

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**ESTUDO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA NO  
ESTADO DO PARÁ.  
PERÍODO: 2001/2005**

**ALEXANDRA PENHA COIMBRA  
ANA CAROLINA MALHEIROS PEREIRA  
ANNE CAROLINE BRITO SANTOS**

**BELÉM – PARÁ  
2006**

**ALEXANDRA PENHA COIMBRA  
ANA CAROLINA MALHEIROS PEREIRA  
ANNE CAROLINE BRITO SANTOS**

**ESTUDO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA NO  
ESTADO DO PARÁ.  
PERÍODO: 2001/2005**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

**Orientador:** Dr. Licurgo Nunes Bastos

**Co-orientador:** Dra. Andréa Gama  
Vasconcelos

**BELÉM – PARÁ**

**2006**

**ALEXANDRA PENHA COIMBRA**  
**ANA CAROLINA MALHEIROS PEREIRA**  
**ANNE CAROLINE BRITO SANTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará.

**Orientador:** Dr. Licurgo Nunes Bastos

**Co-orientador:** Dra. Andréa Gama  
Vasconcelos

BANCA EXAMINADORA

---

---

---

Julgado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Conceito:** \_\_\_\_\_

“Aos meus pais, Eliana e Haroldo, por todo amor, incentivo e por terem acreditado sempre em minha vitória”.

“À minha irmã, Ana Carolina, pela amizade e companheirismo”.

“Às minhas avós, Lourdes e Lucy, pelo carinho”.

“Às minhas madrinhas, Ivelise e Heloísa, pelo apoio em todos os momentos”.

“À Zilda, minha segunda mãe, por todo cuidado que tem por mim”.

“A Deus que tornou possível minha chegada até aqui”

**Alexandra Penha Coimbra**

“Aos meus pais, Renato e Adaneide, pelo sentimento encantador que me despertam”.

“Aos meus irmãos, Renato e André, pela amizade construída e fortalecida todos os dias”.

“A minha madrinha, Adely, por me mostrar que o Amor é o melhor caminho a seguir”.

“Ao Gustavo, pelo amor, tolerância e ajuda inestimáveis”.

“A Deus, por traçar meu caminho da melhor forma, mesmo quando minha impaciência me impedia de enxergar as maravilhas ao meu redor”.

**Ana Carolina Malheiros Pereira**

“Agradeço a Deus por estar sempre comigo e por me mostrar que o esforço, a determinação e a dedicação foram recompensados.”

“Aos meus pais Nilson e Nélia pelo amor, orientação e por me proporcionarem o apoio necessário em toda esta formação acadêmica.”

“Aos meus irmãos Rafael e Pierre que com seu carinho e companheirismo me incentivaram a sempre seguir em frente.”

“Aos meus amigos, em especial a Aldenice, pela compreensão, conselhos e por todo o consolo nos momentos difíceis.”

“A você, meu lindo, por ter alegrado tanto minha vida.”

“E a todos que me ajudaram a perceber que os dons recebidos, algumas vezes promovem a cura, aliviam a dor, e tantas outras, simplesmente, oferecem consolo.”

**Anne Caroline Brito Santos**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus por sua bondade e fidelidade...

Às nossas famílias que nunca deixaram de acreditar em nossa capacidade, incentivando-nos e ajudando a realizar este sonho.

Ao Dr Licurgo Nunes Bastos Junior, nosso orientador, pela disponibilidade em orientar este trabalho.

A Dra Andréa Vasconcelos Gama, nossa co-orientadora, pela paciência que teve conosco para a realização deste trabalho.

Ao Dr Gilberto E. Nunes;

Ao Dr Ilcioni;

Ao Dr Ewaldo;

A Dra Cíntia Lins;

A Dra Lana, pela gentileza ao fornecer dados para o bom desempenho deste TCC.

À equipe de medicina nuclear da Clínica Maymone pela inestimável colaboração a este trabalho.

“O presente seria cheio de todo o futuro se já o passado não tivesse  
escrito nele a sua história.”

(André Gide)

## RESUMO

A Mastectomia radical com esvaziamento axilar completo foi, por muito tempo, o padrão-ouro no tratamento do câncer de mama. Com o decorrer dos estudos nesta área, procedimentos cada vez mais conservadores foram sendo utilizados, sem risco de deixar doença residual. Sendo assim, novos métodos foram sendo desenvolvidos para o estadiamento e tratamento da axila. A linfadenectomia axilar acarreta grande morbidade às pacientes como linfedema, dor crônica, parestesia entre outros, com elevadas taxas de incidência. Nesse contexto, a biópsia do linfonodo sentinela (LS) revolucionou a abordagem axilar das pacientes com câncer de mama. O LS é definido como o primeiro linfonodo a receber as células metastáticas provenientes do tumor primário. Com isso, passou-se a questionar o valor da linfadenectomia axilar e se, realmente, todas as pacientes seriam beneficiadas com este procedimento. Segundo os estudos, a linfadenectomia axilar só deve ser realizada se o LS estiver comprometido com células neoplásicas. **Objetivos:** O presente trabalho avalia a eficácia da pesquisa do linfonodo sentinela no câncer de mama. Identifica, ainda, aquelas pacientes que realmente necessitam submeter-se a linfadenectomia axilar, com a finalidade de reduzir a morbidade deste procedimento. **Métodos:** Foi realizada a coleta e análise de dados de 86 pacientes com diagnóstico de câncer de mama histologicamente confirmado, submetidas à linfocintilografia mamária para pesquisa do linfonodo sentinela, no período de 2001 a 2005. **Resultados:** A pesquisa mostra que nas pacientes que possuem diagnóstico confirmado de câncer de mama e presença de linfonodo sentinela negativo à biópsia, a linfadenectomia torna-se desnecessária. **Conclusão:** A pesquisa do LS apresenta alto valor preditivo negativo, contribuindo para drástica diminuição da morbidade.

**Palavras chaves:** neoplasia mamária, linfonodo sentinela, linfocintilografia mamária.

## ABSTRACT

The standard procedure in breast cancer patients used to be a radical mastectomy with axillary lymph node dissection. As time went by, more conservative methods were studied without risks to leave residual illness. Therefore it follows that new methods have been developed for staging and treatment of the axilla as well. Axillary lymph node dissection comes with a substantial morbidity (lymphedema, sensory loss and pain). Although these complaints are usually not severe, the incidence is high. In this context, the search of the sentinel lymph node (SLN), brought new perspectives in the axillary boarding, in this type of cancer. The SLN is defined as the node that receives afferent lymphatic drainage directly from a primary tumor. According to searches in this area, the axillary lymph node dissection should be accomplished only when the SLN is compromised with metastasis cell. **Objectives:** The present study evaluates the effectiveness of search of sentinel lymph node in the breast cancer. At that way, only those patients who have metastasis axillary will be submitted to axillary dissection, reducing the morbidity. **Methods:** It was included in this study 86 patients with breast cancer histologically confirmed, who were submitted to the lymphoscintigraphy to look for SLN, in the period of 2001 and 2005. **Results:** It was shown that axillary dissection was unnecessary in patients with negative SLN. **Conclusion:** The search of the LS presents high negative predictive value, which contributes to reduce the morbidity in patients with breast cancer.

**Keys words:** breast cancer, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
1.1	Objetivo Geral	19
1.2	Objetivo específico	19
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1	As descobertas científicas da Circulação Linfática	20
2.2	A Circulação Linfática da Mama	21
2.3-	O valor da linfadenectomia axilar no câncer de mama	22
2.4-	Linfonodo Sentinela X Câncer de mama	25
2.5-	O Linfonodo Sentinela e a Classificação TNM	28
2.6-	Técnicas utilizadas na identificação do Linfonodo Sentinela	30
	2.6.1 – O Corante Azul	
	2.6.2 – Técnica Radioguiada com Gama-Probe	
	2.6.3 - Combinação do Gama-Probe com o Corante Azul	
3.	METODOLOGIA	33
3.1	Tipo de Estudo	33
3.2	Local	33
3.3	Coleta de dados	33
3.4	Critérios de Inclusão	33
3.5	Critérios de Exclusão	34
3.6	Estudo Imagenológico	34
	3.6.1 Descrição detalhada da linfocintilografia mamária	34

3.7	Estudo Intra-operatório	38
3.8	Estudo anatomopatológico	40
3.9	Aspectos éticos	41
3.10	Método estatístico	41
4.	RESULTADOS	42
5.	DISCUSSÃO	50
6.	CONCLUSÕES	52
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina). (Fonte: INCA e Ministério da Saúde)

**Figura 2** - Estimativa para o ano de 2006 das taxas brutas de incidência por 100.000 e de número de casos novos por câncer, em mulheres, segundo localização primária, para o Estado do Pará e sua capital (Fonte: INCA e Ministério da Saúde)

**Figura 3** - Desenho esquemático dos níveis axilares.

**Figura 4** - Classificação TNM para o câncer de mama (edição 2004).

**Figura 5** - Radiocolóide e agulha de insulina usados na linfocintilografia mamária.

**Figura 6** - Cicatriz cirúrgica, em volta da qual será injetado o radiofármaco.

**Figura 7** - Local da injeção em 4 pontos ao redor da cicatriz cirúrgica.

**Figura 8** - Gama-Câmara HD3 Diacam, Siemens.

**Figura 9** - Paciente posicionada em frente à Gama-Câmara.

**Figura 10** - Paciente posicionada lateralmente à Gama-Câmara.

**Figura 11** - Paciente de perfil, com a marcação correspondente ao LS.

**Figura 12** - Paciente de frente, com a marcação correspondente ao LS.

**Figura 13** - Imagem de uma linfocintilografia, mostrando o LS indicado pela seta.

**Figura 14** - Gama Probe - sonda e console.

**Figura 15** - Gama probe localizando o local da incisão.

**Figura 16** - Abordagem cirúrgica p/ retirada do LS.

**Figura 17** - Gama probe no interior da axila, localizando o LS (contagem “in vivo”).

**Figura 18** - Contagem “ex vivo” do LS.

**Figura 19** - Distribuição dos pacientes segundo a conduta axila.

**Figura 20** - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e histopatológico LS.

**Figura 21** - Distribuição dos pacientes segundo o tamanho do tumor e histopatológico LS.

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** - Distribuição dos parâmetros de média e desvio padrão.

