adenocarcinoma, ou, com anticorpo monoclonal 34 β E12 no carcinoma epidermóide para a pesquisa de micrometástases com dimensão entre 0,2 e dois milímetros.

O resultado da análise histopatológica dos linfonodos sentinelas identificados por HE e por IHQ foi comparado com o do produto da linfadenectomia ilíaco-obturadora bilateral.

A medida do tamanho do tumor para o estadiamento patológico final foi realizada em milímetros nas peças de conização, quando as pacientes submetiam-se previamente a este procedimento ou diretamente no produto da histerectomia radical.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados nos instrumentos de coleta foram digitalizados em um banco de dados, utilizando-se o programa "Microsoft Excel 7.0" para registro das informações, que foram analisadas estatisticamente com a utilização do software SPSS versão 16.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Os gráficos foram gerados utilizando a planilha eletrônica "Microsoft Excel 7.0".

Inicialmente, realizou-se a análise descritiva das variáveis para verificar suas frequências. As proporções binomiais foram estimadas pelas proporções das amostras e os intervalos de confiança (0.95) através do método de Clopper-Pearson⁵¹. Para estudo das variáveis, foi utilizado o cálculo da porcentagem e as correlações foram realizadas utilizando os testes de qui-quadrado e prova não-paramétrica de Fisher⁵², quando indicados. O nível de significância para todos os testes foi $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

A idade das pacientes variou entre 24 e 71 anos, optando-se por avaliar, separadamente, as características gerais dos tumores. Analisou-se, também, o tamanho do tumor agrupando a série em maior e menor de dois centímetros.

Na histologia, foram evidenciados três tipos diferentes de tumor: o carcinoma epidermóide, mais freqüente, o adenocarcinoma e o carcinoma adenoescamoso.

No grau de diferenciação, os tumores moderadamente diferenciados, foram os mais freqüentes. Identificou-se ainda, em 22 pacientes, tumores com embolia angiolinfática.

O estudo das margens cirúrgicas demonstrou 45 pacientes com margens livres, três com margens comprometidas e uma paciente com margem exígua (Quadro1).

Quadro 1 - Características gerais

N= 49 PACIENTES	
VARIÁVEL	n (%)
TAMANHO DO TUMOR	
< 2cm	34 (69,3)
> 2cm	15 (30,6)
IDADE	
Mediana	40 (24-71)
HISTOLOGIA	
Carcinoma epidermóide	42 (85,7)
Adenocarcinoma	5 (10,2)
Carcinoma adenoescamoso	2 (4,1)
GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	
Bem diferenciado	9 (18,4)
Moderadamente diferenciado	31 (63,3)
Pouco diferenciado	9 (18,4)
INVASÃO ANGIOLINFÁTICA	22 (44,9)
MARGENS CIRÚRGICAS	
Livres	45 (91,8)
Comprometidas	3 (6,1)
Exíguas	1 (2)

4.2 LINFONODOS DISSECADOS

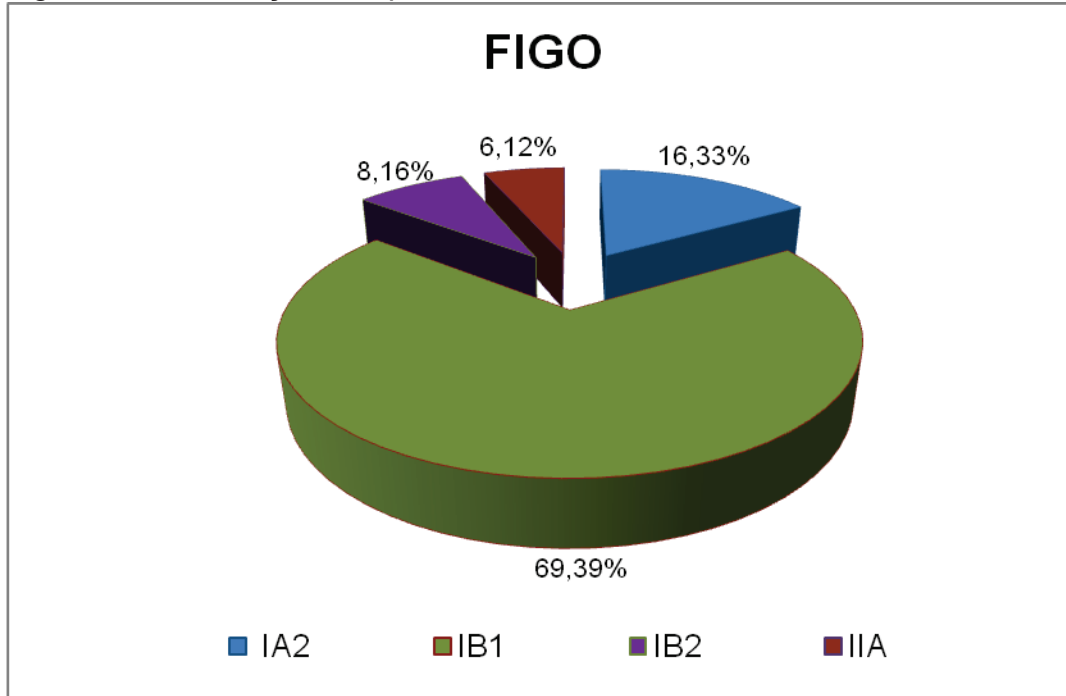
O produto da dissecação da linfadenectomia pélvica evidenciou um mínimo de dois linfonodos estudados no exame anatomopatológico e um máximo de 20 linfonodos, sendo a mediana de 12.

Os linfonodos sentinelas, quando identificados pelo método, apresentaram uma variação entre um e quatro gânglios linfáticos com mediana de um.

4.3 ESTADIAMENTO FIGO

As pacientes foram agrupadas pelo estadiamento conforme o sistema da FIGO e evidenciou-se uma frequência maior de pacientes estadiadas como IB1 (69,3%) e uma frequência menor de pacientes estadiadas como IIA (Figura 4).

