

DETECÇÃO DE LINFONODO SENTINELA NO CÂNCER COLORRETAL – importância, técnicas e resultados

Pedro BASILIO e Lea Miriam Barbosa da FONSECA

RESUMO – *Racional* - Considerando que o comprometimento linfonodal é o fator determinante no estágio, prognóstico e, conseqüentemente, na indicação de terapia adjuvante em câncer de cólon, e sendo esta responsável pelo aumento significativo na sobrevida global desses pacientes, os métodos para estágio devem conferir a maior precisão possível para que todos os pacientes com doença linfonodal maligna possam se beneficiar desta terapêutica na sua sobrevida global. O estudo do linfonodo sentinela vem progressivamente sendo mais valorizado no sentido de conferir maior precisão nesse estágio, bem como no prognóstico do câncer de cólon. *Objetivo* - Identificar o linfonodo sentinela e melhor estudar o status linfonodal no câncer de cólon. *Pacientes e métodos* - Foram randomizados prospectivamente 31 pacientes com câncer de cólon em dois grupos: no primeiro, o linfonodo sentinela foi identificado usando-se corante azul patente e no segundo houve adição de colóide radioativo marcado com ^{99m}Tecnécio. *Resultados* - Pelo menos um linfonodo sentinela foi identificado em 100% dos casos. O número médio de linfonodo sentinela por paciente foi de 1,96, variando de 1 a 3. A adição do método cintigráfico transoperatório acrescentou cinco linfonodos sentinela, que não haviam sido identificados pelo corante. Em quatro casos (12,9%) apenas o linfonodo sentinela se revelou positivo para malignidade, sendo este comprometimento identificado por hematoxilina e eosina com adição de imunoistoquímica. Nesta casuística não foi identificada drenagem linfática aberrante.

Conclusão - Os métodos são viáveis, seguros, complementares e acrescentam acuidade ao estágio desses tumores.

DESCRIPTORIOS – Neoplasias colorretais. Estádio de neoplasias. Metástase linfática. Biopsia de linfonodo sentinela.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é a segunda causa de morte por câncer nos Estados Unidos da América; 25 360 novos casos são esperados para o ano de 2006, resultando em 56 290 óbitos relacionados a esta doença, observando-se significativo aumento na sua incidência⁽¹⁾. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer – INCA, Rio de Janeiro, RJ, estimou para 2006 o surgimento de 26 000 novos casos⁽⁷⁾.

A maior incidência de casos ocorre na faixa etária entre 50 e 70 anos, mas as possibilidades de desenvolvimento já aumentam a partir dos 40 anos.

O tratamento desta enfermidade exige abordagem multidisciplinar de cirurgião oncológico, oncologista clínico, patologista, radiologista, médico nuclear e radioterapeuta, entre outros, pois cada vez mais requer novas técnicas e modalidades concorrentes.

Considerando-se que o estágio clínico patológico ainda é o fator prognóstico que mais influencia a sobrevida destes pacientes no momento do diagnóstico, a acuidade de tal estágio se torna fundamental para a escolha do tratamento mais eficiente.

Os pacientes com linfonodos comprometidos por neoplasia apresentarão melhor sobrevida após tratamento adjuvante com quimioterapia. Neste caso particular, ao contrário do câncer de mama e do melanoma, no câncer colorretal o status linfonodal não altera a programação nem a radicalidade da cirurgia, e sim o prognóstico e o tratamento complementar desses pacientes.

O mecanismo de melhora da acuidade do estudo linfonodal se concretiza na medida em que é obtido para análise histopatológica, volume menor e mais representativo de tecido linfonodal selecionado para estudo mais detalhado, podendo ser multi-seccionado e ultra-estagiado com métodos convencionais aliados aos de imunoistoquímica, fornecendo assim o diagnóstico de micrometástases linfonodais, que potencialmente modifica os atuais parâmetros de estágio da doença colorretal maligna.