**Tabela 2** - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.

**Tabela 3** - Características dos Tumores.

**Tabela 4** - Distribuição dos pacientes segundo histopatológico LS.

**Tabela 5** - Distribuição dos pacientes segundo histopatológico do tumor primário.

**Tabela 6** - Distribuição dos pacientes segundo a localização do tumor.

**Tabela 7** - Distribuição dos pacientes segundo tipo de cirurgia.

**Tabela 8** - Distribuição dos pacientes segundo a conduta axila.

**Tabela 9** - Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e histopatológico LS.

**Tabela 10** - Distribuição dos pacientes segundo o tamanho do tumor e histopatológico LS.

**Tabela 11** - Distribuição dos pacientes segundo o local do tumor e histopatológico LS.

**Tabela 12** - Distribuição dos pacientes segundo o carcinoma e histopatológico LS

**Tabela 13** - Resultados obtidos em todos os casos incluídos no estudo

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

LS – Linfonodo Sentinela

LA – Linfadenectomia Axilar

QSE – Quadrante Superior Externo

QSI – Quadrante Inferior Interno

QIE – Quadrante Inferior Externo

QII – Quadrante Inferior Interno

QQSS – Quadrantes Superiores

QQLL – Quadrantes Laterais

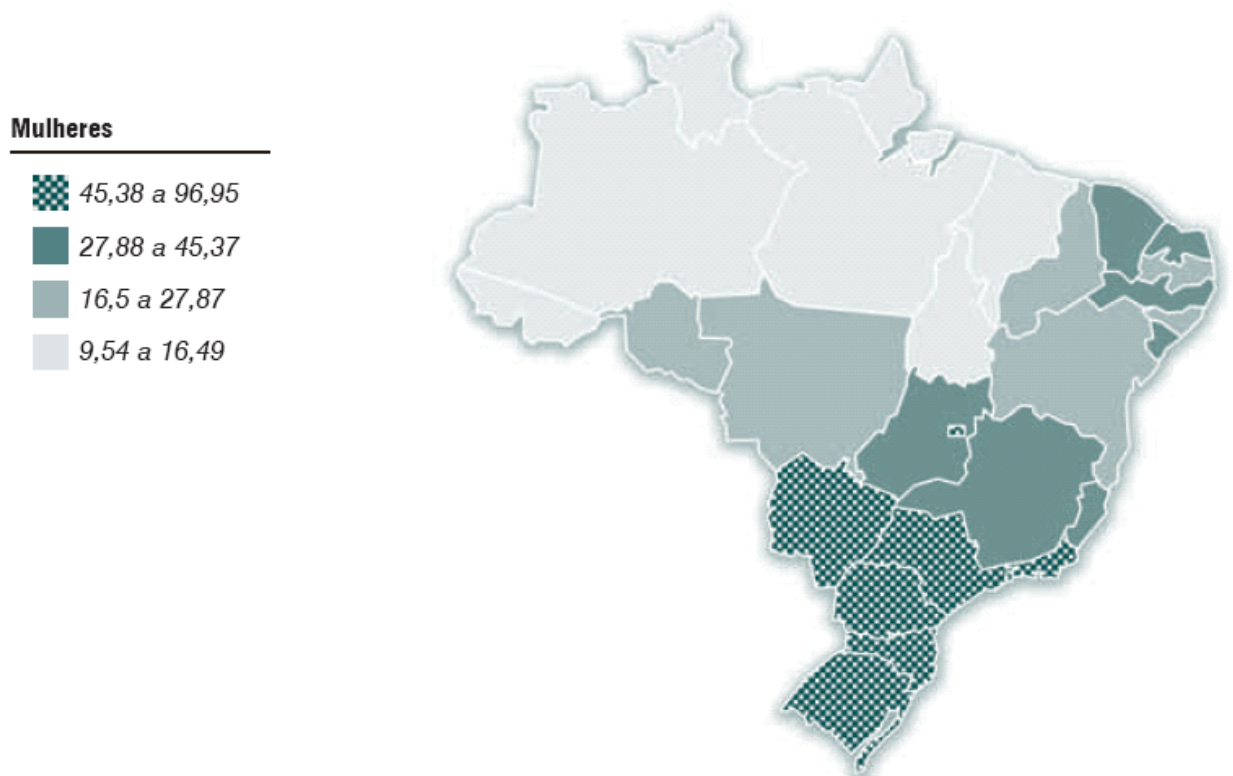
QQMM – Quadrantes Mediais

VPN - Valor Preditivo Negativo

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, sendo o mais incidente no sexo feminino (Fonte: Ministério da Saúde).

No Brasil, os dados também são alarmantes. Segundo o Ministério da Saúde, estima-se para 2006, cerca de 48.930 casos novos, com um risco estimado de 52 casos a cada 100.000 mulheres.



**Figura 1** - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 mulheres, estimadas para o ano 2006, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina). (Fonte: INCA e Ministério da Saúde)

Internacionalmente, tem-se observado, em alguns países desenvolvidos, um aumento da incidência do câncer de mama acompanhado de uma redução da mortalidade por esta patologia, o que está associado à detecção precoce por meio da introdução da Mamografia para rastreamento e à oferta de tratamento adequado. Em outros países, como no caso do Brasil, o aumento da incidência tem sido acompanhado do aumento da mortalidade, o que

pode ser atribuído, principalmente, a um retardamento no diagnóstico e na instituição de terapêutica adequada.

Na região Norte, estima-se para 2006, 1.110 casos novos de câncer de mama. Neste contexto, o estado do Pará engloba 540 casos. (figura 2)

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos			
	Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Mama Feminina	540	15,33	350	45,54
Traquéia, Brônquio e Pulmão	140	3,99	90	11,48
Estômago	210	5,70	130	16,77
Colo do Útero	750	21,34	420	54,77
Cólon e Reto	130	3,83	80	10,46
Esôfago	20	0,46	10	0,96
Leucemias	90	2,59	50	6,04
Cavidade Oral	60	1,72	30	4,56
Pele Melanoma	10	0,19	10	0,34
Outras Localizações	770	21,85	310	40,03
<b>Subtotal</b>	<b>2.720</b>	<b>77,19</b>	<b>1.480</b>	<b>191,12</b>
Pele não Melanoma	950	27,11	670	86,52
<b>Todas as Neoplasias</b>	<b>3.670</b>	<b>104,17</b>	<b>2.150</b>	<b>277,13</b>

**Figura 2**-Estimativa para o ano de 2006 das taxas brutas de incidência por 100.000 e de número de casos novos por câncer, em mulheres, segundo localização primária, para o Estado do Pará e sua capital (Fonte: INCA e Ministério da Saúde)

Ao que tudo indica, o câncer de mama é resultado de fatores genéticos, do estilo de vida, dos hábitos reprodutivos e do meio-ambiente. Dentre alguns fatores de risco relacionados, pode-se citar nuliparidade, menarca precoce ( $\leq 12$  anos), menopausa tardia ( $\geq 55$  anos), sedentarismo, terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos, ingestão alcoólica excessiva, suscetibilidade genética comprovada (mutação de BRCA1-2), obesidade e dieta gordurosa.

Embora esses fatores tenham sido associados a um risco aumentado de desenvolver o câncer de mama, estudos epidemiológicos não fornecem evidências conclusivas que justifiquem a recomendação de estratégias específicas de prevenção. É recomendação, no entanto, que alguns fatores de risco, especialmente a obesidade e o tabagismo, sejam alvo de ações visando à promoção à saúde e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis, em geral.

Diante destas dimensões epidemiológicas, o câncer de mama gera repercussões no âmbito econômico, científico, psicológico e social. O câncer de mama é, de fato, um problema de saúde pública. Sendo assim, toda técnica nova que possa beneficiar as pacientes acometidas pela doença, melhorando a sua qualidade e tempo de vida, deverá atingir, de preferência, o maior número possível destas em todo o mundo.

Sabe-se que, no que concerne às técnicas cirúrgicas usadas para o tratamento do câncer de mama, hoje se busca a utilização de procedimentos cada vez mais conservadores, menos mutilantes e sem riscos de deixar doença residual. Nesse contexto, insere-se também o manejo da axila, visto que o câncer de mama tem na via linfática o principal meio de disseminação da doença.

A linfadenectomia axilar é o principal responsável pelas morbidades cirúrgicas no câncer de mama. Entretanto, gera muitas controvérsias no mundo científico, pois apesar de proporcionar melhor controle loco-regional da axila, só beneficia aquelas pacientes que possuem comprometimento axilar.

O Linfonodo sentinela (LS) surge, então, modificando a história natural do câncer de mama, sendo definido como o primeiro linfonodo a receber as células metastáticas provenientes do tumor primário. Diante deste novo paradigma, somente aquelas pacientes com comprometimento axilar comprovado seriam submetidas ao esvaziamento linfonodal, reduzindo a morbidade relacionada à linfadenectomia.

O grande volume de publicações sobre este tema reflete a sua importância no contexto da mastologia mundial. No entanto, há necessidade de conscientização da população para se ter maior utilidade. É necessário que a medicina, o poder público e a mídia trabalhem juntos no sentido de informar a população.

Este trabalho foi elaborado com o intuito de levantar o que está sendo feito no Estado do Pará em relação ao linfonodo sentinela. E, com isso reforçar ainda mais a sua importância no nosso meio.

## **1.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a eficácia da pesquisa do Linfonodo Sentinela no câncer de mama, para identificar aquelas pacientes que precisam de linfadenectomia e com isto poder reduzir a morbidade relacionada a este procedimento.

## **1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

Apontar o estadiamento axilar como importante fator prognóstico no câncer de mama.

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 - As descobertas científicas da Circulação Linfática**

A circulação linfática foi descrita pela primeira vez, em 1622, por Gasparo Aselli, professor de anatomia em Pávia, província sul de Milão. Posteriormente, o verdadeiro fluxo da circulação linfática até a circulação sangüínea seria descoberto por Jean Pecquet. A partir de então, o estudo de vasos linfáticos passou a ser alvo de grande interesse por outros anatomistas, mas somente no século XIX os conhecimentos da anatomia e da microscopia do sistema linfático tornaram-se mais próximos dos atuais (URBAN *et al*, 2003).

O sistema linfático é a via acessória através da qual os líquidos podem fluir dos espaços intersticiais até o sangue, além de remover proteínas e grandes partículas que não podem ser removidas apenas pela absorção dos capilares. Uma outra função muito importante do sistema linfático é a capacidade de alterar a permeabilidade de seus vasos para substâncias de vários tamanhos. Esta última função é essencial para a resistência imunológica, pois, dessa forma, as partículas estranhas são direcionadas dos vasos linfáticos até os linfonodos, onde ocorrerá a fagocitose desses elementos, dando início à resposta imunológica celular. Evento este essencial em oncologia (URBAN *et al*, 2003).

A rede de capilares linfáticos é muito extensa, variando em diversas partes do organismo. Órgãos como pele, mama, trato gastrintestinal e tecido respiratório apresentam rede linfática muito rica, enquanto que o sistema nervoso central e medula óssea são quase desprovidos de linfáticos (BARROS, 2003, p.123-125)

Os linfonodos, encontrados no trajeto dos vasos linfáticos, são estruturas encapsuladas de tecido linfóide, que atuam como um sistema de filtro e que apresentam função importante na resposta imunitária contra o câncer. Podem ser encontrados sempre no trajeto dos vasos linfáticos e, em maior quantidade, na axila, virilha, região cervical, tórax e mesentério. Seu tamanho normal é variável entre 1mm e 2cm, podendo ser até bem maior em função de comprometimento neoplásico (BARROS, 2003, p.123-125).

## 2.2 - A Circulação Linfática da Mama

Em relação ao sistema linfático da mama, Cruikshank e Mascagni, no final do século XVIII, descreveram as principais drenagens linfáticas deste órgão: o sistema torácico externo, que drena a aréola, o tegumento e os túbulos lactíferos, em direção á axila; e, o sistema torácico interno, que drena principalmente a porção posterior da mama, juntando-se ao plexo linfático procedente do fígado e diafragma e seguindo em cada lado da artéria e veia mamária interna (URBAN *et al*, 2003).