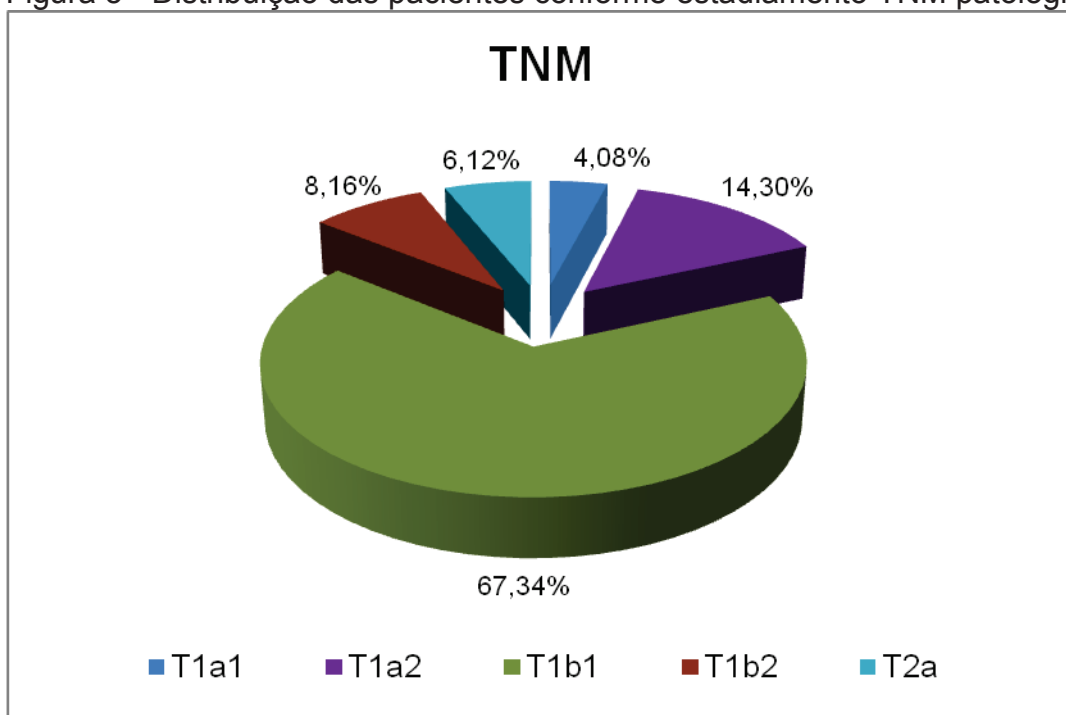
Figura 4 - Distribuição das pacientes conforme estadiamento da FIGO



4.4 ESTADIAMENTO TNM

No estadiamento patológico definitivo evidenciou-se como mais freqüentes, os tumores estadiados como T1b1(67,34%). Houve duas pacientes estadiadas como T1a1(4,08%), no estadiamento patológico final, que somente foram submetidas à cirurgia radical pois apresentavam estadiamento inicial FIGO IB1e IA2, portanto incluídas no trabalho (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição das pacientes conforme estadiamento TNM patológico



4.5 SENSIBILIDADE DO MÉTODO

A sensibilidade da pesquisa do linfonodo sentinela com azul patente foi de 69,4 % no grupo de pacientes estudadas, e com maior freqüência, observou-se dois linfonodos sentinelas por paciente (24,5%). Em 15 pacientes (30,6%), não identificou-se linfonodo sentinela corado (Quadro 2).

Quadro 2 - Taxa de detecção de linfonodo sentinela

DETEÇÃO DE LINFONODOS SENTINELA (n=49)		
	n	%
1 LINFONODO	11	22,4
2 LINFONODOS	12	24,5
3 LINFONODOS	10	20,4
4 LINFONODOS	1	2,0
TOTAL DETECTADO	34	69,4
NÃO DETECTADO	15	30,6

Avaliaram-se, das características gerais, quais poderiam apresentar influência na detecção do linfonodo sentinela e observou-se que apenas o diâmetro tumoral menor de dois centímetros e o estadiamento (FIGO) até IB1 demonstraram melhorar a sensibilidade do método com significância estatística, sendo $p = 0,027$ e $0,012$, respectivamente (Quadro 3).

Quadro 3 - Avaliação das características gerais com influência na detecção do linfonodo sentinela

FATORES COM INFLUÊNCIA NA DETECÇÃO DO LINFONODO SENTINELA (n=49)		
Variável	Taxa de detecção do LS	p
IDADE (anos)		
<50	74,3%	0.201
>50	57,1%	
HISTOLOGIA		
Carcinoma epidermóide	71,4%	0.362
Outras histologias	57,1%	
GRAU DE DIFERENCIAÇÃO		
Bem diferenciado	72,7%	0.551
Moderadamente / pouco diferenciado	68,4%	
INVASÃO ANGIOLINFÁTICA		
Sim	50,0%	0,164
Não	72,2%	
TAMANHO DO TUMOR		
< 2cm	79,4%	0.027*
> 2 cm	46,7%	
ESTADIO (FIGO)		
Ia1, Ia2, Ib1	78,9	0.012*
Ib2, IIa	36,4	
MARGENS CIRÚRGICAS		
Livres	70,5%	0.489
Exúguas /Comprometidas	60,0%	

* $p < 0,05$.

4.6 POSIÇÃO DO LINFONODO SENTINELA

Identificou-se, em 18 pacientes, linfonodos sentinelas unilaterais e em 16 pacientes, linfonodos sentinelas bilaterais.

4.7 TOPOGRAFIA DO LINFONODO SENTINELA

A topografia mais frequente foi a cadeia obturadora, evidenciada em 23 pacientes (Quadro 4).

Quadro 4 - Distribuição topográfica dos linfonodos sentinela

	TOPOGRAFIA	
	n	%
ILÍACO	17	41,4
OBTURADOR	23	56,0
PARAMÉTRIO	1	2,4

4.8 LINFONODOS SENTINELAS NÃO DETECTADOS

O método não identificou linfonodo sentinela em 15 pacientes. Dessas, três (20%) apresentavam macrometástases percebidas apenas no estudo anatomopatológico da peça completa da linfadectomia pélvica (Quadro 5).

