

Gânglio Sentinela no Cancro da Vulva, Colo e Endométrio

Paulo Correia*, Vera Oliveira*, Isabel Cruz*, Hugo Duarte**, Cândida Lourenço**
Natália Amaral***, Fernando Mota****, Teresa Silva*****, Paula Lapa*****,
Pedroso Lima*****, Carlos F. de Oliveira*****

Hospitais da Universidade de Coimbra

*Trabalho premiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde.
Ministério da Saúde P.I. n.º 107/01- DR II Série, n.º 34 de 09/02/2001.*

RESUMO

Dados recentes indicam que a pesquisa do gânglio sentinela (GS) pode ser útil na avaliação do estado ganglionar no cancro da vulva, do colo e eventualmente no do endométrio, evitando assim a linfadenectomia nos casos de GS negativo. Com este estudo os autores pretenderam averiguar a capacidade de identificação do GS nos cancros da vulva, colo e endométrio em estadios iniciais, usando a linfocintigrafia e a injeção do corante *blue dye*.

Foram incluídas 18 doentes, 9 com carcinoma espinho-celular da vulva, 5 com carcinoma espinho-celular do colo uterino e 4 com adenocarcinoma do endométrio. Foi identificado intra-operatoriamente o GS nos 9 casos de carcinoma da vulva, em 3 dos 5 casos de carcinoma do colo e em 1 caso dos 4 de carcinoma do endométrio. Dadas as dificuldades na detecção do GS nos adenocarcinomas do endométrio, decidiu-se interromper o estudo neste grupo de doentes. Os resultados do estudo extemporâneo foram confirmados posteriormente no estudo definitivo dos GS, e o estudo histopatológico dos gânglios linfáticos secundários excisados na linfadenectomia revelou invasão apenas em 2 gânglios linfáticos pertencentes a doentes com carcinoma da vulva com GS metastizado.

Os resultados do estudo são promissores no cancro da vulva, com uma taxa de identificação do GS de 100% e um valor preditivo negativo de 100%, e no cancro do colo com uma taxa de identificação do GS de 60% e um valor preditivo negativo de 100%, indicando que a técnica do GS poderá constituir uma alternativa à linfadenectomia nos carcinomas da vulva e do colo em estádios iniciais.

Palavras-chave: gânglio sentinela, carcinoma da vulva, carcinoma do colo, carcinoma do endométrio, radiofármaco, *blue dye*.

*Interno do Internato Complementar de Ginecologia/Obstetrícia dos HUC

**Interno do Internato Complementar de Medicina Nuclear dos HUC

***Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia dos HUC

****Professor Auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*****Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica dos HUC

*****Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Nuclear dos HUC

*****Professor Auxiliar de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

*****Professor Catedrático de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

ABSTRACT

Recent data suggest that sentinel node (SN) assessment may be useful in the evaluation of lymph node status in cancer of the vulva and cervix, and probably also in endometrial cancer, avoiding lymphadenectomy when the SN is negative. The aim of this study was to evaluate the ability to identify the SN in early stage vulvar, cervical and endometrial cancer, using lymphoscintigraphy and injection of blue dye.

We included 18 patients, of whom 9 had squamous cell carcinoma of the vulva, 5 squamous cell carcinoma of the cervix and 4 endometrial adenocarcinoma. The SN was identified during surgery in all vulvar cancers, in 3 of 5 cervical cancers and in 1 of 4 endometrial cancers. Given the difficulty in identifying SN in endometrial carcinomas, this arm of the study was interrupted. The results of the intraoperative frozen section analysis were later confirmed by standard histological analysis. The histopathology analysis of the secondary nodes excised showed invasion in two nodes of patients with vulvar carcinoma and with SN metastases.

The results of the study seem promising in vulvar carcinoma, with an identification rate (IR) of 100% and a negative predictive value (NPV) of 100%. This is also the case for a cervical carcinoma, with an IR of 60% and a NPV of 100%, indicating that the SN technique may be an alternative to lymphadenectomy in early stage carcinoma of the vulva and cervix.

Key words: sentinel node, carcinoma of the vulva, carcinoma of the cervix, endometrial carcinoma, radioactive tracer, blue dye

INTRODUÇÃO

O cancro da vulva, do colo e do endométrio representam, no conjunto, uma fatia importante dos cancros da mulher, estando associados a tratamentos agressivos e incapacitantes.

Nas últimas décadas temos assistido ao progressivo abandono da cirurgia radical associada à linfadenectomia no tratamento do cancro. Tal avanço deve-se aos progressos no campo da cirurgia, à incorporação da quimioterapia e radioterapia e, às descobertas a nível da biologia molecular^{1,2}.