A detecção do linfonodo sentinela (LS) é técnica relativamente simples com uma curva de aprendizado aparentemente curta, podendo ser realizada através de cromato-identificação com corante azul ou linfocintigrafia por meio de radiofármaco e aferição de radioatividade com

Serviço de Radiologia, Departamento de Medicina Nuclear da Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ.
Endereço para correspondência: Dr. Pedro Basilio – Av. Ataulfo de Paiva, 135 / 1401 – Leblon - 22440-030 - Rio de Janeiro, RJ. E-mail: pcbasilio@globo.com

probe manual intra-operatório ou mesmo ex-vivo pós-ressecção da peça cirúrgica.

O presente estudo foi desenhado no sentido de se determinar a viabilidade e a segurança da detecção do LS no câncer de cólon utilizando cromatografia com corante azul e linfocintigrafia mesentérica intra-operatória. Propõe-se, também, avaliar se a adição do método cintigráfico altera os achados intra-operatórios, e por fim analisar a incidência de mudança de estágio dos pacientes submetidos a estes métodos, bem como de alterações anatômicas da drenagem linfática que porventura comprometessem a margem cirúrgica de ressecção.

LITERATURA

A menção à terminologia LS foi primariamente empregada por GOULD et al. (6), em 1960, porém o primeiro relato de aplicação do conceito funcional de LS surgiu em 1977, feito por Ramon Cabanas de Assumpção(4), cirurgião paraguaio, utilizando como modelo o câncer escamoso de pênis. Porém, a literatura concernente ao LS em câncer colorretal somente surge em publicações científicas no final da década de 90.

Não obstante, relatos vindos do John Wayne Cancer Institute da Califórnia, chefiado pelo eminente Dr. Morton(12) e Giuliano, já mostravam a importância desta técnica para câncer de mama e melanoma maligno de pele. A utilização de LS em câncer colorretal somente ganhou a literatura com trabalhos provenientes dos Estados Unidos da América, em particular dos grupos do McLaren Regional Medical Center e da Universidade de Michigan, capitaneados por Sukamal Saha e Anton Bilchik, que se interessaram pelo tema produzindo com seus correligionários uma série de trabalhos sobre o tema exposto, a despeito de citações genéricas ao método em outras publicações.

Portanto, SAHA et al.(13) publicaram no ano de 2000 o primeiro estudo prospectivo em LS no câncer colorretal, propondo a utilização de corante azul, no caso particular o lymphazurin a 1% aplicado na camada subserosa de 86 pacientes com câncer colorretal. A identificação do LS foi possível em 85 dos 86 pacientes (98,8%). Foram encontrados de um a quatro LS, sendo a média de 1,6 por paciente. Em 19,2% dos pacientes, o LS era o único local de metástase linfonodal. O percentual de falso-negativo foi de 3,5% (metástase saltatória)(13).

Atenção deve ser dada a esse grupo de 19,2%, onde somente foram encontradas metástases no LS, pois esses terão potencial de melhorar sua sobrevida em até 33% com o tratamento complementar quimioterápico(8).

Contribuição importante foi dada pela adição de estudo radioisotópico na identificação do LS, conforme publicado por MERRIE et al.(11) em 2001, porém neste estudo o cirurgião realizava a injeção do radiotraçador no perioperatório e o patologista fazia a identificação do LS em uma gama-câmera “ex-vivo”. O grupo de KITAGAWA(9) da Universidade de Keio, no Japão, apresentou em 2001 no congresso da ASCO (American Society of Clinical Oncology) e publicou em 2002 a experiência com 56 pacientes submetidos a identificação de LS com radiotraçador e probe intra-operatório e concluiu que ocorre diminuição do percentual de falso-negativo e aumento da acuidade na identificação do LS.

Publicações mais recentes, como a de BERTOGLIO et al.(3), dão conta de que as metástases linfonodais podem se resumir ao LS em até 28,6% dos casos.

BEMBENECK et al.(2) publicaram estudo em que tanto LS, quanto os não-sentinelas mereceram igual estudo e processamento histopatológico e imunoistoquímico e foi demonstrado que o status do LS traduz com 95% de acuidade o estágio final.