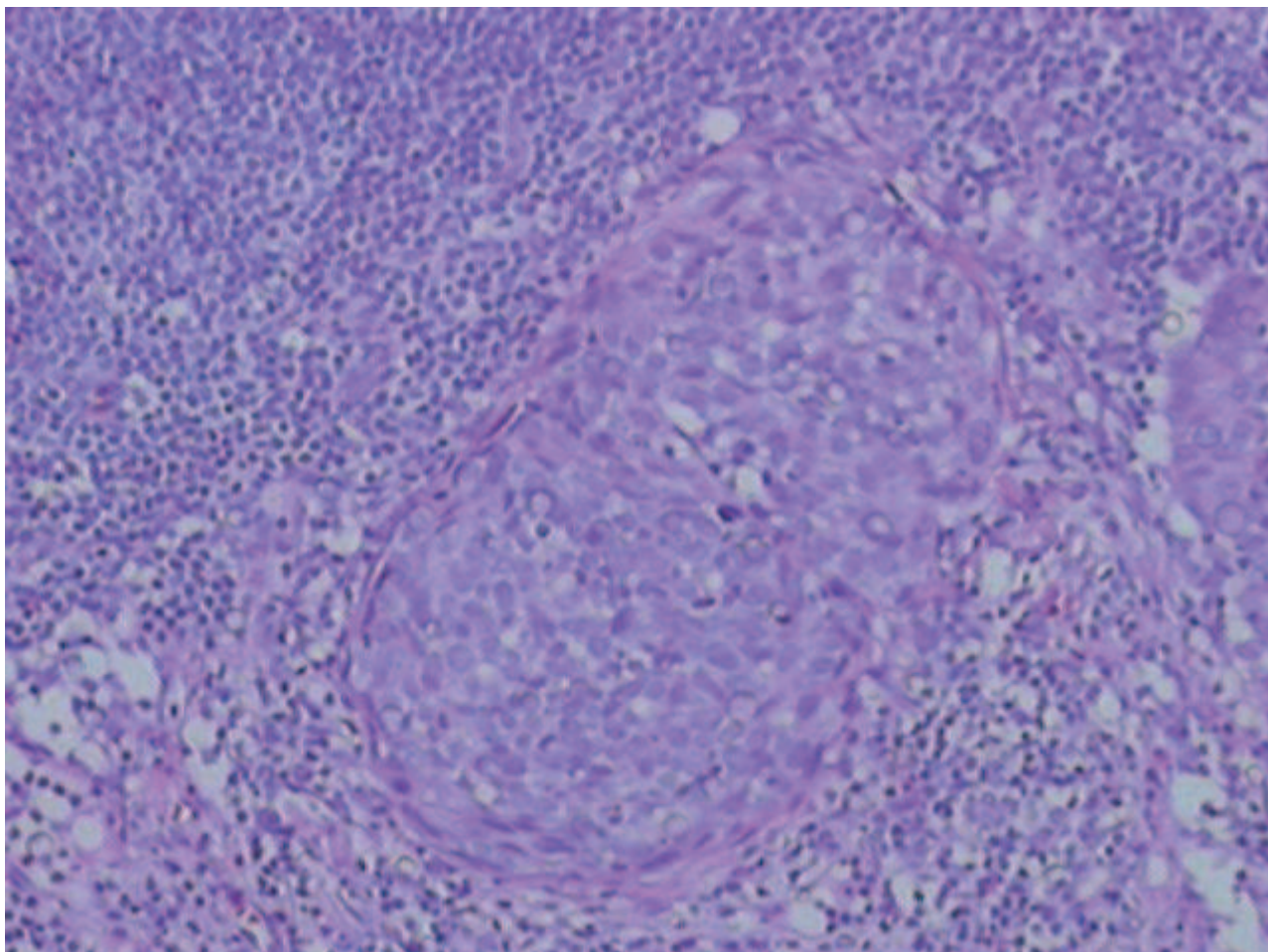
Não houve percepção clínica, no transoperatório, de linfonodos aumentados suspeitos de acometimento metastático.

Quadro 5 - Linfonodos sentinela não identificados

	n	%
NEGATIVO	12	80
POSITIVO	3	20
TOTAL	15	100

4.9 IDENTIFICAÇÃO DE MACROMETÁSTASE NO EXAME HISTOPATOLÓGICO

As macrometástases definidas como maiores que dois milímetros foram identificadas por HE (Figura 6).



Fonte: Dra. Juliana Jung 2011

Figura 6 - Fotomicrografia de corte histológico de linfonodo com macrometástase (HE-100 X)