No cancro ginecológico o estado ganglionar constitui um importante factor de prognóstico bem como um critério a considerar na decisão terapêutica³. O exame clínico e os exames imagiológicos actualmente disponíveis revelaram resultados pouco satisfatórios na avaliação dos gânglios, permanecendo a linfadenectomia como única técnica fiável para esse propósito^{3,4,5}.

Contudo, a linfadenectomia não está isenta de complicações, e a maioria das doentes com doença em estádios iniciais não beneficiará com o procedimento, pois só uma pequena percentagem destas doentes terá gânglios linfáticos invadidos^{6,7,8,9,10}.

A técnica do gânglio sentinela - identificação do primeiro gânglio que recebe a drenagem linfática do

tumor primário e que avaliará o estado ganglionar regional^{1,2,11,12}, surge como uma alternativa à linfadenectomia sistemática, reduzindo a morbilidade associada ao tratamento cirúrgico, sem todavia comprometer a sobrevivência^{3,4,6}.

Para identificação do gânglio sentinela (GS) tem-se recorrido a duas técnicas, que aparentemente se complementam, a linfocintigrafia e o uso de um corante vital - o *blue dye*^{3,4,13,14}.

Este "novo" conceito - gânglio sentinela - é actualmente aceite no tratamento do melanoma e do cancro da mama^{7,8,15}, estando a ser alvo de investigação a sua aplicabilidade em outros tipos de cancro, como o do colo uterino, da vulva e do endométrio, entre outros.

Objectivos: Averiguar a capacidade de identificação do gânglio sentinela nos cancros da vulva, do colo uterino e do endométrio, usando as duas técnicas mencionadas atrás, e determinar o valor preditivo negativo do gânglio sentinela. A detecção de micrometastases, recorrendo ao estudo imuno-histoquímico foi também um dos objectivos do trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado no serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), com a colaboração dos serviços de Medicina

Nuclear e de Anatomia Patológica, no período de Fevereiro de 1999 a Junho de 2004. Foram incluídas 18 doentes com cancros da vulva, colo e endométrio, histologicamente confirmados e classificados em estádios iniciais. Todas as doentes foram devidamente esclarecidas sobre os objectivos, riscos potenciais e benefícios do estudo, e deram o seu consentimento por escrito.

População do estudo - critérios de inclusão

Cancro da vulva: Mulheres com carcinoma espinhocelular histologicamente confirmado, com invasão do estroma (invasão em profundidade >1 mm); casos em que é tecnicamente possível injectar os produtos em 4 localizações peri-tumorais; sem gânglios inguino-femorais palpáveis.

Cancro do colo uterino: Mulheres portadoras de cancro do colo, com confirmação histológica, e classificado nos estádios IA2 e IIA; histerectomia radical com linfadenectomia pélvica e para-aórtica prevista.

Cancro do endométrio: Todas as mulheres com cancro do endométrio histologicamente confirmado; sem invasão da serosa uterina, trompas e ovários na ressonância magnética nuclear.

Crítérios de exclusão

Gravidez; doentes que houvessem sido submetidas previamente a outros tratamentos nomeadamente quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia; tumores da vulva >4 cm; alergia ao *blue dye*.

Material

Radiofármaco - Nanocolóides de albumina (Tc99m); corante vital - *blue dye*; Gama câmara; sonda de detecção para raios gama; e corantes/marcadores imuno-histoquímicos (hematoxilina-eosina e anticorpo MNF116).

Metodologia

Na véspera da intervenção cirúrgica a doente compareceu no serviço de Medicina Nuclear para realização de linfocintigrafia com nanopartículas coloidais de albumina humana (50-80nm), marcadas com Tc99m (tecnécio). A doente foi posicionada na câmara gama, em decúbito dorsal, e procedeu-se à