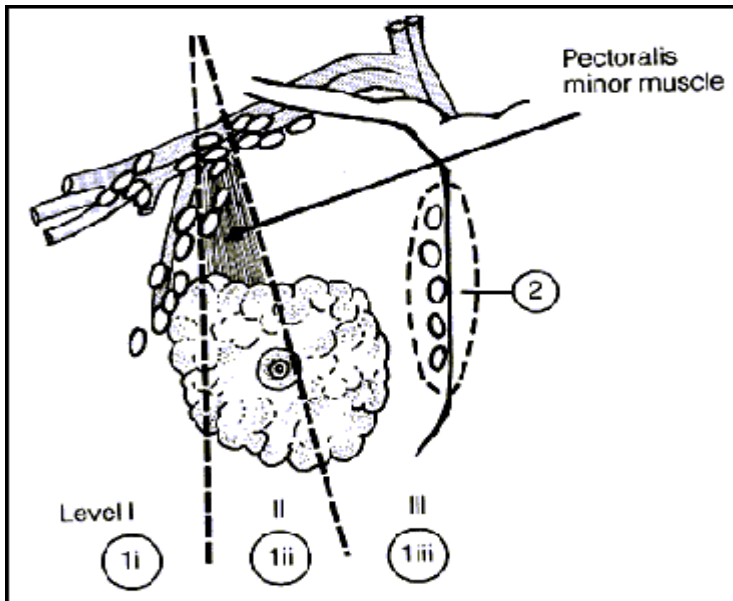
Em relação ao câncer de mama, foi comprovado que a drenagem linfática da mama convergia, principalmente, para um canal linfático que se direcionava para a axila, através do parênquima mamário e, não pela derme (HARRIS *et al*, p.301-311).

Henry François Le Dran considerou o câncer de mama uma doença sistêmica, quando descreveu a progressão do câncer para os linfonodos regionais através dos canais linfáticos. Reconheceu, ainda, o câncer de mama como uma doença localizada, em sua fase inicial, e que as maiores chances de cura estariam antes que a disseminação alcançasse os linfonodos regionais. (URBAN *et al*, 2003)

Rovière classificou anatomicamente os linfonodos em: mamários externos, escapulares, centrais, interpeitorais, veias axilares e subclaviculares. Entretanto, na prática, o que se utiliza em cirurgia oncológica mamária é a classificação de Berg (1955), que se popularizou pela sua simplicidade e comprovado valor prognóstico no câncer de mama (HARRIS *et al*, p.301-311).

Essa classificação estabelece três níveis axilares:

- Nível I: Contém em média 12 a 15 linfonodos dispostos lateralmente à borda do músculo peitoral menor, que podem ser agrupados em laterais, subescapulares e anteriores.
- Nível II: De 4 a 6 linfonodos situados posteriormente ao músculo peitoral menor e que corresponde aos linfonodos centrais da axila.
- Nível III: De 3 a 5 linfonodos localizados medialmente ao músculo peitoral menor, entre este e o ápice da axila e, que são denominados subclávios.



**Figura 3 - Desenho esquemático dos níveis axilares**

Aproximadamente 20% das mulheres apresentam linfonodos intra-mamários, que podem estar dispostos em qualquer quadrante, mas não estão envolvidos às vias usuais de drenagem linfática da mama. (BARROS *et al*, p. 123-125).

Veronesi e col. chamaram a atenção para um princípio de progressão escalonada da colonização dos linfonodos axilares nas neoplasias mamárias (do nível I para o nível II e nível III) e opcionais para a cadeia mamária interna (PINHEIRO *et al*, 2003).

O conhecimento acumulado sobre o sistema linfático serviu como base fundamental para a compreensão e o desenvolvimento do moderno conceito do linfonodo sentinela (URBAN *et al*, 2003).

### **2.3 - O valor da linfadenectomia axilar no câncer de mama**

Com o intuito de encontrar técnicas que possibilitassem a cura do câncer de mama, William Halsted, em 1894, propôs uma técnica que iria revolucionar a mastologia. Com a mastectomia radical dava-se início à Era moderna da mastologia. Este procedimento consistia na retirada de toda a mama acometida pelo câncer, esvaziamento total dos linfonodos axilares e, ainda, dos músculos peitoral maior e menor. Em 1948, Patey publicou uma nova técnica denominada de mastectomia radical modificada, que conservava o grande peitoral

demonstrando sobrevivência idêntica à cirurgia radical, mas com resultado estético melhor, pela ausência da deformidade axilar. (PRADO, 2004, p.245-248).

Em 1990, nos Estados Unidos, uma reunião de consenso consagrou a cirurgia conservadora como tratamento das formas iniciais do câncer de mama, recomendando que se realize a retirada do tumor primário com margens livres, dos linfonodos axilares e radioterapia na mama restante (PRADO, 2004, p.245-248)

O princípio da ressecção em bloco do tumor primário e da sua drenagem linfática, completa ou parcial, continua sendo parte integrante na terapêutica da maioria das neoplasias sólidas malignas. No entanto, a realização da linfadenectomia axilar (LA) no câncer de mama é muito controversa. (URBAN *et al*, 2003)

Até a década de 1980, a importância da linfadenectomia axilar sistemática como parte integrante do tratamento cirúrgico era inquestionável. O estudo NSABP-B04 é o primeiro a questionar o valor terapêutico da LA, sendo colocado exclusivamente como fator prognóstico da progressão pós-cirúrgica da doença. (BEVILACQUA, 2005)

O esvaziamento axilar passou a ser questionado para todos os tumores invasivos, porque em tumores pequenos há baixa incidência de comprometimento axilar, conforme descrito por Craig & Silverstein (1997): T1a (até 0,5cm) = comprometimento em 4% dos casos; T1b (entre 0,5-1cm) = 17% dos casos; e T1c (entre 1-2cm) = 25% dos casos. (CHAGAS, 1999, p. 17-19)

O risco de metástase axilar em pacientes com carcinoma ductal in situ (CDIS), utilizando as técnicas anatomopatológicas convencionais, é de menos de 1%. Apesar disso, segundo o protocolo do NSABP B-17, uma pequena fração destas pacientes (1.5%) irão morrer de doença metastática. A pesquisa do LS em pacientes com CDIS e, conseqüente biópsia, identifica metástases ocultas em 6% das pacientes. Isto demonstra que as pacientes que irão desenvolver doença metastática podem ser beneficiadas com a técnica, pois a mesma contribuiria para o achado de micrometástases no LS, identificando o alto risco de disseminação da doença. (DUNITZ,2004, p. 176-319)

O estudo conduzido no Instituto Nacional para o Estudo e Tratamento dos Tumores de Milão com o objetivo de fornecer informações mais precisas sobre o número e o nível das metástases para os linfonodos concluiu que a técnica cirúrgica do esvaziamento axilar é independente do tipo de cirurgia adotada na mama. Este estudo também concluiu que, em relação à difusão da doença na axila, ocorre de modo regular e progressivo desde o primeiro até o terceiro nível, com relação entre o número de linfonodos metastáticos e a probabilidade de acometimento de mais níveis. (HARRIS *et al*, 301-311)

Na tentativa de selecionar os pacientes para a LA, vários estudos, todos retrospectivos, tentaram identificar os fatores preditivos de metástase axilar como tamanho, idade, invasão vículo-linfática, tipo histológico, localização, palpabilidade, grau nuclear, grau histológico, grau tumoral, multifocalidade, receptor de estrógeno, status linfonodal clínico, status menopausal, microcalcificação. Dentre as variáveis mais frequentes e independentemente associadas à metástase axilar pode-se citar: tamanho do tumor, idade, invasão vascular linfática e subtipo histológico do tumor. (BEVILACQUA, 2005)

A dissecação axilar linfonodal permanece, até os dias de hoje, como um procedimento padrão no tratamento do câncer de mama. Essa é fundamentada em 3 pilares: determinação do prognóstico da doença, controle local e possibilidade de um benefício na sobrevida da paciente. Entre estes, o status linfonodal aparece como o mais importante fator prognóstico em câncer de mama. Compreende, ainda, indispensável guia na escolha da terapia sistêmica adjuvante. Porém a relação entre controle regional e sobrevida permanece um ponto controverso. Mas, a grande maioria dos estudiosos, concorda que, se o linfonodo não estiver comprometido, a sua retirada não trará qualquer benefício à paciente. (DUNITZ, 2004, p. 176-319)

A linfadenectomia axilar é responsável por importante morbidade como: linfedema do membro superior ipsilateral, neuropatias, atrofia musculares, seroma, infecção, alterações na sensibilidade local, internamentos prolongados, dor crônica e dificuldades na mobilização do membro acometido.

Segundo Casley *et al*, um terço das pacientes tratadas por um tumor de mama desenvolve o linfedema. Essa principal complicação da linfadenectomia axilar representa incômodo para as pacientes em suas atividades diárias e reduz a auto-estima pela distorção da imagem corporal, interferindo no relacionamento pessoal. Conduz, ainda, a um desconforto no convívio social, pois a sua aparência torna evidente e pública a doença. Desse modo, desencadeia reações emocionais graves, fantasias de recorrência da doença, medo de que este transtorno seja permanente (ARAÚJO *et al*, 2004, p.61-66).

A conseqüência mais grave, ainda que rara, do linfedema é o surgimento do linfoangiossarcoma, conhecido como síndrome de Stewart-Treves (URBAN *et al*, 2004, p. 107-111).

Atualmente, o câncer de mama é diagnosticado em fases cada vez mais precoces, o que leva ao cirurgião a optar por abordar a axila de forma menos radical, mas sem correr o risco de deixar doença residual. Muitos estudiosos estão convencidos de que em casos selecionados e com axila clinicamente negativa, esta pode não ser agredida cirurgicamente.

## **2.4 - Linfonodo Sentinela X Câncer de mama**

A Organização Mundial de Saúde estima que, por ano, ocorram mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo, o que torna o câncer mais comum entre as mulheres. No Brasil, não tem sido diferente. Informações processadas pelos Registros de Câncer de Base Populacional, disponíveis para 16 cidades brasileiras, mostram que na década de 90, este foi o câncer mais freqüente no Brasil. As maiores taxas de incidência foram observadas em São Paulo, no Distrito Federal e em Porto Alegre (Fonte: Ministério da Saúde).

A partir da década de 30 intensificou-se o estudo sobre o sistema linfático, em que se identificaram alguns linfonodos focais, como os primeiros e mais frequentemente acometidos por metástases. Esses linfonodos passaram, então, a ser conhecidos como sentinelas.

Giuliano *et al*, em 1994, confirmaram através de estudos histopatológicos e imuno-histoquímicos a hipótese de que o câncer de mama envia metástases para um primeiro linfonodo, o linfonodo sentinela (LS).

O linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo a receber a drenagem do tumor primário, e por essa razão, será o primeiro sítio a receber metástases se ocorrer disseminação linfática, este conceito foi inicialmente sugerido por Cabanas em 1977, que utilizou no carcinoma do pênis principalmente. Morton também utilizaria este conceito em estudos com melanoma (PAZ *et al*, 2001, p.309-315).

Gould *et al*, no *Washington Hospital Center*, aplicaram pela primeira vez em cirurgia oncológica a biópsia do linfonodo sentinela como método diagnóstico de auxílio para a decisão sobre o esvaziamento linfático radical (URBAN *et al*, 2003).

Aproximadamente 70% das pacientes portadoras de carcinoma mamário são submetidas à cirurgia axilar desnecessariamente por não apresentarem metastização (PAZ *et al*, 2001, p.303-308). Na cirurgia oncológica, o linfonodo sentinela surge como um método inovador e importante para o estadiamento axilar, assim como para a redução da morbidade da doença, identificando assim, os pacientes que realmente necessitem de linfadenectomia axilar.

A introdução, na prática, do linfonodo sentinela depende da presença de uma equipe multidisciplinar, envolvendo cirurgiões, médicos especialistas em Medicina Nuclear (na técnica radioguiada) e patologistas. A participação de um patologista experiente é de extrema importância, pois o material analisado é feito em dois momentos: no intra-operatório (congelamento) e no laboratório (incluindo múltiplos cortes e realização de imunoistoquímica) (DUNITZ,2004, p. 176-319)

O comprometimento do linfonodo sentinela no câncer de mama pode predizer, em 95% dos casos, o status da cadeia linfonodal, caracterizando um alto valor preditivo negativo, o que possibilitaria a indicação seletiva de esvaziamento axilar. Assim, o linfonodo sentinela negativo corresponderia à ausência de metástases axilares, dispensando a linfadenectomia da axila. Ao contrário, sua positividade indicaria formalmente o esvaziamento axilar, pela possibilidade de haver outros linfonodos comprometidos (ARAÚJO *et al*, 2004, p.61-66).

De fato, quanto mais avançada for a doença, mais linfonodos estarão acometidos e mais níveis estarão afetados demonstrando a disseminação da doença de modo progressivo e ordenado na axila (HARRIS *et al*, 301-311).

O estudo do linfonodo sentinela, principalmente na cadeia linfonodal axilar, é o fator mais seguro, não somente em relação ao prognóstico, como também em relação às recidivas e sobrevida geral dos pacientes.

No estudo de Fisher NSABP B04 (Fisher *et al.*) e do Grupo Cooperativo Dinamarquês (Axelsson *et al.*), foi demonstrado que o risco de ocorrer recidiva em axila está inversamente relacionado ao número de linfonodos axilares que foram retirados.

Osborne, em estudos recentes, demonstrou que o número de linfonodos acometidos influenciaria diretamente no prognóstico da doença, notando-se que, quando até dois linfonodos estão comprometidos, tem excelente prognóstico, entre dois e quatro, bom prognóstico e mais de quatro, prognóstico mais reservado. Assim como o envolvimento de linfonodos do ápice axilar e da cadeia mamária interna significaria um pior prognóstico.

Weider, em 1994, afirmou que cerca de 20% a 40% dos pacientes com câncer de mama com linfonodos negativos, recidivarão e eles têm maiores chances de ir a óbito pela doença, necessitando, assim, de terapia agressiva. Os 60% a 80% restantes, demonstram uma

cura cirúrgica aparente, não necessitando de terapia adjuvante (EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S.; 2000, p.75-87).

É importante salientar, que o prognóstico do câncer de mama, não depende apenas do envolvimento de linfonodos axilares, mas também do quão agressivo é esse tumor e de características biológicas intrínsecas associadas a ele.

A biópsia do LS é indicada, principalmente, para aquelas pacientes com tumores T1-2 e axila clinicamente negativa. O sucesso e a acurácia deste procedimento estão relacionados: ao método utilizado para a biópsia, ao tamanho da excisão e ao tamanho e localização do tumor. O critério de exclusão da maioria dos protocolos inclui: suspeita de adenopatia axilar palpável, tumores maiores que 5 cm ou localmente avançados, uso de quimioterapia no pré-operatório, grande cavidade da biópsia, cirurgia axilar prévia, gravidez ou lactação, carcinoma multicêntrico.

A multicentricidade do tumor, no contexto atual, não corresponde a uma contra-indicação absoluta à pesquisa do LS. Acreditava-se que nesses casos, o tumor drenaria para linfonodos diferentes, o que aumentaria a chance de falso-negativos. Mas evidências cada vez maiores, sustentadas pelos estudos de Borgstein e Montgomery, confirmam o conceito de que a maioria dos tumores drena para o mesmo linfonodo sentinela. Sendo assim, a pesquisa do LS pode ser realizada com tranqüilidade em doenças focais e multifocais. (DUNITZ, 2004, p. 176-319)

Certamente, as técnicas utilizadas na detecção do linfonodo sentinela podem não ser aplicáveis na maioria dos centros brasileiros. No entanto, os benefícios às pacientes são incontestáveis, sendo necessário que as dificuldades sejam superadas e que os avanços possam ser acessíveis a todos. As recomendações do College of American Pathologists Consensus Statement 1999 em relação ao LS são interessantes e facilmente aplicáveis:

- 1- O linfonodo deve ser seccionado em 2mm e completamente submetido ao exame histopatológico.
- 2- Uma única secção microscópica de cada loco do linfonodo é suficiente para análise.
- 3- O emprego da citoqueratina quando a histologia é negativa não está indicado.

4- No exame intra-operatório, as técnicas citológicas são preferíveis à de congelação. (URBAN *et al*, 2004, p. 107-111)

## 2.5 - O linfonodo sentinela e a classificação TNM

A classificação TNM para tumores malignos é utilizada com a finalidade de:

- Ajudar o médico no planejamento do tratamento.
- Dar alguma indicação do prognóstico.
- Ajudar na avaliação dos resultados de tratamento
- Facilitar a troca de informações entre os centros de tratamento.
- Contribuir para a pesquisa contínua sobre o câncer humano.

O Sistema TNM para descrever a extensão anatômica da doença tem por base a avaliação de três componentes:

**T** - a extensão do tumor primário

**N** - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais

**M** - a ausência ou presença de metástase à distância

A adição de números a estes três componentes indica a extensão da doença maligna.

Na sexta edição desta classificação (2004), houve a inclusão da pesquisa do linfonodo sentinela no câncer de mama, onde as designações que se seguem são aplicáveis quando se faz a avaliação do mesmo:

pNX (sn) O linfonodo sentinela não pode ser avaliado

pN0 (sn) Ausência de metástase em linfonodo sentinela

pN1 (sn) Metástase em linfonodo sentinela

Na figura abaixo, observa-se a classificação TNM para o câncer de mama, mostrando a inclusão da biópsia do linfonodo sentinela, para o estadiamento da doença. (TNM: Classificação de Tumores Malignos - 6. ed. – 2004)

<b>Mama</b>			
Tis	<i>Carcinoma in situ</i>		
T1	≤ 2 cm		
T1mic	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 cm até 0,5 cm		
T1b	> 0,5 cm até 1 cm		
T1c	> 1 cm até 2 cm		
T2	> 2 cm até 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Parede torácica/pele		
T4a	Parede torácica		
T4b	Edema/ulceração cutânea, nódulos cutâneos satélites		
T4c	Ambos T4a e T4b		
T4d	Carcinoma inflamatório		
N1	Linfonodos axilares móveis	pN1mi  pN1a pN1b  pN1c	Micrometástase, > 0,2 mm ≤ 2mm 1-3 linfonodos axilares Linfonodos mamários Internos com metástase Microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente 1-3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente

<b>Mama (continuação)</b>			
N2a	Linfonodos axilares fixos	pN2a	4-9 linfonodos axilares
N2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes	pN2b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares
N3a	Linfonodos infra-claviculares	pN3a	≥ 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares
N3b	Linfonodos mamários internos e axilares	pN3b	Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodo(s) axilar(es) ou > 3 linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biopsia de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente
N3c	Linfonodos supra-claviculares	pN3c	Linfonodos supra-claviculares

Figura 4 - classificação TNM para o câncer de mama - Edição 2004

## 2.6 - Técnicas utilizadas na identificação do Linfonodo Sentinela

A pesquisa do LS se tornou, rapidamente, um método padrão no tratamento do câncer de mama, apesar de até o momento não se ter uma técnica padrão-ouro na identificação do mesmo. As principais técnicas utilizadas para o mapeamento do LS são: corante azul, radioisótopo e a associação dos dois métodos.

### 2.6.1 - O Corante Azul

Giuliano é o principal precursor para a identificação e biópsia do linfonodo sentinela no câncer de mama, sendo o autor com maior experiência neste método. O primeiro corante utilizado foi o *isosulfan blue*. Após vários estudos para o refinamento da técnica, Morton *et al*, descreveu que o azul patente produzia melhor visualização dos vasos linfáticos, sendo hoje, o mais utilizado do Brasil. Os efeitos colaterais com o uso do corante apontaram raros efeitos colaterais, além da ausência de efeitos carcinogênicos e teratogênicos relatados (BARROS, 2000, p.53-54).

Nesta técnica, injeta-se o corante azul no peri-operatório, cinco minutos antes da incisão cirúrgica axilar, seguida de localização e dissecação de um vaso linfático corado até a visualização do primeiro linfonodo da drenagem (BEVILACQUA *et al*, 2004, p. 32-41).

Podem-se destacar duas importantes conclusões desta técnica: o linfonodo sentinela identificado pelo corante vital apresenta acurácia e índices de falsos negativos semelhantes às demais técnicas. E, a capacidade de identificação do linfonodo sentinela é variável, principalmente quando se compara com os resultados das outras técnicas de Gama-Probe, onde os resultados são mais homogêneos (URBAN *et al*, 2003).

A facilidade de acesso e o seu baixo custo estimularam a difusão inicial desta técnica. No entanto, algumas dificuldades encontradas no uso isolado do corante vital, fizeram com que o emprego desta técnica esteja diminuindo progressivamente, sendo substituída por técnicas como o radiocolóide e o Gama-Probe (URBAN *et al*, 2003). Dentre as dificuldades para a utilização desta técnica, pode-se citar:

- 1) O tempo é fator crucial nesta técnica, pois caso exista um tempo muito longo entre a injeção e a dissecação, o corante poderá marcar vários linfonodos, ou mesmo, passar por todos eles, sendo impossível identificar qual deles recebe primariamente a drenagem da mama;
- 2) O método não avalia linfonodos das cadeias mamária interna, supraclavicular e subclavicular;
- 3) A área de dissecação é maior, pois se disseca o vaso linfático para procurar o linfonodo em meio ao tecido gorduroso axilar;
- 4) Há uma pequena probabilidade (<1%) de reação alérgica do tipo anafilático ao corante. (BEVILACQUA *et al*, 2004, p. 32-41).
- 5) Taxa de sucesso, inicialmente, baixa;
- 6) Longa curva de aprendizado em relação ao radiofármaco (DUNITZ, 2004, p. 176-319).