4.10 VALOR PREDITIVO NEGATIVO NA DETECÇÃO DE MACROMETÁSTASE PELA HE

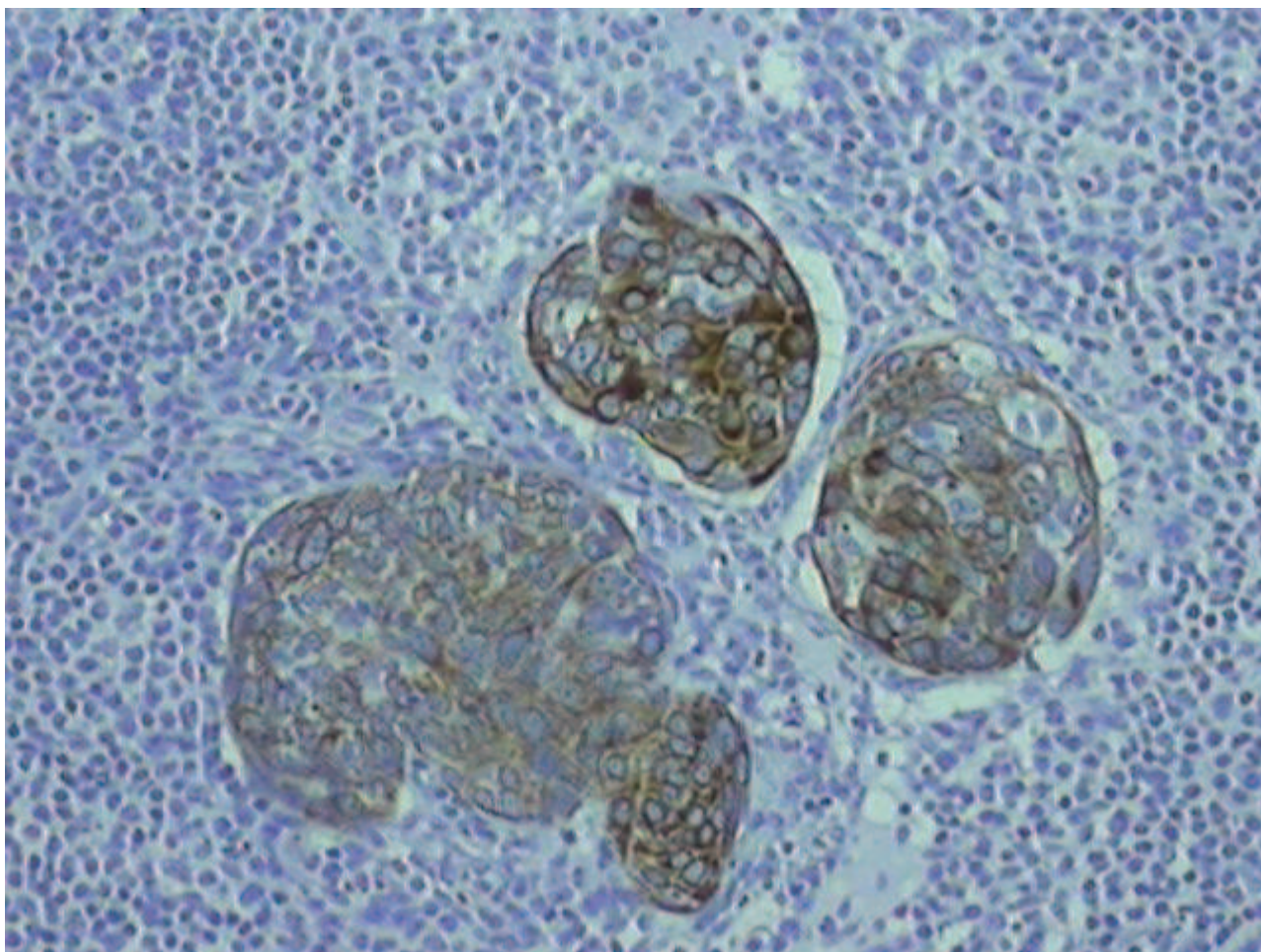
Identificou-se um valor preditivo negativo de 82% na detecção de macrometástases pela técnica de HE (Quadro 6).

Quadro 6 - Valor preditivo negativo HE

VPN DO MÉTODO PELA ANÁLISE HE		
HE [VPN 24/29= 82% (95%IC 79%-84%)]	n	%
VERDADEIRO NEGATIVO	24	70,5
FALSO NEGATIVO	5	14,7
VERDAEIRO POSITIVO	5	14,7
LS positivo apenas	3	60
LS e LP positivos	2	40
Abreviações: VPN, valor preditivo negativo; HE, hematoxilinaeosina; LS linfonodo sentinela; LP, linfadenectomia pélvica.		