MATERIAL E MÉTODO

Foram submetidos a cirurgia para tratamento de adenocarcinoma de cólon, histologicamente diagnosticado, 31 pacientes consecutivos, sendo 19 do sexo masculino e 12 do sexo feminino, com idade entre 38 e 76 anos, média de 58,3 anos. O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Câncer e em clínica privada, sendo todas as cirurgias realizadas por um único cirurgião (P.B.).

Os critérios de inclusão utilizados foram: paciente com diagnóstico endoscópico e histopatológico de adenocarcinoma do cólon, lesão obedecendo a critérios oncológico-cirúrgicos de ressecabilidade e, por fim, pacientes operados com intenção curativa. Como critérios de exclusão, utilizou-se a presença de lesão sincrônica no intestino grosso, de natureza maligna ou inflamatória, ressecção colorretal prévia e doença metastática à distância, evidenciada tanto no estágio pré-operatório, quanto no ato cirúrgico (Tx Nx M1) (Quadro 1).

O corante utilizado para identificação de LS por técnica de linfocromatografia foi o azul patente (Aventis Farma) a 1% e para linfocintigrafia intra-operatória a solução de fitato marcado com 99mTecnécio (Figura 1). Para aferição de atividade radioativa foi utilizado o Neoprobe Surgical Navigator® (Figura 2).

Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> •Diagnóstico endoscópico e histopatológico de adenocarcinoma •Obedece a critérios de ressecabilidade •Cirurgia com intenção curativa
Critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> •Lesão sincrônica •Ressecção de cólon prévia •Metástase à distância

QUADRO 1 – Critérios de inclusão e exclusão

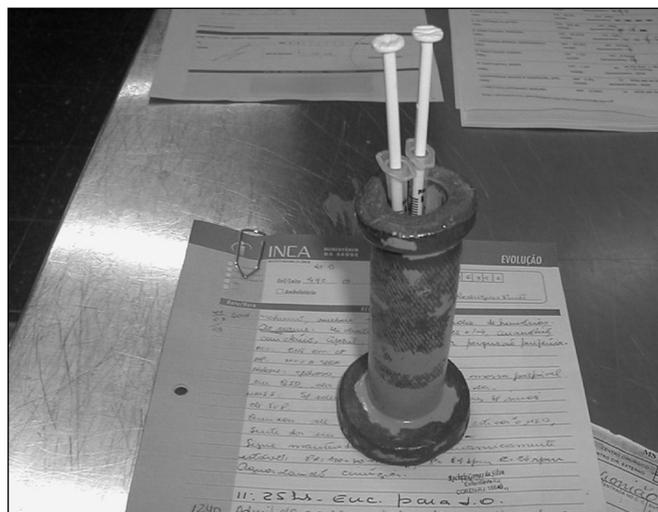


FIGURA 1 – Radiotraçador



FIGURA 2 – Neoprobe

A técnica de infusão de contraste e radio traçador foi idêntica. Utilizando-se seringa de 1 mL foi administrado 1 mL de solução em situação subserosa dividida pelos quatro pontos cardeais ao redor da lesão (Figura 3), logo após a mobilização das aderências do cólon à goteira parietocólica, com identificação do LS após 10 a 15 minutos de injeção, através de incisão no peritônio que recobre o mesocólon e pesquisa visual (corante) e com probe radioidentificador nos casos de administração de radio traçador.



FIGURA 3 – Injeção

Os linfonodos foram estudados com 20 cortes, sendo 10 com hematoxilina e eosina e, em caso negativo, mais 10 cortes foram realizados para estudo de imunohistoquímica com pancitokeratina.

Os 18 pacientes foram prospectivamente randomizados em dois grupos, sendo o grupo 1 composto de 18 pacientes submetidos a identificação de LS com azul patente, marcação

com sutura do(s) mesmo(s) e, em seguida, a realização de linfadenectomia radical proposta pelo grupo de patologia colorretal do INCA. Nos 13 pacientes do grupo 2, a identificação do LS foi realizada com azul patente e linfocintigrafia perioperatória, marcação com sutura do(s) mesmo(s) e, em seguida, a realização de linfadenectomia radical proposta pelo grupo de patologia colorretal do INCA.