Por meio da análise multivariada, foi observado que os maiores índices de sucesso com o uso do corante azul foram em pacientes com mamas de pequeno e médio volume, com baixos índices de gordura corporal e nos casos em que o tumor não havia sido removido previamente (URBAN *et al*, 2003).

### **2.6.2 - Técnica radioguiada com o Gama-probe**

A técnica do radioisótopo consiste em injetar, pelo menos duas horas antes da cirurgia, uma partícula marcada com  $^{99m}\text{Tc}$  (colóide sulfúrico, dextran, fitato ou albumina) e encontrar o linfonodo sentinela através da linfocintilografia associada a uma sonda de localização (do inglês *probe*), utilizada durante a dissecação. Esta técnica permite estudar as drenagens anômalas como a cadeia linfonodal dos vasos mamários internos (cadeia mamária interna) e outras drenagens não usuais, como fossa supraclavicular. (BEVILACQUA *et al*, 2004, p. 32-41).

Para a Linfocintilografia, a partícula ideal do radiofármaco deve ter diâmetro suficiente para facilitar a sua passagem pela circulação linfática e permanecer apenas no linfonodo sentinela durante algumas horas.

A linfocintilografia é utilizada para mapear a drenagem linfática da mama. Para ser mais preciso, identificam-se 5 razões para se realizar a linfocintilografia mamária:

- 1- Indicar a drenagem básica;
- 2 - Determinar o número de LS;
- 3 - Diferenciar os primeiros linfonodos dos subseqüentes;
- 4 - Localizar linfonodos fora da drenagem usual;
- 5 - Marcar a localização do LS na pele. (Ell, P.J; GAMPHIR, SS, 2001, p 229-252)

Os radiofármacos utilizados para linfocintilografia no Brasil são: o  $^{99m}\text{Tc}$ -Dextran e o  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato injetados na área peritumoral ou ao redor do local da biópsia prévia da mama (URBAN *et al*, 2001, p.301-311).

O exame pré-operatório na gama-câmara é relevante por aumentar a confiabilidade na determinação do linfonodo sentinela e nos linfonodos secundários que possam também estar marcados com material radioativo. Este exame propicia, ainda, o planejamento pré-operatório da incisão axilar, de acordo com a prévia localização do linfonodo sentinela (URBAN *et al*, 2003).

Apesar das vantagens observadas com esta técnica, a mesma possui alguns fatores negativos. Podemos citar o acometimento excessivo por metástase no LS que dificulta a entrada do radiocolóide no linfonodo, impedindo assim, a identificação do mesmo; observamos ainda, que a migração do radioisótopo pode não ocorrer devido às características da partícula marcada (geralmente maior e mais pesada do que o corante azul) (BEVILACQUA *et al*, 2004, p. 32-41).

Brenot-Rossi *et al*, em 2003, realizou um estudo retrospectivo com o objetivo de definir os fatores associados à não-visualização do nódulo sentinela axilar durante a linfocintilografia pré-operatória. Neste estudo foram analisadas 332 mulheres, com diagnóstico de tumor de mama invasivo, nos estágios T0, T1 ou T2 < 3 cm, e N0. Em todos os pacientes se procedeu a biópsia subcutânea do nódulo linfonodal. Concluiu-se que o insucesso do mapeamento linfático está relacionado ao alto número de linfonodos axilares positivos e a presença de invasão linfática ou vascular no tumor mamário. Assim, as pacientes, em que se observa dificuldade no mapeamento axilar, possuem um risco aumentado de apresentar axila comprometida (Brenot-Rossi *et al*, 2003).

### **2.6.3 - Combinação do Gama-Probe com o Corante Azul**

A combinação dos dois métodos, inicialmente descrita por Albertini *et al*, permitiu com que uma técnica complementasse a outra, suprimindo as deficiências de cada uma. A associação do corante vital com a técnica radioguiada com Gama\_probe tem sido implementada, com bons resultados, na determinação mais precisa do linfonodo sentinela no câncer de mama (URBAN *et al*, 2003).

A grande vantagem, na combinação das duas técnicas, está na pequena curva de aprendizado. Foi demonstrado que para se ter uma taxa de sucesso de 95%, precisa-se de somente 53 casos. Resultados recentes demonstraram que em todos os centros do Reino Unido, envolvidos no estudo ALMANAC, tiveram uma taxa de sucesso superior a 90% e de falso-negativos inferior a 5%. (DUNITZ,2004, p. 176-319)

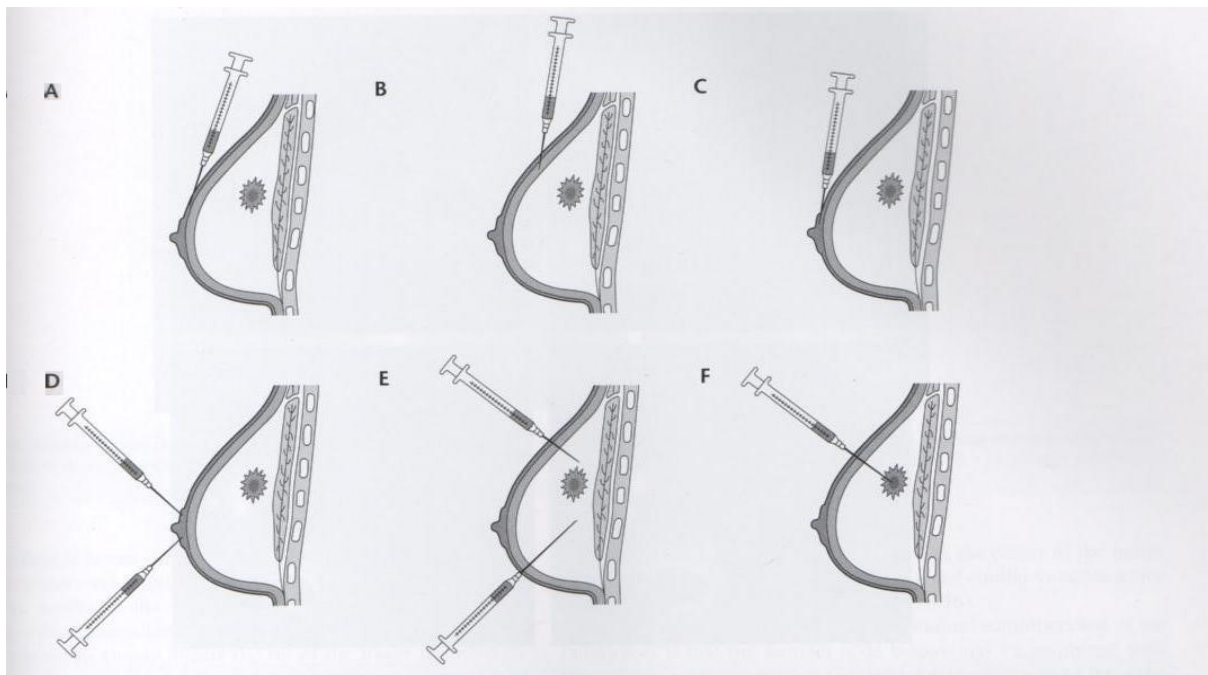
O procedimento para biópsia do LS possui curvas distintas de aprendizado, medidas por dois índices: o sucesso na localização do LS e baixo índice de falso-negativos. Os mais diversos estudos apontam as curvas de aprendizado dos cirurgiões, mas também a evolução e refinamento das técnicas para a identificação do LS. De tal forma que, se o LS é identificado sob protocolos bem definidos, com metodologias fundamentadas, a acurácia dos resultados pode ser independente da experiência do cirurgião. Isto foi demonstrado por McMasters *et al*, em um estudo multi-institucional, em que foi apontada taxas de sucesso e de falso-negativo idênticas, independente do volume de procedimentos realizados pelos mais diferentes cirurgiões. (DUNITZ,2004, p. 176-319)

## **2.7 – Relevância Clínica dos Linfonodos Sentinelas Extra Axilares**

A existência de duas vias de drenagem linfática da mama (axilar e sítios extra-axilares) é conhecida há séculos. Apesar disto, a abordagem dos linfonodos em sítios anômalos ainda é controversa, principalmente quando os mesmos estão acometidos com células neoplásicas.

A localização destes linfonodos extra-axilares guarda relação com o local de injeção e tipo de técnica utilizadas. Os locais de punção podem ser didaticamente divididos em dois grupos: subdérmicos ou superficiais (referentes aos sítios subareolares, intradérmico e

subcutâneo), e intraparenquimatosos ou profundos (englobando sítios intratumorais, peritumorais e na cavidade da biópsia (Figura 5). Há algumas pequenas diferenças em relação aos resultados, dentro os quais observa-se que os locais de punção intraparenquimatosos parecem possuir uma taxa de identificação do LS um pouco menor. No entanto, evidenciam locais menos freqüentes de drenagem como mamária interna, supra ou subclavicular e linfonodos intramamários (BEVILACQUA *et al*, 2004, p. 32-41).



**Figura 5: Locais de Injeção: A=Intradérmico; B=Subcutâneo; C=Subareolar; D=Periareolar; E=Peritumoral; F=Intratumoral**

A identificação do linfonodo na cadeia mamária interna fica prejudicada com o uso do probe, quando o linfonodo encontra-se atrás da costela ou mesmo quando os espaços intercostais estão muito próximos um do outro. A experiência crescente dos cirurgiões e melhoria na técnica da medicina nuclear (doses maiores e concentração do radiofármaco) tem resultado em maiores índices de identificação destes linfonodos. A morbidade proveniente da retirada destes linfonodos está relacionada à lesão, ocasional, da artéria mamária interna e na pleura. (Ell, P.J; GAMPHIR, SS. p 229-252)

A presença de metástases nestes sítios tem importância prognóstica significativa e, conseqüente, implicação terapêutica. A taxa de sobrevida nas pacientes com comprometimento em cadeia mamária interna isolada é semelhante daquelas com acometimento linfonodal axilar. Entretanto, as taxas de sobrevida são menores em pacientes com metástase tanto para axila quanto para outros sítios (Ell, P.J; GAMPHIR, SS. p 229-252).

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de Estudo**

Este estudo é do tipo transversal e de revisão baseado na coleta de dados de pacientes com o diagnóstico confirmado de câncer de mama no período de agosto de 2001 a setembro de 2005.

#### **3.2 Local**

Os dados foram obtidos na Clínica Maymone por intermédio da Dra Andréa Gama, médica nuclear responsável pelo serviço da referida Clínica.

Esta pesquisa é atribuída ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, instituição a qual os autores desse trabalho possuem vínculo estudantil.

#### **3.3 Coleta de dados**

No período de agosto de 2001 a setembro de 2005 foi realizada a análise de 111 prontuários de linfocintilografia mamária realizadas na Clínica Maymone, sendo analisados dados da doença das pacientes, bem como resultados imagenológicos, estudo anatomopatológico e estudo intra-operatório.

De acordo com uma lista de critérios de inclusão e de exclusão pré-estabelecidas, realizou-se uma triagem dos referidos prontuários. Somente 86 respeitaram os critérios e entraram no estudo. O restante (25) foi excluído.