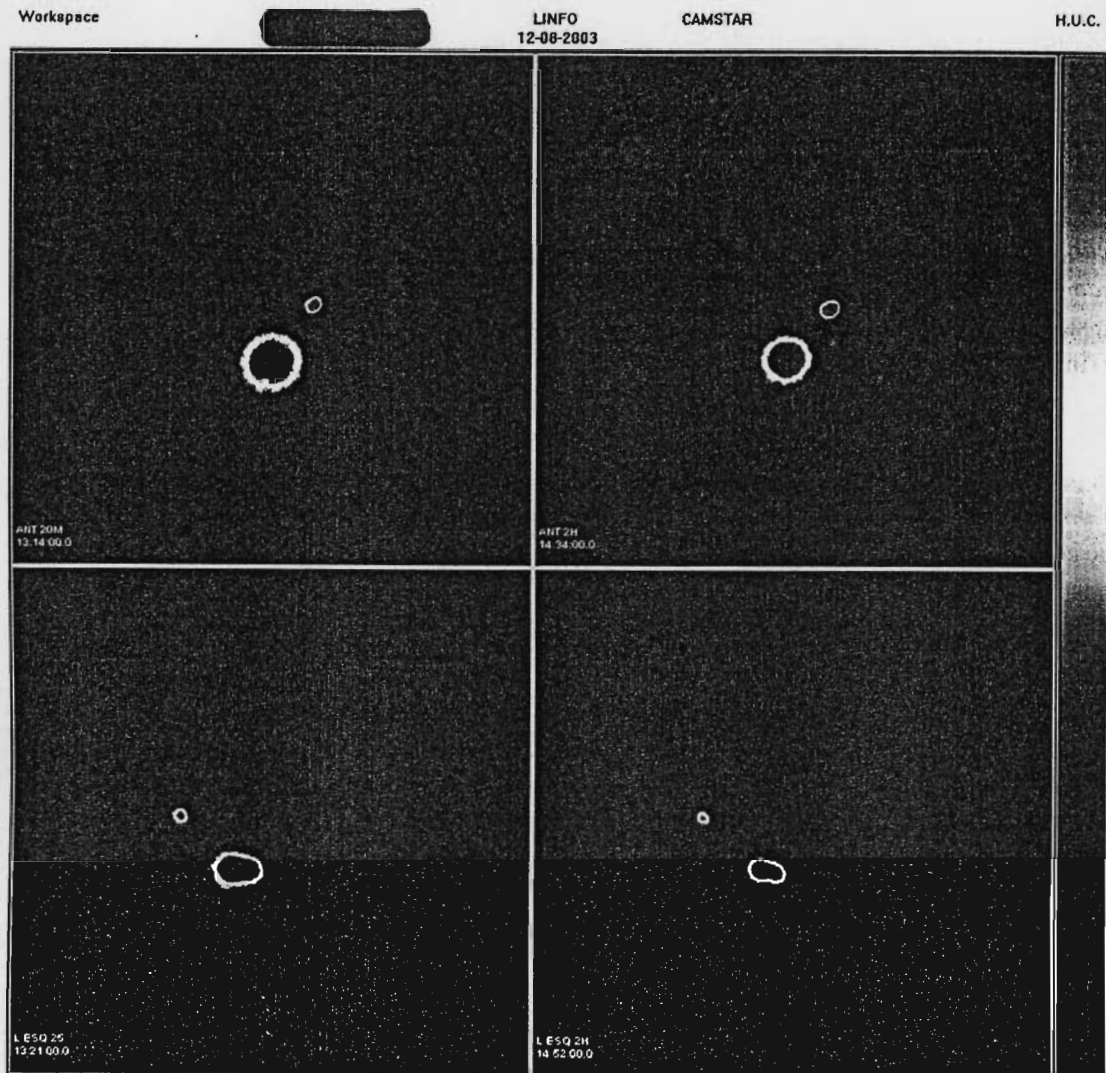
injecção peri-tumoral (no cancro da vulva e colo) e nos quatro quadrantes do colo (no cancro do endométrio), com agulha fina (25G), de 111MBq (3mCi) de 99mTc-Nanocoll (nanocoloides de albumina), num volume de 0,2ml. Seguidamente, deu-se início à aquisição do **estudo dinâmico**, durante 20 minutos, com o detector da câmara gama posicionado sobre a região abdominopélvica. No final deste primeiro estudo, aos 30 minutos, foram obtidas imagens estáticas em vistas anterior, posterior e laterais, com a duração de 5 minutos cada - **estudo precoce**, e às 2 horas - **estudo tardio** (Figura 1). Nos casos em que nesta fase, não se visualizaram gânglios sentinela, foram adquiridas imagens semelhantes às 4 horas após a administração do radiofármaco. Após a aquisição da última imagem assinalou-se na pele, com caneta apropriada, o local onde se encontrou o(s) gânglio(s) sentinela^{13,14,16}.