RESULTADOS

Foi possível identificar LS nos 31 pacientes que compõem a presente série; no entanto, nos paciente em que a linfocintigrafia foi empregada o número médio de linfonodos foi maior ($1,85 \times 2,11$).

O percentual de falso-positivo foi de zero, assim como o de metástases saltatórias, no entanto, caso estas ocorressem (falso-negativo) não determinariam alteração na radicalidade da cirurgia empregada, pois a técnica e a identificação do LS em câncer colorretal não prevê o abandono da linfadenectomia criteriosa. O número de LS identificados em 31 pacientes foi de 61, perfazendo a média de 1,96, variando de 1 a 3 por paciente (Tabelas 1, 2).

Em cinco casos do grupo 2 (azul + radio traçador) ocorreu discordância em relação ao LS e ambos foram considerados sentinela (casos 1, 5, 9, 10 e 13) (Tabela 2).

TABELA 1 – Pacientes submetidos a técnica de azul patente

Pacientes	Número de linfonodos sentinela	Doença no sentinela	Restante dos linfonodos
1	1	neg	neg
2	1	neg	neg
3	3	pos	pos
4	1	pos	pos
5	2	pos	pos
6	2	pos	pos
7	1	pos	neg
8	2	neg	neg
9	3	pos	pos
10	2	neg	neg
11	1	pos	pos
12	2	pos	pos
13	3	pos	neg
14	2	pos	pos
15	2	neg	neg
16	2	neg	neg
17	1	pos	pos
18	2	pos	pos

TABELA 2 – Pacientes submetidos a técnica de linfocintigrafia + azul

Pacientes	Linfonodos sentinela corados	Número de sentinelas quentes não corados	Comprometimento por doença	Restante dos linfonodos
1	1	1	Neg	Neg
2	3	0	Pos	Pos
3	1	0	Pos	Neg
4	2	0	Pos	Pos
5	1	1	Pos	Pos
6	2	0	Pos	Pos
7	3	0	Neg	Neg
8	2	0	Neg	Neg
9	1	1	Pos	Pos
10	2	1	Neg	Neg
11	1	0	Pos	Pos
12	3	0	Pos	Neg
13	1	1	Neg	Neg

Em todos os casos houve concordância entre a situação oncológica de comprometimento do LS e do restante dos linfonodos e em quatro casos (dois do grupo 1, casos 7 e 13, e dois do grupo 2, casos 3 e 12) apenas o LS era positivo para malignidade (12,9%). Em todos estes casos o achado foi de micrometástase, identificada por hematoxilina e eosina e imunoistoquímica.

DISCUSSÃO

Sendo o câncer colorretal a causa mais freqüente de óbito entre todos os tumores gastrointestinais malignos nos Estados Unidos e o terceiro maior responsável por morte por câncer no Brasil, percebe-se a importância de se viabilizar melhores resultados para o tratamento desta patologia. O mais importante fator prognóstico é o estágio do tumor no momento do diagnóstico e a presença de linfonodos comprometidos nestes pacientes, diminui a sobrevida em 5 anos em aproximadamente 20% a 30%. Infelizmente, dos 50% de pacientes diagnosticados em estágio inicial (ausência de metástase linfonodal, estágio I ou II da AJCC - American Joint Committee on Câncer) 20% a 30% morrerão em 5 anos, em consequência de metástases à distância ou recidiva locoregional⁽⁵⁾.

Estes resultados não esclarecidos podem se dever à ausência de diagnóstico de micrometástases já estabelecidas nos linfonodos e não diagnosticadas pela histopatologia convencional. Vários métodos, incluindo multiseção nodal, solventes de gordura e imunoistoquímica já foram utilizados, porém consomem quantidade de tempo e recursos incompatíveis com o uso em larga escala.

O LS é descrito como o primeiro linfonodo de drenagem do local do tumor e possui o maior potencial de conter micrometástases, quando estas estão presentes⁽¹²⁾. Porém, após a ocorrência de identificação de mais de um LS em grande parte dos casos de câncer de cólon, a definição evoluiu para qualquer linfonodo que receba drenagem linfática direta do local da lesão⁽¹⁶⁾. Com a identificação de um a quatro linfonodos que obedeçam à definição citada, torna possível ao patologista estudo mais detalhado deste tecido que seria o principal abrigo de comprometimento linfonodal, através de múltiplas seções do tecido linfonodal e estudo histopatológico e imunoistoquímico deste material, possibilitando assim, o diagnóstico de micrometástases linfonodais nos pacientes com câncer colorretal.