#### **3.4 Critérios de Inclusão**

- Pacientes do sexo feminino
- Diagnóstico cito-histopatológico de Câncer de mama
- Tamanho do tumor:  $\leq 3.0\text{cm}$
- Axila clinicamente negativa
- Ausência de cirurgia prévia na mama
- Tumoração palpável e do tipo microcalcificação

### 3.5 Critérios de Exclusão

- Presença de doença sistêmica
- Pacientes grávidas ou em aleitamento
- Pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante
- Pacientes submetidas à radioterapia prévia

### 3.6 Estudo Imagenológico

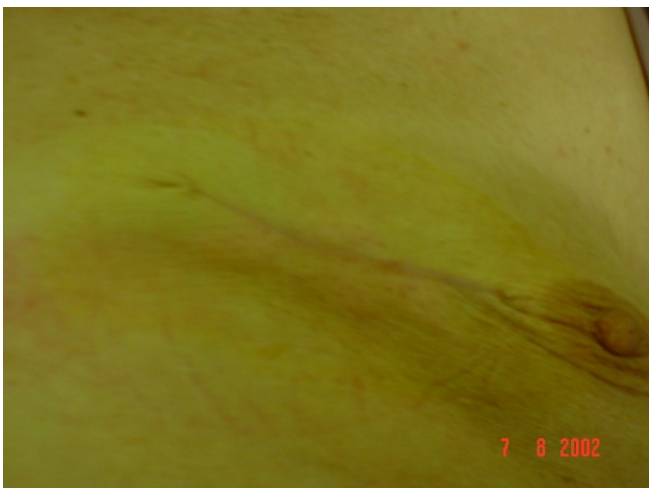
#### 3.6.1 Descrição detalhada da linfocintilografia mamária

O radiofármaco utilizado foi o  $^{99m}\text{Tc}$ -Fitato (figura 6). A dose radioativa foi ajustada de acordo com o tempo programado entre a linfocintilografia e a cirurgia, aproximadamente 16 horas antes da cirurgia, geralmente, no período da tarde. As doses utilizadas variaram entre 0,8 e 1,0 mCi. O material preparado foi diluído em 0,8ml de solução salina.



**Figura 6: Radiocolóide e agulha de insulina utilizados na linfocintilografia mamária**

A administração do radiofármaco foi feita através de injeção intradérmica (com agulha de insulina) em quatro pontos cardeais sobre a cicatriz cirúrgica ou ao redor da aréola ou ainda na pele acima do tumor palpável, com a paciente em posição supina.



**Figura 7: Cicatriz cirúrgica, em volta da qual será injetado o radiofármaco.**



**Figura 8: Local da injeção em 4 pontos ao redor da cicatriz cirúrgica.**

Imediatamente após a injeção foi iniciada uma massagem efetiva sobre a área, por aproximadamente 1 minuto, com a intenção de acelerar a migração e o transporte linfático das partículas de radiocolóide.

Foram obtidas imagens planares estáticas anteriores e laterais, com as pacientes em ortostase e em posição supina depois de 20, 40 e 60 minutos, em geral, podendo haver variações em alguns casos. As imagens foram observadas em Gama-Câmara HD3 Diacam, Siemens.



**Figura 9: Gama-Câmara HD3 Dacam, Siemens**



**Figura 10: Paciente posicionada em frente à Gama-Câmara**



**Figura 11: Paciente posicionada lateralmente à Gama-Câmara**

Os exames foram acompanhados minuciosamente por um médico nuclear, para a identificação imediata e correta da primeira captação focal distinta da imagem da atividade injetada.

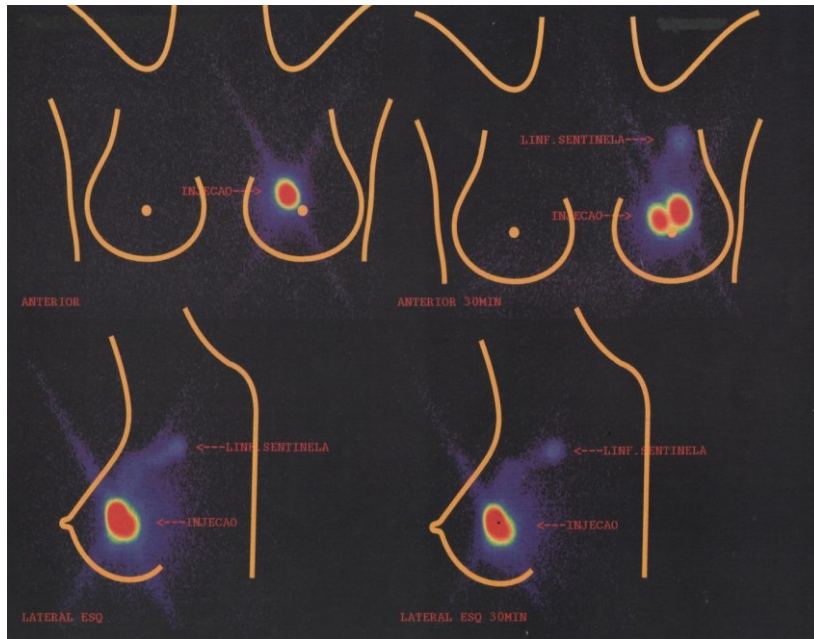
Após o exame, faz-se uma marcação na pele do paciente, no local correspondente ao linfonodo sentinela de acordo com as imagens obtidas.



**Figura 12: Paciente de perfil, com a marcação correspondente ao LS.**



**Figura 13: Paciente de frente, com a marcação correspondente ao LS.**



**Figura 14:** Imagem de uma linfocintilografia, mostrando o LS indicado pela seta.

### 3.7 Estudo Intra-operatório

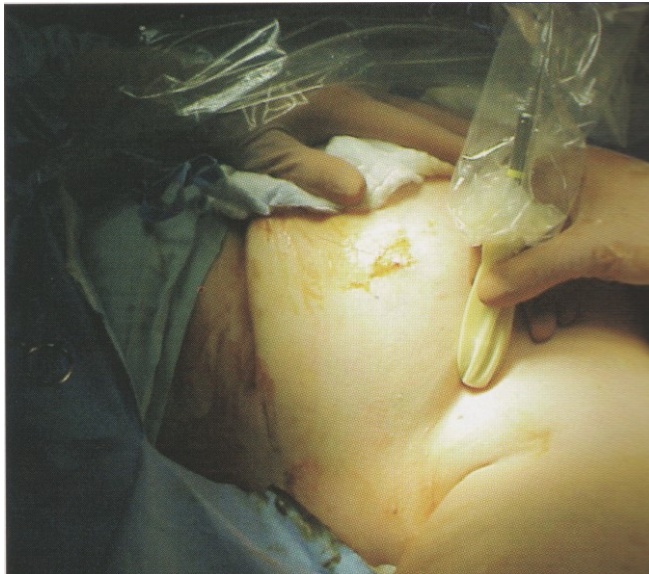
No dia seguinte à linfocintilografia, as pacientes foram submetidas ao procedimento cirúrgico, em presença de uma equipe multidisciplinar composta de um cirurgião oncológico, médico patologista e médico nuclear.

O procedimento cirúrgico foi feito com o auxílio de um Gama-probe, sonda portátil detectora de radioatividade, da marca Neo-probe® da Johnson & Johnson. Este equipamento demonstra no seu visor o número de contagens radioativas provenientes do local a ser avaliado.



**Figura 15: Gama Probe - sonda e console.**

Durante o ato operatório, esta sonda busca localizar o Linfonodo Sentinela dentro da paciente (Contagens “in vivo”), fora da paciente (contagens “ex vivo”) e a radiação de fundo, que é dita Background (Bg).



**Figura 16: Gama probe localizando o local da incisão.**



**Figura 17: Incisão para iniciar a abordagem cirúrgica para retirada do LS**



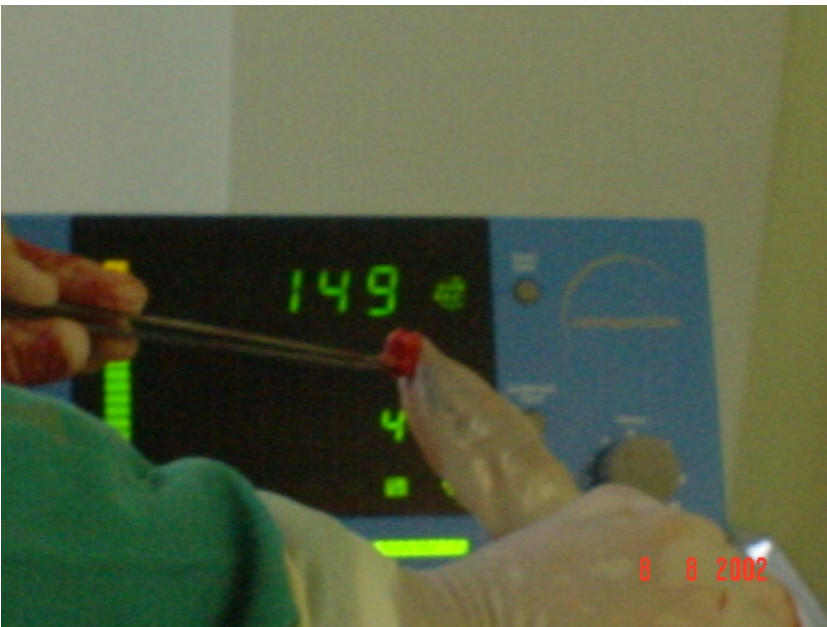
**Figura 18: Abordagem cirúrgica para retirada do LS**

A área de maior radioatividade, onde foi feita a incisão, será avaliada com probe recoberto com uma capa estéril. Posteriormente foi introduzido no campo cirúrgico para rastrear e encontrar o local do linfonodo sentinela, que corresponde às Contagens “in vivo”, sendo que as mesmas, para serem significativas, deverão registrar pelo menos 10 vezes o valor do Bg.



**Figura 19: Gama probe no interior da axila, localizando o LS (contagem in vivo).**

Após a retirada do linfonodo, procedeu-se com a contagem “ex vivo” por 10 segundos. Ao final do procedimento, foi medido o campo cirúrgico que não deveria apresentar contagens superiores a 10 vezes o Bg.



**Figura 20: Contagem “ex vivo” do LS.**

### **3.8 Estudo anatomopatológico**

A peça cirúrgica foi levada para estudo anatomopatológico, onde foi submetida a congelamento e imprint para pesquisa de metástases. Se houver metástase linfonodal, procede-se com a retirada completa dos linfonodos axilares. Caso contrário, se não houver metástase, não há necessidade de continuar a abordagem axilar.

Em casos onde o linfonodo sentinela não foi encontrado, optou-se por um esvaziamento axilar conservador, onde se retirou somente o nível I, da classificação de Berg.

### **3.9 Aspectos éticos**

A identidade das pacientes dos prontuários analisados foi preservada. Somente tendo acesso a esses dados os pesquisadores, o orientador e a co-orientadora deste trabalho.