No dia da cirurgia, com a doente em posição ginecológica no cancro do colo e do endométrio e em decúbito dorsal com ligeira flexão e abdução das coxas no cancro da vulva, e sob anestesia geral, antes de qualquer incisão e com o auxílio da sonda de detecção de raios gama, procedeu-se à confirmação da(s) área(s) emissora(s) de radiação. No cancro do colo e do endométrio procedeu-se à laparotomia/laparoscopia e posteriormente à injecção peri-tumoral (nos quatro quadrantes) de 4 cc do corante vital *blue dye*. No cancro da vulva realizou-se primeiro a injecção peri-tumoral de 2 cc do corante vital *blue dye* usando agulha de 2 mCi, e posteriormente procedeu-se à incisão para a linfadenectomia inguino-crural^{16,17}. Em seguida procedeu-se à pesquisa dos vasos corados de azul, passando cuidadosamente a sonda de detecção de raios gama (inserida em manga esterilizada) com o objectivo de identificar e localizar o(s) GS. Após a identificação e excisão do gânglio procedeu-se a nova pesquisa de radioactividade com sonda na loca cirúrgica e no fragmento excisado, de modo a excluir outros focos emissores de radiação. Todos os gânglios assim identificados eram removidos e assinalados como GS.

Os GS excisados foram enviados para o serviço de Anatomia Patológica para estudo extemporâneo, sofrendo vários cortes de congelação, com 2 a 3 mm

Figura 1

Linfocintigrafia de carcinoma vulvar, onde se identifica um gânglio radioactivo



de espessura, e posterior coloração com hematoxilina-eosina. O estudo histológico era feito de imediato e o resultado transmitido via telefónica para o bloco operatório.

Posteriormente todos os fragmentos do gânglio foram fixados em formaldeído a 10% tamponado e processados em blocos de parafina, para estudo definitivo. Quando o estudo inicial em cortes de congelação de cada fragmento foi negativo, em cada bloco fizeram-se vários níveis de corte com 3μ de espessura cada, separados entre si por 30μ a 40μ , que se coraram com hematoxilina-eosina (entre 5 a

10 lâminas). Igual número de lâminas foi submetido a estudo imuno-histoquímico – pesquisa de células epiteliais no gânglio com o Anticorpo MNF116. No total foram estudadas 10 a 20 lâminas por cada bloco, quando o exame inicial teve um resultado negativo.

Os restantes procedimentos estiveram de acordo com o tratamento cirúrgico previamente definido para cada caso, tendo sido realizados após a identificação e excisão do GS.

No final comparamos os resultados do estudo extemporâneo dos GS identificados com o estudo dos gânglios das cadeias loco-regionais, que foram sempre

ressecados, independentemente do estudo extemporâneo.

RESULTADOS

Foram incluídas 18 doentes, 9 com carcinoma espinho-celular da vulva, 5 com carcinoma espinho-celular do colo uterino e 4 com adenocarcinoma do endométrio. A média das idades foi de 73 anos para o carcinoma da vulva, de 55 anos para o colo e de 65 anos para as doentes com tumores do endométrio.

Nas doentes com tumores da vulva ocorreu migração do radiofármaco na linfocintigrafia em todos os casos, e o GS foi identificado intra-operatóriamente nas 9 doentes, num total de 15 gânglios sentinela - dez gânglios coraram de azul e eram radioactivos, enquanto os outros cinco apenas eram radioactivos. O estudo extemporâneo dos GS revelou metastização em 6 gânglios (6 em 15 gânglios-correspondentes a 5 doentes), confirmada posteriormente no estudo definitivo (Tabela 1). Os dois GS com micrometastases identificadas no estudo definitivo tinham sido considerados como metastizados no estudo extemporâneo. O estudo dos gânglios secundários excisados,

num total de 78, revelou invasão em 2 gânglios que pertenciam a doentes com GS metastizado.

Dos cinco casos de carcinoma do colo, só em 4 se verificou migração do radiofármaco, tendo-se identificado intra-operatóriamente 7 GS, correspondentes a 3 doentes, todos coraram com o *blue dye* e eram radioactivos. Apenas um dos GS foi considerado como sede de invasão no estudo extemporâneo, o que foi posteriormente confirmado no estudo definitivo dos 7 GS (Tabela 1). Do esvaziamento linfático efectuado, às 3 doentes com GS identificado durante a cirurgia, obtiveram-se 31 gânglios, todos sem metástases.

Embora tenha ocorrido migração do radiofármaco em 3 das 4 doentes com adenocarcinoma do endométrio, só foi possível identificar intra-operatóriamente o GS numa doente - um GS identificado, cujo estudo extemporâneo foi negativo para invasão metastática, confirmado subsequente-mente no estudo definitivo. Excisados apenas 2 gânglios secundários, ambos não metastizados.