Uma vez identificados esses pacientes com micrometástases, os mesmos deverão ser estratificados com o objetivo de selecionar os possíveis candidatos à quimioterapia adjuvante visando a melhora de sobrevida. Essa estratificação deve contemplar os pacientes com metástase linfonodal identificada à microscopia com hematoxilina e eosina que, por sua vez, devem ser referidos para tratamento adjuvante. Quanto aos casos cuja micrometástase for identificada apenas à luz da imunoistoquímica, ou portadores de ninhos celulares malignos ou células malignas isoladas, devem ter seu caso avaliado em caráter individual pela falta de evidência na literatura vigente.

Em estudo de TURNER et al.⁽¹⁵⁾, onde todos os linfonodos foram estudados com imunoistoquímica, sendo sentinela e não-sentinela, 29% dos pacientes que previamente apresentavam

linfonodos negativos, mostraram doença linfonodal.

Para a questão do estágio destes pacientes sugere-se um modelo que contemple os pacientes com doença linfonodal restrita ao LS. Em apresentação preliminar no Congresso da Sociedade Latino-Americana de Coloproctologia de 2003, sugeriu-se a criação de um grupo **N micro** para as micrometástases identificadas à hematoxilina e eosina e menção aos pacientes com doença identificada por imunoistoquímica ou ninhos de células ou, ainda, células neoplásicas isoladas como grupos de risco elevado para recidiva, em contraste com pacientes com LS realmente negativo, como sustentado por estudo recente⁽¹⁰⁾ que, ao contrario do câncer de mama, os ninhos celulares e células tumorais isoladas não podem ainda ser consideradas evidências para indicação de tratamento complementar. Mesmo as micrometástases propriamente ditas, têm valor prognóstico questionado em uma série de estudos, destacando-se o da universidade do Chile⁽¹⁰⁾.

Outro aspecto de vital importância e que deve ser ressaltado é a questão do falso-negativo no LS (metástase saltatória). Como assumido anteriormente, em câncer de cólon a linfadenectomia cirúrgica radical não é alterada em função do status de doença no LS, logo o falso-negativo não tem a menor importância do ponto de vista terapêutico, uma vez não alterando a ressecção, a positividade linfonodal será avaliada de forma convencional em todos os linfonodos da peça cirúrgica, a despeito do status do LS.

Desta forma, a identificação de LS para estudo detalhado é técnica que apenas acrescenta 15 minutos ao procedimento cirúrgico e pode oferecer ao paciente uma chance de sobreviver até 33% a mais do que o faria caso sua metástase linfonodal não fosse identificada à luz da metodologia atualmente empregada. No momento, a maioria dos estudos tem relatado aumento do estágio da ordem de 20%⁽²⁾. No presente estudo encontraram-se 61 LS em 31 pacientes operados, variando de 1 a 3 LS. Em todos os casos, pelo menos um linfonodo foi identificado como sentinela. A utilização do radiotraçador permitiu, além de confirmar a condição de sentinela em seis casos, ainda acrescentou em cinco LS que não se coraram com azul patente (5/13), sendo chamados quentes e não azuis. Experiência semelhante foi demonstrada por SAHA et al.⁽¹⁴⁾, em 2004, oportunidade em que foi evidenciado aumento de acuidade com adição de técnica cirúrgica radioimunoguiada.

CONCLUSÃO

A identificação e análise do(s) linfonodo(s) sentinela é viável, a técnica é relativamente simples e, principalmente, produz alteração no estágio do câncer de cólon.

As técnicas de cromatoidentificação e radioguiada empregadas parecem seguras, de forma que a superposição das técnicas mostrou melhorar a acuidade da pesquisa do LS nesta casuística.