### **3.10 Método estatístico**

De posse de todos os dados relevantes para este estudo, foi feito um banco de dados e entregue para um estatístico da Universidade federal do Pará, Eder Martins da Rocha, para a análise estatística deste trabalho, a fim de comprovar a significância dos dados.

Para a aplicação dos testes foi utilizado o Software1 BioEstat versão 4.0 e para a formatação das tabelas, gráficos e texto, foram utilizado o Software Excel e Word versão 2000.

O teste  $\chi^2$  (Qui-Quadrado)<sup>2</sup> foi aplicado para comparar se o conjunto de freqüências observadas seriam iguais ou não às esperadas. Foi realizada uma análise teórica, testaram-se as diferenças entre as freqüências observadas das esperadas, a fim de detectar se elas são estatisticamente discrepantes ou não e assim poder afirmar se as diferenças são estatisticamente significativas. Quando o P-Value calculado apresentou valor inferior ou igual a 0,05, admitimos as diferenças como sendo significativas, o contrário, (superior a 0,05) não foram significativas.

Em todos os testes foi fixado em 5% ( $p \leq 0,05$ ) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinado por um (\*) o que foi significativo.

#### 4. RESULTADOS

Os 86 casos estudados apresentaram-se dentro dos critérios de seleção, tendo sido submetidos a tratamento cirúrgico do câncer de mama com o estudo do linfonodo sentinela. Os resultados foram, então, enumerados da seguinte forma:

- a) Idade das pacientes: Variou entre 27 e 80 anos, sendo a média de 55,41 e desvio padrão de +/- 12,56. A faixa etária mais freqüente ficou entre 50 – 65 anos, com valores estatisticamente significativos (Tabelas 1 e 2).

**Tabela 1:** Distribuição dos parâmetros de média e desvio padrão

Variáveis	Média	D. Padrão
Idade	55.41	±12.56
Tamanho-tumor	2.50	±0.62

**FONTE: CLÍNICA MAYMONE**

**Tabela 2:** Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária

Faixa etária	Total	%
20  - 35	5	5.81
35  - 50	26	30.23
<b>50  - 65*</b>	<b>33</b>	<b>38.37</b>
65  - 80	22	25.58
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100.0</b>

**FONTE: CLÍNICA MAYMONE**

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p= 0,002)

- b) Tamanho do tumor: Variou entre 0,2 e 3,0 cm, com média de 2,5 e desvio padrão de +/- 0,62. Sendo o tamanho mais freqüente entre 1,2 e 2,2 cm (46 / 53,49%) (Tabelas 2 e 3) Foram observados, ainda, em 5 casos (5,81%) tumoração tipo microcalcificação.

**Tabela 3:** Características dos Tumores

<b>Tamanho do tumor (cm)</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
0.2   1.2	19	22.09
<b>1.2   2.2*</b>	<b>46</b>	<b>53.49</b>
2.2   3.2	16	18.60
Microcalcificação	5	5.81
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100.0</b>

**FONTE: CLÍNICA MAYMONE**

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p= 0,001)

c) A tabela 4 apresenta os resultados histopatológicos obtidos em relação ao linfonodo sentinela. Observa-se que dos 86 casos pesquisados, em 84 casos (97,67%) foi encontrado o linfonodo. Dentre os 84 casos, 1 (1,16%) era falso negativo, isto é, linfonodo sentinela negativo e axila positiva; 68 (79,06%) eram negativos e 15 (17,44%) eram positivos.

**Tabela 4:** Distribuição dos pacientes segundo histopatológico LS

<b>Histopatológico LS</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
Negativo*	68	79.06
Positivo	15	17.44
Falso negativo	1	1.16
Não encontrados	2	2.33
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100.0</b>

**FONTE: CLÍNICA MAYMONE**

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p= 0,0001)

d) O caso de falso negativo observado ocorreu devido à técnica anatomopatológica utilizada no peri-operatório, na qual não se identificou a micrometástase. Porém, quando realizado o método da parafina esta foi identificada.

e) Dentre os tipos histológicos do tumor primário da mama estudados, o carcinoma ductal invasivo foi o mais prevalente, com 73 casos (84,89%). (Tabela 5). Os dados observados foram estatisticamente significativos.

**Tabela 5:** Distribuição dos pacientes segundo histopatológico do tumor primário

<b>Histopatológico-mama</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
<b>Ductal invasivo*</b>	<b>73</b>	<b>84.89</b>
Lobular invasivo	4	4.66
Papílifero invasivo	3	3.49
Apócrino intraductal micropapilífero	1	1.16
Comedociano	2	2.32
Lobular in situ	1	1.16
Mucinoso	1	1.16
Intraductal+doença de Paget	1	1.16
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

FONTES: CLÍNICA MAYONE

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p= 0,0001)

f) Em relação ao local do acometimento mamário pelo tumor, observou-se uma preferência pelo quadrante superior lateral (QSL) da mama (30/ 34,88%) (Tabela 6).

**Tabela 6:** Distribuição dos pacientes segundo a localização do tumor

<b>Localização do tumor</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
<b>QSL*</b>	<b>30</b>	<b>34.88</b>
QSM	15	17.44
QIL	8	9.30
QIM	6	6.98
Junção dos QQSS	15	17.44
Junção QQLL	7	8.14
Junção QQMM	2	2.32
Retro areolar	3	3.49
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100.0</b>

FONTES: CLÍNICA MAYMONE

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p= 0,0001)

g) Em relação ao tratamento cirúrgico aplicado à mama, optou-se por dividir os casos em cirurgias conservadoras e cirurgias radicais. O tratamento cirúrgico da mama foi conservador em 50 casos (58,14%) e radical em 36 casos (41,86%) (Tabela 7).

**Tabela 7:** Distribuição dos pacientes segundo tipo de cirurgia

<b>Tipo de cirurgia</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
Cirurgia Conservadora	50	58.14
Cirurgia Radical	36	41,86
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100.0</b>

FONTES: CLÍNICA MAYMONE

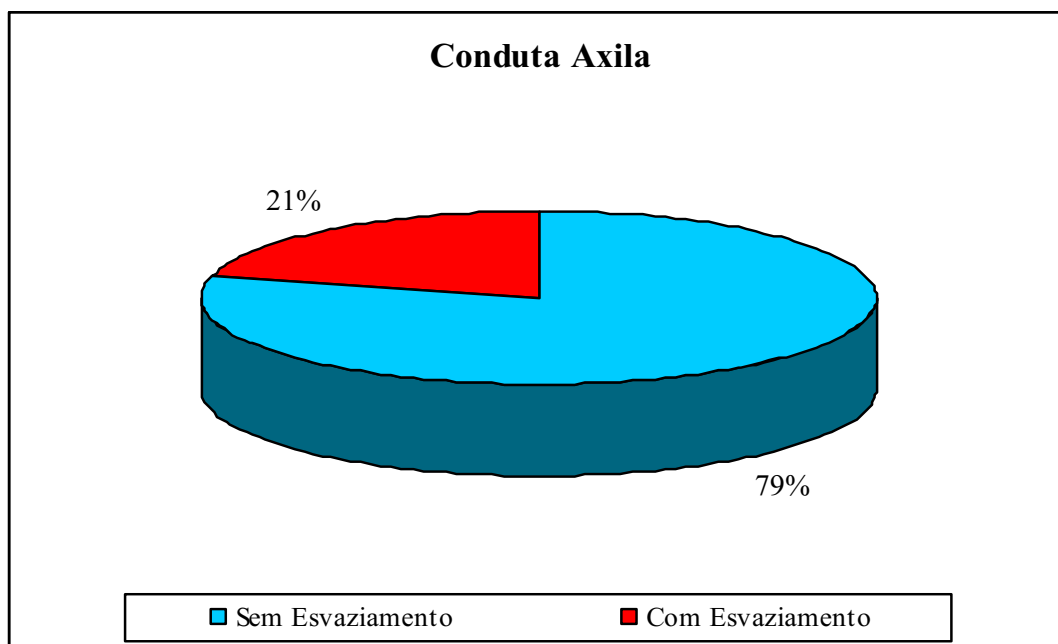
h) Em relação à axila, realizou-se linfadenectomia axilar em 18 casos (20,9%), sendo que em 02 casos, foi realizada linfadenectomia parcial com retirada somente do nível I, devido o LS não ter sido encontrado nestes casos, no intra-operatório. E, em 68 casos (79,1%) não foi realizada linfadenectomia axilar. Observar a tabela 8 e figura 19.

**Tabela 8:** Distribuição dos pacientes segundo a conduta axila

Conduta - axila	Número de casos	%
Sem esvaziamento*	68	79.1
Com esvaziamento	18	20.9
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

FONTE: CLÍNICA MAYMONE

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p= 0,00001)



**Figura 21:** Distribuição dos pacientes segundo a conduta axila

i) Em relação aos sítios de drenagem onde o LS foi encontrado, observou-se que, na grande maioria, em 82 casos (95.34%), o LS foi encontrado na cadeia axilar. Também foram encontrados 2 casos (2.52%) de LS na cadeia mamária interna e 2 casos (2.52%) de linfonodos intra-mamários (tabela 14).

**Tabela 9: Sítios de drenagem onde foi encontrado o LS**

<b>Local de drenagem</b>	<b>Número de casos</b>	<b>%</b>
Cadeia axilar *	82	95.34
Cadeia mamária interna	2	2.52
Intramamário	2	2.52
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

**FONTE: CLÍNICA MAYMONE**

\*P < 0,05 (Qui-quadrado, p = 0,0001)

j Analisando os resultados obtidos na pesquisa do LS, pode-se afirmar que a técnica possui valor preditivo negativo de 98% e acurácia de 98%, conforme observado na tabela 13.

**Tabela 10: Resultados obtidos em todos os casos incluídos no estudo**

<b>Observados</b>	<b>Valores</b>
Número de casos	86
Casos onde o LS foi encontrado	85
LS +	15
Falso Negativo	1
Valor Preditivo Negativo %	98%
Sensibilidade %	93%
Acurácia	98%

**FONTE: CLÍNICA MAYMONE**

## 5. DISCUSSÃO

A biópsia do linfonodo sentinela representa uma nova abordagem em pacientes portadoras de câncer de mama, no que diz respeito ao comprometimento neoplásico da axila. Esta técnica é, portanto, de alta valia na terapêutica da região axilar.

O estudo do linfonodo sentinela tem valor preditivo negativo influenciado pela idade da paciente, diâmetro do tumor, pelo tipo histológico do tumor primário, assim como pela sua localização. O valor preditivo negativo do linfonodo sentinela é alto, conforme observado em vários estudos, alcançando o mínimo de 95%. Neste estudo, o valor preditivo negativo encontrado foi de 98%, o que condiz com os dados da literatura.

Esta pesquisa, por viabilizar o estudo em múltiplos cortes, aumenta a chance de encontrar micrometástases em até 20% dos casos de axila negativa. O que também proporciona, ao máximo, a diminuição nas taxas de falso negativo.

De acordo com a literatura, a idade da paciente apresenta-se como fator relevante no aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Este fato foi observado neste estudo, em que a idade média das pacientes, com diagnóstico de câncer mamário, foi de 55,41 anos.