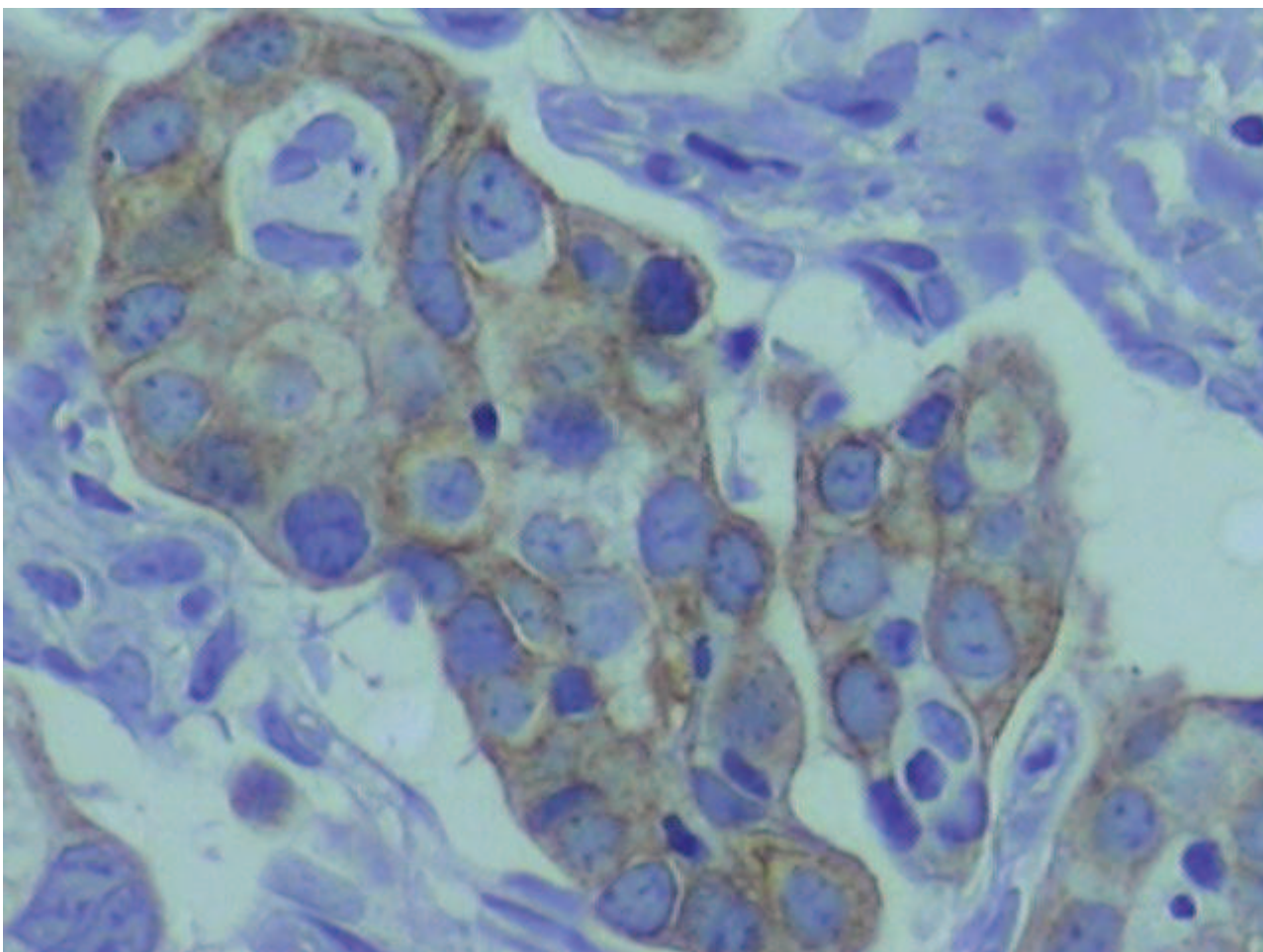
4.11 IDENTIFICAÇÃO DE MICROMETÁSTASE PELA IHQ

As micrometástases definidas como maiores que 0,2 milímetros e menores que dois milímetros foram identificadas pela imuno-histoquímica (Figura 7 e 8)



Fonte: Dra. Juliana Jung 2011

Figura 7 - Fotomicrografia de corte histológico de linfonodo com micrometástase de carcinoma epidermóide (IHQ-100X)



Fonte: Dra. Juliana Jung 2011

Figura 8 - Fotomicrografia de corte histológico com micrometástases de carcinoma epidermóide em linfonodo (IHQ-400 X).

4.12 VALOR PREDITIVO NEGATIVO DA DETECÇÃO DE MICROMETÁSTASE PELA IHQ

Identificou-se um valor preditivo negativo de 85% na detecção de macrometástases pela técnica de HE (Quadro 7).

Quadro 7 - Valor preditivo negativo da IHQ

VPN DO MÉTODO PELA ANÁLISE IHQ		
IHQ [VPN 24/28, 85% (95%IC 83%-87%)]	n	%
VERDADEIRO NEGATIVO	24	70,5
FALSO NEGATIVO	4	11,7
VERDADEIRO POSITIVO	6	17,7
LS positivo apenas	4	66,6
LS e LP positivos	2	33,3
Abreviações: VPN: valor preditivo negativo; IHQ: imuno-histoquímica; LS: linfonodo sentinela; LP: linfadenectomia pélvica		

Na comparação dos dados entre a análise da detecção de metástase linfonodal por HE e IHQ demonstrou-se que houve um aumento no valor preditivo negativo na detecção de metástases pela IHQ sem significância estatística, sendo $p=0.392$.

5 DISCUSSÃO

5.1 A PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA

A pesquisa do linfonodo sentinela foi, inicialmente, realizada por Cabanas para estudo da anatomia linfática do pênis. Como princípio, apresentava a vantagem teórica de evitar linfadenectomias desnecessárias, estudando apenas um linfonodo específico que recebeu o nome de linfonodo sentinela¹⁷.

Morton *et al.* através de um estudo piloto aplicaram a técnica para tratamento do melanoma²¹.

Veronesi *et al.* publicaram a primeira série que utilizou a pesquisa do linfonodo sentinela para tratamento do câncer de mama²².

Ramirez *et al.* avaliaram a utilização do linfonodo sentinela em malignidades ginecológicas com o objetivo de diminuir a morbidade dos extensos procedimentos radicais realizados nestas patologias¹¹.

No carcinoma do colo do útero, à histerectomia radical é o tratamento cirúrgico realizado em associação com a quimioterapia e a radioterapia². É uma cirurgia extensa e associada com possíveis complicações^{9,31}. A dissecação dos linfonodos regionais, procedimento incorporado a histerectomia radical é acompanhada de significativa morbidade. A linfadenectomia aumenta o tempo cirúrgico, a perda sanguínea, a incidência de íleo paralítico e o risco de infecção³¹.

Buscando demonstrar a viabilidade de um procedimento cirúrgico menos mórbido no tratamento do carcinoma do colo uterino decidiu-se pela pesquisa do linfonodo sentinela com o método do azul patente.

5.2 ESCOLHA DO AZUL PATENTE

Optou-se pelo método de pesquisa do linfonodo sentinela com azul patente no carcinoma do colo do útero devido à simplicidade do método, baixo custo e reprodutibilidade.

Apresenta-se disponível no tecido linfático após a injeção, podendo, em alguns casos, ser identificado até 150 minutos depois, no transoperatório⁴². Além disso, demonstra segurança, apresenta poucas reações adversas e hipersensibilidade demonstrada entre um e 2,8% dos pacientes²⁶. Evita, ainda, a

exposição da paciente à irradiação que seria necessária, caso fosse utilizado o método combinado com o tecnécio.

A quantidade utilizada de dois mililitros de azul patente foi determinada baseada na série utilizando somente azul patente que demonstrou 100% de sensibilidade, a maior descrita na literatura⁶.

Além disso, alguns autores afirmam que injetar quantidades muito grandes de corante dificulta a identificação do linfonodo sentinela, pois ocorre o extravasamento do corante pela cúpula vaginal tingindo todo o campo operatório^{6,27}.

5.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E TUMORAIS

As pacientes selecionadas para o experimento apresentavam idade entre 24 e 71 anos. Tal dado demonstra que a cobertura atualmente recomendada pelo Ministério da Saúde no Brasil com o rastreamento pelo exame de Papanicolaou entre 25 a 59 anos¹, pode, eventualmente não prevenir, mas somente detectar pacientes jovens com a doença em estágio mais avançado.

Neste estudo, o tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma epidermóide, seguido pelo adenocarcinoma e pelo carcinoma adenoescamoso.

Uma meta-análise realizada por Smith *et al.* evidenciou prevalência de 85% de carcinoma epidermóide e 15% de outras histologias, que incluíam o adenocarcinoma e o carcinoma adenoescamoso, exatamente no mesmo percentual encontrado neste trabalho⁵³.

Observou-se a maior prevalência de tumores moderadamente diferenciados, sendo que nenhuma paciente apresentou neoplasia indiferenciada

A invasão angiolinfática apareceu em 44,9 % das pacientes. Essa informação é de grande importância, pois diversos autores relacionam a presença de embolia angiolinfática e micrometástase linfonodal com a explicação para o aparecimento de recidiva tumoral em pacientes com amostragem ganglionar negativa^{3,54}.