Não houve drenagem aberrante que alterasse margem de ressecção cirúrgica nesta experiência.

O percentual de aumento do estágio identificando possíveis candidatos a tratamento adjuvante foi de 12,9% (4 em 31), sendo a este grupo oferecida a chance de, através de quimioterapia adjuvante, aumentar sua sobrevida.

Basilio P, Fonseca LMB. Sentinel lymph node detection in colorectal cancer – importance, techniques and results. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(3):163-7.

ABSTRACT – Background and Aim - Considering that lymph node status is a key factor in colorectal cancer staging, and the main determinant for adjuvant therapy of colorectal cancer being this therapy, responsible for a significant increase in colorectal cancer patients survival, the staging methods should be the most accurate possible in order to offer this individuals the opportunity to be adequate treated in order to achieve the best survival possible. Sentinel lymph node study is progressively being popularized as a method that increases sensibility in detect positive nodes to reveal a more accurate stage and prognosis in colorectal cancer patients. **Patients and Methods** - Thirty one colorectal cancer patients were prospectively studied and sentinel lymph node was identified in 100% of the cases utilizing either patent blue alone, or in association with radiotracer based on technetium 99m colloid solution in a randomized fashion. **Results** - The mean number of sentinel nodes per patient was 1.96 ranging from 1 to 3 nodes. With the addition of transoperative lymphocintigraphy five extra sentinel nodes, not identified by the blue dye alone, were identified and considered for histopathology study. In four cases (12.9%) the sentinel lymph node was the only site of metastasis, all of them being detected by association of hematoxylin and eosin and immunohistochemical examination. **Conclusion** - Sentinel lymph node detection and analysis is feasible, technique is relatively simple and is able to produce upstage in colorectal cancer. Blue staining and radio guided techniques are both safe and their superposition has shown good results in terms of increase accuracy in our experience. There was no aberrant lymph drainage that would alter resection margins in patients studied. Upstaging rate, identifying potential candidates for adjuvant therapy was 12.9% (4/31). To this individuals chemotherapy could be a chance to increase their global survival.

HEADINGS – Colorectal neoplasms. Neoplasm staging. Lymphatic metastasis. Sentinel lymph node biopsy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2005. Last accessed March 3. www.nci.nih.gov
2. Bembenek A, Schneider U, Gretschesel S, Ulmer C, Schlag PM. Detection of lymph node micrometastases and isolated tumor cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes of colon cancer patients. *World J Surg.* 2005;29:1172-5.
3. Bertoglio S, Sandrucci S, Percivale P, Goss M, Gipponi M, Moresco L, Mussa B, Mussa A. Prognostic value of sentinel lymph node biopsy in the pathologic staging of colorectal cancer patients *J Surg Oncol.* 2004;85:166-70.
4. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-66.
5. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L. Adjuvant therapy and colorectal cancer. *Curr Probl Cancer.* 1998;22:5-65.
6. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-8.
7. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa de incidência de câncer para 2006.
8. Kemeny NE, Conti JA, Bertino JR. Chemotherapy for colorectal cancer *N Engl J Med.* 1994;331:680-1.
9. Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1476-80.
10. Kromberg U, López-Kostner F, Soto G, Zuñiga A, Wistuba I, Miranda V, Pinto E, Viviani P, Marshall G. Detection of lymphatic micrometastasis in patients with stage I and II colorectal cancer: impact on five-year survival. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1151-7.
11. Merrie AE, Van Rij AM, Phillips LV. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:410-7.
12. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
13. Saha S, Wiese D, Badin J. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:120-4.
14. Saha S, Dan AG, Berman B, Wiese D, Schochet E, Barber K, Choudhri S, Kaushal S, Ganatra B, Desai D, Nagaraju M, Mannam S. Lymphazurin 1% versus 99mTc sulfur colloid for lymphatic mapping in colorectal tumors: a comparative analysis. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:21-6.
15. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:673-9.
16. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, Shaw HM, Quinn MJ, O’Brien CJ, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph nodes in patients with melanoma. *Melanoma Res.* 1994;4:395-9.

Recebido em 14/12/2005.
Aprovado em 20/4/2006.