Em relação ao tamanho do tumor, observou-se que, no momento do diagnóstico, os diâmetros dos tumores têm diminuído devido o advento da mamografia na prevenção do câncer de mama, conforme verificado na literatura. A localização de maior frequência encontrada neste estudo foi o QSL, também condizente com os dados encontrados na literatura.

Com o uso do radioisótopo, que possibilita o estudo das drenagens anômalas da mama, foram encontrados, neste trabalho, 2 tumores com drenagem linfonodal para os vasos mamários internos, 1 deste localizado em QSL e o outro em QIM. Observou-se, também, em outros 2 casos, presença de linfonodos intra-mamários. Em todos esses casos o linfonodo sentinela foi encontrado e ressecado conforme a técnica em vigor, apresentando resultado negativo, tanto na congelação, quanto no histopatológico.

Conforme observado na literatura, a pesquisa do linfonodo sentinela é de vital importância, pois a grande maioria das pacientes apresenta ausência de metástase linfonodal. Evitando-se, assim, a realização de linfadenectomia, o que proporciona diminuição na morbidade, relacionada a este procedimento.

Os resultados mostram, assim como na literatura, que a conduta em relação à axila não interfere na sobrevida das pacientes com diagnóstico de câncer de mama. No entanto, fornece dados relevantes para o prognóstico. Neste estudo, poucas pacientes foram beneficiadas com a linfadenectomia axilar e, até o presente momento, não foi verificado nenhum caso de recidiva.

Na classificação patológica dos tumores de mama, a literatura mostra que o carcinoma ductal invasivo é o tipo histológico que apresenta maior frequência, dado também encontrado neste estudo.

## 6. CONCLUSÕES

Diante dos resultados apontados neste trabalho e fundamentados pela revisão da literatura, pode-se concluir que:

- 1- O estudo do linfonodo sentinela possui um valor preditivo negativo alto, podendo ser usado com segurança no manejo da axila de pacientes com câncer de mama, desde que se respeitem os critérios utilizados neste estudo.
- 2- A biópsia com histopatológico do linfonodo sentinela pode ser considerada como a de maior eficiência para o diagnóstico de metástase axilar, pois a realização de múltiplos cortes na peça aumenta as chances de se encontrar micrometástases.
- 3- O número de pacientes beneficiadas com o procedimento nos leva a indicar, com precisão, o uso da técnica da biópsia do linfonodo sentinela. Visto que o comprometimento axilar ainda é um dos fatores prognósticos de maior importância no câncer de mama.
- 4- Observa-se, como grande vantagem, que a conservação axilar, fato que implica na redução da morbidade, não compromete o estadiamento e a sobrevida das doentes.
- 5- A biópsia do linfonodo sentinela representa um importante avanço no manejo das pacientes com câncer de mama, porque permite um estadiamento axilar mais acurado do que o observado no esvaziamento axilar completo. E, para muitas pacientes, evita o potencial de morbidade relacionado a este procedimento.
- 6- É de extrema importância que a equipe multidisciplinar (composta por mastologista, médico nuclear e patologista) trabalhe de forma coesa e ciente da responsabilidade diante da interpretação dos diversos resultados obtidos neste processo.
- 7- Diante da indiscutível importância deste tema para a prática do mastologista, urge a necessidade de se aumentar a aderência desta técnica por parte dos profissionais da área. Principalmente em nossa região. Possibilitando, assim, a maior comprovação dos benefícios da técnica na paciente com câncer de mama e, principalmente, proporcionando às nossas pacientes uma melhor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAUJO, H.R.; COSTA, L.O.B.F.; COSTA, H.L.F.F.; BELTRÃO NETO, J.E.V.; FIGUEIRA FILHO, A.S.S.; COLARES, M.C.R. Linfonodo Sentinela: novos rumos no tratamento do câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, 14 (2) 61-66, 2004.
- BARROS, A.C.S.D. Anatomia e Fisiologia do Sistema Linfático: Bases para a Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama. **Revista de Ginecologia e Obstetrícia**, 14 (3) 123-125.
- BARROS, A.C.S.D. Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama: Tarde para Ignorar, Cedo para Concluir. **Revista Brasileira de Mastologia**, 10 (02), 53-54, 2000.
- BARROS, A.C.S.D.; BARROS, M.A.C. Abordagem Cirúrgica Atual do Carcinoma de Mama. Diagnóstico Radioguiado e Biópsia de Linfonodo Sentinela no mesmo Ato Operatório. **Femina**, 33 (04), 2005.
- BARROS, A.C.S.D.; CARDOSO, M.A.; ANDRADE, F.; COSTA, P.A.; SHENG, P.; PELIZON, C. Linfonodo Sentinela no Câncer da Mama no Homem. **Revista Brasileira de Mastologia**, 11 (04), 154-156, 2001.
- BEVILACQUA, J.L.B. **Modelos estatísticos para previsão de metástases axilares em câncer de mama em pacientes submetidos à biópsia do linfonodos sentinela**. São Paulo, 2005. 190f. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. FMUSP.
- BEVILACQUA, J.L.B.; DIAS, A.B.; BARROS, A.C. Linfonodo Sentinela em Câncer de Mama. **Câncer Hoje**; 2(4), 32-41, 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: Classificação de Tumores Malignos** / Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254 p. Tradução de: TNM: Classification of Malignant Tumours. (6th ed.).

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle de Câncer de Mama. Documento de Consenso.** Abril 2004.
- BRENOT-ROSSI, I.; HOUVENAEGHEL, G.; JACQUEMIER, J.; BARDOU, V.J.; MARTINO, M.; HASSAN-SEBBAG, N.; and PASQUIER, J. Nonvisualization of Axillary Sentinel Node During Lymphoscintigraphy: Is There a Pathologic Significance in Breast Cancer? **The Journal of Nuclear Medicine.** Vol.44, N°. 8. August 2003.
- BUCHPIGUEL, C.A. Controvérsias e Avanços Técnicos na Detecção do Linfonodo Sentinela. **Radiol Bras,** 37 (4), III-V, 2004.
- CHAGAS, C.R. Linfonodo Sentinela ou Fatores de Prognósticos Tumorais? **Mastologia News,** 1 (02), 17-19, 1999.
- DONOSO, N.F.; OSÓRIO, C.A.B.T.; FREITAS, E.M.A.; WALDVOGEL, F.C.; ISSA, M.A.M.; GOES, J.C.S. Linfonodo Sentinela: Protocolo de Estudo Anatopatológico. **Revista Brasileira de Mastologia,** 11 (03), 94-97, 2001.
- DUNITZ, M. **Sentinel lymph node biopsy.** Edited by Hiram S. Cody III, 176-319, 2004.
- EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. Fatores Prognósticos do Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Mastologia,** 10 (02), 75-87, 2000.
- Ell, P.J; GAMPHIR, SS. **Nuclear Medicine In Clinical Diagnosis and Treatment.** 229-252, 2001
- FILHO, R.S.O.; PAIVA, G. R.; WAGNER, J.; NOGUEIRA, S. A. Experimental Model in Rat for Sentinel node Biopsy. **Acta Cirúrgica Brasileira,** 2003, Volume 18, Edição Especial.

- GALEB, N.A.J. **Estudo das Técnicas para Pesquisa do Linfonodo Sentinela em Carcinoma da Mama**. 1999. 91 f. Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, área de concentração em ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, 1999.
- HARRIS, J.R.; LIPPMAN, M.E.; MORROW, M.; OSBORNE, C.K. **Doenças da Mama**. MEDSI, 301-311.
- IGLESIS, R.; SCHWARTZ, R.; EULUFI, A.; GÓMEZ, L.; VÉLEZ, R. Biopsia del Gânglio Centinela Axilar em Câncer de Mama. ? Podemos Reproducir la Experiência Extrajera y Validar el Método? **Revista Chilena de Obstetrícia y Ginecologia**. Volume 68, Nº 6, Santiago, 2003.
- OLIVEIRA, A.C.; ROCHA, A.C.P.; GUTFILEN, B.; PESSOA, M.C.P.; FONSECA, L.M.B. Identificação do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama com Injeção Subdérmica Periareolar em Quatro Pontos do Radiofármaco. **Radiol Brás**, 2004, 37 (4), 233-237.
- PAZ, W.A.; PAIM, S.P.; MELLO, G.L.; RANGEL, K.K.; CHRISTO, R.C.; GONÇALVES, R.; SILVA, M.E.; BARROSO, A.A.; SOUZA, A.F. Biópsia do Linfonodo Sentinela – Experiência Clínica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2001, Edição 47, 309-315.
- PIATO, J.R.M.; BARROS, A.C.S.D.; NISIDA, A.C.T.; BUCHPIGEL, C.A.; BARROS, N.; PINOTTI, J.A. Emprego Concomitante da Localização Radioguiada da Lesão e do Estudo do Linfonodo Sentinela para o Carcinoma Invasor de Mama Não Palpável. **RBGO**, Volume 25, Nº 9, 2003.
- PINHEIRO, L.G.P.; MORAES, M.O.; SOARES, A.H.; LOPES, A.J.T.; NAGUÉRE, M.A.S.P.; GONDIM, F.A.L.; BRANDÃO, C.B.; NASCIMENTO, D.C.H.; SOARES, J.P.H.; SILVA, J.M.M. Estudo Experimental de Linfonodo Sentinela na Mama da Cadela com Azul Patente e Tenécio Tc99m. **Acta Cirúrgica Brasileira**, Volume 18 (6), 2003.

- PRADO, L.C.B. Da Cirurgia de Hasted à Biópsia do Linfonodo Sentinela. **Revista de Ginecologia e Obstetrícia**, 15 (4), 245-248, 2004.
- SILVA, H.M.S.; BARROS, A. Protocolo linfosent.br-1: Experiência com Linfonodo Sentinela no Tratamento do Carcinoma Invasor Inicial de Mama. **Departamento de Estudos Multicêntricos da SBM**, Recife, 2001.
- URBAN, C.A.; LIMA, R.S.; SCHÜNEMANN, E.J.; FERREIRA, M. **Linfonodo Sentinela para o Mastologista**. Revinter, 2003.
- URBAN, C.A.; LIMA, R.S.; SCHÜNEMANN, E.J.; CARVALHO, C.; NORONHA, L.; BARDOE, S.W. Aspectos Éticos Relacionados à Biópsia do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, 11 (04), 137-142, 2001.
- URBAN, C. D. *et al.* O Exame Intra-operatório do Linfonodo Sentinela na Realidade Brasileira. **RBM**, 2004; 14(3); 107-111.
- VERONESI, Umberto. **Mastologia Oncológica**. MEDSI, 660-663.
- Comparação da Linfocintilografia com Dextrano 500 com a do Fitato na Pesquisa do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 27 (6), 340-346, 2005.
- XAVIER, N.L.; AMARAL, B.B.; SPIRO, B. L.; ALMEIDA, M. J.; MENKE, C. H.; BIAZÚ, J.V.; SCHWARTSMANN, G. Detecção do Linfonodo Sentinela em Câncer da Mama: Comparação entre Métodos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 24 (7), 479-484, 2002.