As margens de ressecção foram livres em 45 (91,8%) das pacientes. Em três (6,2%) das pacientes onde as margens foram consideradas comprometidas, tal informação foi obtida na análise histopatológica, ou seja, no transoperatório existia margem macroscópica que não foi confirmada pelo estudo microscópico. Em uma

(2%) paciente, a margem foi exígua, livre mas distando menos do que um milímetro do tumor.

As pacientes com margens comprometidas ou exíguas foram encaminhadas para tratamento adjuvante combinado com a quimioterapia e a radioterapia conforme protocolo institucional.

5.4 LINFONODOS DISSECADOS

A linfadenectomia pélvica ilíaca obturadora realizada como parte integrante do procedimento de histerectomia radical permanece como tratamento padrão do carcinoma do colo uterino^{7,47}.

Este procedimento foi realizado em todas as pacientes desta série que foram submetidas a pesquisa do linfonodo sentinela, ou seja, não houve modificação do tratamento cirúrgico atualmente aceito.

Portanto, não foram analisadas, neste trabalho, as vantagens teoricamente observadas em pesquisas isoladas do linfonodo sentinela. Para isso as pacientes não poderiam submeter-se à linfadenectomia pélvica completa, o que não seria aceito pelo Comitê de Ética.

A linfadenectomia para-aórtica realizada por alguns grupos, não é rotina em nosso serviço e, portanto, não foi realizada.

O produto da dissecação da linfadenectomia pélvica evidenciou um mínimo de dois linfonodos estudados no exame histopatológico e um máximo de 20 linfonodos, sendo a mediana de 12. Esse resultado foi considerado satisfatório, pois um mínimo de 10 linfonodos é recomendado para que se realize o estadiamento adequado⁵⁵.

5.5 ESTADIAMENTO FIGO E TNM

Optou-se por realizar o estadiamento inicial pela FIGO, pois é atualmente o sistema mais utilizado e conhecido para o carcinoma de colo uterino. No entanto, o mesmo não contempla o estudo das cadeias de drenagem linfonodal citado pela literatura como fator prognóstico mais importante na avaliação da doença^{3,54}.

O estadiamento patológico definitivo foi realizado pelo sistema TNM após o tratamento inicial das pacientes, sendo as informações baseadas no resultado histopatológico, medido em milímetros na peça de conização ou de cirurgia radical.

5.6 SENSIBILIDADE DO MÉTODO

A sensibilidade da pesquisa do linfonodo sentinela com azul patente foi de 69,4%, no presente trabalho.

Analisaram-se os fatores demográficos e tumorais supostamente envolvidos na sensibilidade da detecção e evidenciou-se que, apenas o tamanho do tumor menor que dois centímetros e lesões estadiadas pelo FIGO até IB1 demonstraram melhorar a sensibilidade do método, com significância estatística. A sensibilidade de detecção em tumores até dois centímetros foi de 79,4 % e em estadiamento até IB1, foi de 78,9%.

Essas informações estão de acordo com a diversos trabalhos de literatura como o de O 'Boyle *et al*, que demonstram uma sensibilidade menor do método em tumores maiores e que, conseqüentemente, apresentavam maior estágio clínico^{27,28}. Outros autores demonstraram que a taxa de identificação do linfonodo sentinela foi maior em lesões menores que dois centímetros e a conização não interferiu no resultado^{33,56}.

O risco de metástase linfonodal parece ser diretamente proporcional ao tamanho do tumor⁴⁰.

Algumas séries sugerem que o tamanho pode ser considerado como critério para utilização do método, a exemplo de outros procedimentos como a traquelectomia radical, procedimento que atualmente é realizado com neoplasias medindo até dois centímetros cúbicos³³.

No presente trabalho, quando identificados, variou entre um e quatro o número linfonodos sentinelas em cada paciente.

5.7 TOPOGRAFIA DO LINFONODO SENTINELA

Identificou-se, neste trabalho, em 18 pacientes, linfonodos sentinelas unilaterais e em 16 pacientes linfonodos sentinelas bilaterais. A topografia mais frequente foi a cadeia obturadora, encontrada em 23 pacientes.

Lelievre *et al.* sugeriram que a disseminação linfática do carcinoma do colo do útero é frequentemente unilateral, principalmente em doença precoce, podendo representar 81% das vezes²⁸.

Levenback *et al.* demonstraram que 80% dos linfonodos sentinelas encontravam-se em três localizações, nessa ordem: ilíaco, obturador e paramétrio³⁵.

5.8 LINFONODOS NÃO DETECTADOS

O método não identificou linfonodo sentinela em 15 pacientes, sendo que destas, três (20%) apresentavam macrometástases identificadas apenas no estudo anatomopatológico da peça completa da linfadenectomia pélvica, não tendo sido percebidas, clinicamente, no transoperatório.

Cerca de 20 a 50% dos linfonodos envolvidos no carcinoma de colo de uterino não estão aumentados^{36,43}.

Uma explicação para a falha do método em 20 % das pacientes seria que as metástases linfonodais poderiam obstruir os canais linfáticos com êmbolos tumorais e, desta forma, impedir a disseminação adequada do corante pelo trajeto linfático²⁷.

No estudo realizado por Malur *et al.*, foi sugerido que a presença de metástases linfonodais maiores do que três centímetros poderia ser um fator que alterasse a identificação do linfonodo sentinela. Analisando sua série de 50 pacientes, onze não foram identificadas e, das não identificadas, quatro apresentavam metástase linfonodal⁵⁷.

5.9 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Os linfonodos sentinelas identificados pelo método foram submetidos à análise histopatológica por HE e, quando não evidenciavam macrometástases, eram submetidos à análise por IHQ para a pesquisa de micrometástases.

A identificação de micrometástase pela IHQ que não é realizada de rotina, em linfadenectomias pélvicas, pode fornecer informações sobre o mau prognóstico apresentado por algumas pacientes que apresentam linfonodos negativos à HE e recidiva tumoral precoce. Pode, ainda, fornecer embasamento para que seja realizado o ultra estadiamento por IHQ em todos os linfonodos do colo uterino para que o valor prognóstico das micrometástases seja corretamente estudado e conhecido, pois atualmente não existe consenso¹⁴.