As doentes que participaram no estudo são seguidas em consulta no serviço de Ginecologia. Em Abril de 2005, com uma vigilância média de 27 meses (mínimo 12 e máximo 49 meses) nos carcinomas da

Carcinoma vulva	Identificação intra-operatória do GS	R	5 gg
		BD	0gg
		R+BD	10gg
	Estudo histopatológico do GS	extemporâneo	definitivo
	GS+	6	6
GS-	9	9	
Carcinoma colo	Identificação intra-operatória do GS	R	0gg
		BD	0gg
		R+BD	7gg
	Estudo histopatológico do GS	extemporâneo	definitivo
	GS+	1	1
GS-	6	6	

Tabela 1

Resultados da identificação intra-operatória e da comparação entre o estudo extemporâneo versus definitivo do GS. (R:radioactivo; BD:blue dye; gg:gânglios; GS+:gânglio metastizado; GS-: gânglio não metastizado).

vulva, verificou-se apenas 1 caso de recidiva, numa doente com 1 gânglio secundário invadido. No grupo do carcinoma do colo (3 doentes com GS identificado), ao fim de 23 meses de controlo clínico médio (mínimo 11 e máximo 33 meses) ocorreu um caso de recidiva, numa doente com gânglios secundários (7) não invadidos.

DISCUSSÃO

Perante os resultados obtidos nas doentes com tumores do endométrio, em que só foi possível identificar intra-operatóriamente o GS numa doente e o esvaziamento ganglionar foi incompleto, decidiu-se interromper o estudo neste grupo. A dificuldade na identificação talvez se relacione com o local da injeção dos marcadores (radiofármaco e blue dye), e/ou com a variabilidade na drenagem linfática destes tumores. Além disso, a idade avançada, co-morbilidades associadas e o biótipo característico destas doentes torna com frequência impossível o esvaziamento ganglionar completo.

Apesar da dimensão da amostra ser reduzida, 9 casos de carcinoma espinho-celular da vulva e 5 casos de carcinoma espinho-celular do colo, a análise dos resultados obtidos revela que a taxa de detecção do GS (sensibilidade) foi de 100% (9/9) no grupo com tumores da vulva e de 60% (3/5) nos tumores do colo. Verificamos que a combinação das duas técnicas é superior à do corante vital isolada na identificação intra-operatória do GS. Os resultados do estudo extemporâneo foram confirmados posteriormente no estudo definitivo dos gânglios identificados como GS. O valor preditivo negativo do GS foi de 100% em ambos os grupos, isto é, sempre que o GS foi negativo os gânglios linfáticos secundários excisados na linfadenectomia também o foram.

Os resultados do estudo estão de acordo com os dados publicados na literatura, e tal como estes, indiciam que a técnica do GS pode ser uma alternativa à linfadenectomia nos carcinomas da vulva (taxa de identificação do GS de 100% e VPN de 100%) e eventualmente nos do colo do útero (taxa de identificação do GS de 60% e VPN de 100%) em estádios iniciais.

Um dos objectivos do estudo consistiu também na identificação de micrometástases, recorrendo ao estudo imuno-histoquímico. Contudo, é ainda desconhecido o seu valor clínico. Há autores que defendem a linfadenectomia, outros a irradiação enquanto outros apenas a vigilância clínica. No nosso estudo, os dois casos de micrometástases tinham sido considerados como metastizados no estudo extemporâneo, e por isso mesmo ter-se-ia realizado a linfadenectomia.

Por enquanto a técnica do GS nestes tipos de tumor deve ser realizada apenas no contexto de ensaios clínicos^{3,6,7}, embora tal atitude seja discutível, segundo alguns autores, no carcinoma da vulva⁴. Os estudos publicados têm limitado valor estatístico, pelo facto das séries incluírem poucos doentes, com variáveis critérios de selecção e com recurso a técnicas também diferentes. Além disso foram realizados na fase de aprendizagem da técnica. Devemos por isso esperar por estudos multicêntricos que confirmem os dados apurados^{3,6}.

BIBLIOGRAFIA

1. Levenback C; Burke TW, Gershenson M et al: Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol*, 2: 163-7, 1994.
2. Terada KY, Shimizu M, Wong JH: Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*, 76:40-4, 2000.
3. Barrenger E, Cortez A, Grahek et al: Technique du ganglion sentinelle dans les cancers utérins: revue de la littérature. *Ann Chir*, 128(10):680-7, 2003.
4. Puig-Tintoré LM, Ordi J, Vidal-Sicart S et al: Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*, 88:29-34, 2003.
5. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM et al: Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*, 89:475-9, 2003.
6. Gotlieb WH: The assessment and surgical management of early-stage vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 17 (4):557-69, 2003.
7. Plante M, Renaud MC, Roy M: Sentinel node evaluation in gynecologic cancer. *Oncology*, 18 (1):75-87, 2004.
8. Fons G, ter Rahe B, Sloof G et al: Failure in detection of the sentinel lymph node with a combined technique of