6 CONCLUSÕES

Pelo presente trabalho é possível concluir que:

1- A sensibilidade geral do método do azul patente para a pesquisa de linfonodo sentinela em carcinoma de colo uterino foi de 69,4%.

2- Dentre os fatores demográficos e tumorais com possibilidade de alterar a detecção do linfonodo sentinela evidenciou-se que o tamanho do tumor menor de dois centímetros e aqueles estadiados pela FIGO até IB1 aumentaram a sensibilidade do método para 79,4% e 78,9 %, respectivamente.

3- Na análise histopatológica comparativa entre HE e IHQ foi evidenciado que a segunda aumenta o valor preditivo negativo na detecção de metástases no linfonodo sentinela, sem significância estatística.

REFERÊNCIAS

- 1- Ministério da Saúde (Brasil); Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2009. p.32-4.
- 2- El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: techniques and clinical applications. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35(7): 675-85.
- 3- Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): A critical review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33(8): 933-41.
- 4- DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. 2004; p.1295-1296.
- 5- Alvarez OV, Pastor NV, Cedeño AP. Estadio I del cáncer cervical. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1997; 23(2): 91-6.
- 6- Van de Lande J, Torrenga B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, Verheijen RH. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(3): 604-13.
- 7- Dursun P, Ayhan A, Kuscu E. New surgical approaches for the management of cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(5): 487-96.
- 8- Deppe G, Lubicz S, Galloway BT, Thomas W, Heredia R. Aortic node metastasis with negative pelvic nodes in cervical cancer. *Cancer.* 1984; 53(1): 173-5.
- 9- Abrão FS, Breitbarg RC, Oliveira AT, Vasconcelos FA. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 1997; 30(1): 29-33.
- 10- Kenter GG, Heintz APM. Surgical treatment of low stage cervical carcinoma: back to the old days? *Int J Gynecol Cancer.* 2002; 12(5): 429-34.
- 11- Ramirez PT, Levenback C. Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol.* 2001; 13(5): 403-7.
- 12- Meigs JV. Carcinoma of the cervix- The Wertheim operation. *Surg Gynecol Obstet.* 1944; 78: 195-199.
- 13- Torné A, Puig-Tintoré LM. The use of sentinel lymph nodes in gynaecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004; 16(1): 57-64.
- 14- Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, Lima CF, Siqueira CF, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with ^{99m}Tc-phylate. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(2): 588-95.
- 15- Schneider A, Hertel H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004; 16(1): 11-8.

16- Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007; 105(2): 285-90.

17- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977; 39(2): 456-66.

18- Vieira SC, Zeferino LC, Silva BB, Santana JOI, Santos LG, Carvalho TCB, Rocha MCB. Estudo do linfonodo sentinela no câncer de colo uterino com azul patente. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50(3): 302-4.

19- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 83(2): 276-81.

20- Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, Barbic M, Cvjeticanin B, Meglic L, et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. *Gynecol Oncol.* 2005; 99(3): 671-9.

21- Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrída S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2010; 251(4): 595-600.

22- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrída S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes. *Lancet.* 1997; 349(9069): 1864-7.

23- Verheijen RHM, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(1): 135-8.

24- Martínez-Palones JM, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente MA, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(3): 845-50.

25- Popa I, Plante M, Renaud MC, Roy M, Têtu B. Negative sentinel lymph node accurately predicts negative status of pelvic lymph nodes in uterine cervix carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2): 649-53.

26- Bricou A, Barranger E, Uzan S, Darai E. Anaphylatic shock during the sentinel lymph node procedure for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009; 114(2): 375-6.

27- O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2000; 79(2): 238-43.

28- Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda MA, Kerrou K, Froissart M, Taurelle R, et al. Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(2): 271-8.

29- Martínez-Palones JM, Pérez-Benavente MA, Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Roca I, García-Jiménez A, et al. Comparison of recurrence after vulvectomy and lymphadenectomy with and without sentinel node biopsy in early stage vulvar cancer. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(4): 240-2.

30- Cibula D, Kuzel D, Sláma J, Fischerova D, Dunder P, Freitag P, et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(1): 46-50.

31- Van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spasepen A, Eggenstein G, 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(2): 182-6.

32- 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(7): 1014-7.

33- 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(2): 649-54.

34- Frumovitz M, Coleman RL, Gayed IW, Ramirez PT, Wolf JK, Gershenson DM, et al. Usefulness of preoperative lymphoscintigraphy in patients who undergo radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(4): 1186-95.

35- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3): 688-93.

36- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 1999; 85(7): 1547-54.

37- Kraft O, Sevcík L, Klát J, Koliba P, Curík R, Kríozvá H. Detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer. A comparison of two protocols. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2006; 9(1): 65-8.

38- Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda MA, Kerrou K, Froissart M, Taurelle R, et al. Sentinel lymph node biopsy in cervix and corpus uteri cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(2): 271-8.

39- Niikura H, Okamura C, Akahira J, Takano T, Ito K, Okamura K, et al. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination ^{99m}Tc phylate and patent blue. *Gynecol Oncol.* 2004; 94(2): 528-32.

40- Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(3): 360-3.

41- Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, 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(2): 714-8.

42- Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, van Diest PJ, Dijkstra J, Kenemans P, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(2): 290-6.

43- 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(3): 358-60.

44- Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer.* 2003; 97(12): 3003-9.

45- Gil-Moreno A, Díaz-Feijoo B, Roca I, Puig O, Pérez-Benavente MA, Aguilar I, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with intraoperative sentinel node identification in patients with early invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2005; 96(1): 187-93.

46- Kushner DM, Connor JP, Wilson MA, Hafez GR, Chappell RJ, Stewart SL, et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping for cervix cancer – a detailed evaluation and time analysis. *Gynecol Oncol.* 2007; 106(3): 507-12.

47- Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dubé V, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol.* 2010; 116(1): 28-32.

48- Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 79(3): 411-5.

49- Barranger E, Coutant C, Cortez A, Uzan S, Darai E. Sentinel node biopsy is reliable in early-stage cervical cancer but not in locally advanced disease. *Ann Oncol.* 2005; 16(8): 1237-42.

50- Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, Park KJ, Murray MP, Chi DS, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011; 120(3): 347-52.

51- Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934; 26:404-13.

52- Fisher RA. The logic of inductive inference. *JR Stat Soc*. 1935; 98:39-82.

53- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007; 121(3): 621-32.

54- Grisar DA, Covens A, Franssen E, Chapman W, Shaw P, Colgan T, et al. Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA₂ – IB₁₋₂ cervical carcinoma. *Cancer*. 2003; 97(8): 1904-8.

55- Ministério da Saúde (Brasil); Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação dos tumores malignos. 6^a ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004. p.160-4.

56- Darlin L, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Masbäck A, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol*. 2010; 117(2): 266-9.

57- Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 80(2): 254-7.

NORMAS ADOTADAS

Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para revisão de artigos propostos para publicação em revistas médicas. In: Miranda JA. Normas de Vancouver. 1998 Fev 14: (69 ecrans). Disponível em: URL:<http://homepage.esoterica.pt/~nx2fmd/normas.html>.

International Organization for Standardization. Documentation: rules for abbreviation on title words of publication / Documentation: regles pour l'abréviation des mots dans les titres et des publication. 2nd. Paris: ISSO, 1984.

Richardt NF, Zenere C, Lopes A. Normalização de trabalhos técnico-científicos: trabalhos acadêmicos, monografias de graduação, monografias de pós-graduação, dissertações e teses. Sistema Integrado de Bibliotecas, Biblioteca Central. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2007.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO

No dia 20 de junho de 2006, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner avaliou o projeto intitulado como: “Uso do Linfonodo Sentinela com Azul Patente para Mapeamento da Disseminação Linfática do Carcinoma do Colo de Útero: Avaliação da Correspondência do Linfonodo Sentinela com o Produto da Linfadenectomia Iliaca e Obturadora”, P.P. n° 1361, cujo pesquisador principal é Dr. Felipe Sedrez dos Santos, médico residente do Curso de Cancerologia Cirúrgica do Hospital Erasto Gaertner, tendo o seguinte parecer:

OBJETIVO: Avaliar o papel do Linfonodo Sentinela Negativo, quando comparado ao produto da linfadenectomia iliaca e obturadora.

DESENHO: 20 pacientes portadoras de Adenocarcinoma ou Carcinoma Epidermóide do Colo do Útero entre estágios IA2 até ITA, candidatas a Histerectomia Radial.

FORMA DE SELEÇÃO DOS PACIENTES: Pacientes candidatas a cirurgia de Histerectomia Radical ou Wertheim – Meigs. Devido a Possibilidade do Tratamento Radioterápico com as mesmas chances de cura, serão selecionadas apenas as pacientes que optaram pelo tratamento cirúrgico após a exposição das 2 opções e que aceitarem o procedimento mediante assinatura do termo de consentimento.

INTERVENÇÃO: Procedimento padrão de histerectomia radical ou Wertheim – Meigs é realizado na íntegra sem qualquer prejuízo ao paciente. A diferença esta no envio separado para a anatomia patológica do material – contendo o Linfonodo Sentinela e o material contendo o Produto da Linfadenectomia Iliaca e Obturadora.

RESULTADOS ESPERADOS: Elucidar se a testagem do linfonodo sentinela no carcinoma de colo de útero pode fornecer informações que validem o papel da linfadenectomia iliaca e obturadora em todas as pacientes candidatas a Histerectomia Radical.

CONSIDERAÇÕES:

Projeto reapresentado com as devidas correções.

PARECER: APROVADO.

Dr. Jordan Zanetti Silva
Coordenador do CEP

Dr. Jordan Zanetti Silva
Coordenador do Comitê de
Ética em Pesquisa
HEG - L.P.C.C. - CRM-PR 14.457

Dra. Ana Luiza Gomes de Moraes Wiermann – Médica Especialista
Enfª Ana Paula Hey – Enfermeira Especialista
Enfª Andréa Wulf Pereira de Melo Tratch – Enfermeira Especialista
Enfª Angelita Visentin – Enfermeira Especialista
Dr. Ariovaldo Donizetti de Abreu – Fisioterapeuta Especialista
Dra. Clárcio Nana Yamanouchi – Médica Especialista
Dinarte Orlandi – Estatístico Especialista
Enfª Edenice de Oliveira Santana – Enfermeira Especialista

Dr. Gyl Henrique Albrecht Ramos – Médico Especialista e Mestre
Iolanda Galvão – Psicóloga Clínica
Dr. João Antonio Guerreiro – Médico Especialista
Dr. Jordan Zanetti Silva – Médico e Advogado
Jose Carlos Wiederkehr – Administrador de Empresas
Dra. Paola Andréa Galbiatti Pedruzzi – Médica Especialista
Patrícia Zancanella – Farmacêutica Mestre
Wanda Aparecida Silva – Representante da Comunidade

ANEXO

Anexo 1- Estadiamento do Carcinoma do Colo do Útero pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO).

ESTÁDIOS DA FIGO	
0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasivo)
I	Carcinoma do cérvix confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada)
IA	Carcinoma invasivo, diagnosticado somente pela microscopia. Todas as lesões visíveis macroscopicamente – mesmo com invasão superficial – são T1b/Estádio IB
IA1	Invasão estromal com até 3 mm e com 7 mm ou menos de extensão horizontal
IA2	Invasão estromal com mais de 3mm até 5 mm de profundidade com extensão horizontal de 7mm ou menos
IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/IA2
IB1	Lesão clinicamente visível com 4cm ou menos em sua maior dimensão
IB2	Lesão clinicamente visível com mais de 4cm em sua maior dimensão
II	Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
IIA	Sem invasão de paramétrio
IIB	Com invasão de paramétrio
III	Tumor que se estende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
IIIA	Tumor que compromete o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
IIIB	Tumor que se estende à parede pélvica, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
IVA	Tumor que invade a <i>mucosa</i> vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira Nota: A presença de edema bolhoso não é suficiente para classificar o tumor como T4. A lesão deve ser confirmada por biópsia.
IVB	Metástase à distância

Fonte: TNM: Classificação Internacional de Tumores Malignos. 6ª ed. 2004⁵⁵.