

# MAPEAMENTO LINFÁTICO E DETECÇÃO DE LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE VULVA: ESTUDO PILOTO

## INTRODUÇÃO

O câncer de vulva representa 5% das neoplasias genitais femininas e, na maioria das vezes, o seu tratamento consiste em uma abordagem cirúrgica radical, incluindo a região inguinfemoral. Contudo, principalmente devido à linfadenectomia, essa abordagem cursa com inúmeras morbidades, como perda sangüínea excessiva, infecções de ferida operatória, linfoceles e linfedema de membros inferiores.

O conceito de linfonodo sentinela (LNS) encontra-se hoje amplamente validado para o câncer de mama e o melanoma cutâneo. O estado patológico do LNS reflete a realidade de toda área de drenagem da lesão (1,2). Este conceito aplicado ao câncer de vulva poderia beneficiar muitas pacientes com uma cirurgia mais precisa, elegante e com menos morbidades trans e pós-operatórias, além de melhor qualidade de vida.

Dentre as técnicas de mapeamento linfático e detecção do LNS, a utilização de radiocolóides e o uso do *gamma-probe* (cirurgia radioguiada), associados ou não ao corante azul patente, têm demonstrado os melhores resultados (1,3).

Objetivou-se com esse trabalho relatar nossa experiência inicial em biópsia de LNS no câncer de vulva, além de avaliar a factibilidade da técnica utilizando o <sup>99m</sup>Tc-fitato. Nossos resultados foram comparados com dados da literatura.

## MATERIAIS E MÉTODOS:

De abril de 2000 a agosto de 2004, 17 pacientes com idades variando de 34 a 82 anos (média de idade de 66,05 anos) em estádios I (5/17), II (8/17), III (2/17), IV (2/17) de câncer de vulva (FIGO 1988), sem qualquer tratamento prévio quanto à patologia, foram selecionadas. Todas as pacientes tinham avaliação histológica prévia das lesões: 14 correspondiam a carcinoma espino-celular (CEC) de vulva, 2 de melanoma de vulva e 1 de carcinoma adenóide cístico de glândula de Bartholin (Tabela 01).

PACIENTE	IDADE (ANOS)	ESTADIO (FIGO 1988)	TIPO HISTOLÓGICO
1	36	II	melanoma
2	61	IV	CEC
3	82	II	CEC
4	75	II	CEC
5	63	IV	CEC
6	63	III	CEC
7	71	II	CEC
8	60	II	CEC
9	72	II	CEC
10	69	III	CEC
11	72	I	melanoma
12	67	I	CEC
13	81	II	CEC
14	80	II	CEC

15	34	I	CEC
16	67	I	CEC
17	70	I	carcinoma adenóide cístico

Tabela 1: Perfil das pacientes selecionadas para o estudo.

Injetou-se 74 MBq (2,0 mCi) de  $^{99m}\text{Tc}$  – fitato nas pacientes com cirurgia marcada para o dia seguinte e 44,4 MBq (1,2 mCi) do material nas pacientes com cirurgia no mesmo dia. Essa dose foi injetada em um volume total de 0,8 ml, distribuídos em 3 a 4 pontos subepteliais, nas proximidades da lesão. Cerca de 2h após a injeção, adquiriu-se imagens linfocintilográficas planares da região pélvica das pacientes, nas projeções anterior e lateral (ais), utilizando-se uma gama-câmara de uma cabeça com colimador de baixa energia e alta resolução. Com auxílio de uma fonte radioativa, demarcou-se topograficamente, na pele das pacientes, os pontos de hiperconcentração do material (LNS). Durante a cirurgia utilizou-se um *gamma-probe* portátil para localização e biópsia dos LNS. Todas as cirurgias contaram com a presença de um médico do serviço de medicina nuclear durante o ato operatório, com a finalidade de calibrar e auxiliar no manuseio do *gamma-probe*, além de ajudar na localização dos LNS por meio da correlação entre as imagens linfocintilográficas, as demarcações cutâneas e as contagens observadas no monitor do aparelho portátil.

Em alguns casos a equipe cirúrgica injetou o corante azul patente em um volume de 1 a 3ml, minutos antes da incisão, para auxiliar visualmente a localização de linfonodos. Contudo, foram considerados LNS apenas os captantes.

Após a biópsia do LNS, todas as pacientes foram submetidas à linfadenectomia inguinfemoral uni- ou bilateralmente, de acordo com a lateralidade e com o tamanho da lesão e também com o padrão de migração observado na linfocintilografia. As linfadenectomias bilaterais foram realizadas via incisões separadas.

Além da região vulvar ressecada e dos LNS identificados todos os demais linfonodos ressecados foram estudados histopatologicamente. Utilizou-se o método HE, e os LNS foram avaliados com cortes de 3 mm e os demais, por amostragem, também com cortes de 3 mm. Os LNS negativos não foram estudados quanto à presença de micrometástases ou por meio de imunohistoquímica.

## RESULTADOS

Abordou-se cirurgicamente 33 regiões inguinais e o número total de linfonodos ressecados foi de 278. A média de linfonodos retirados por região inguinal foi de 8,42. (Tabela 2).

PACIENTE	CIRURGIA REALIZADA	LATERALIDADE LINFADENECTOMIA	No TOTAL LINFONODOS RESSECADOS
1	Vulvectomia + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	13
2	Vulvectomia + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	15
3	Vulvectomia + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	21
4	Vulvectomia + BLS +	U	28

	linfanectomia inguinfemoral		
5	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	15
6	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	U	5
7	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	27
8	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	11
9	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	17
10	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	22
11	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	14
12	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	12
13	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	16
14	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	17
15	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	U	8
16	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	14
17	Vulvectomy + BLS + linfanectomia inguinfemoral	B	23

Tabela 2: Conduta Cirúrgica.

Observou-se migração do  $^{99m}\text{Tc}$  – fitato em 100% das pacientes. Em 15/17 pacientes a migração ocorreu apenas para linfonodos da cadeia inguinfemoral, uni- ou bilateralmente. Na paciente 17, além de migração inguinfemoral, observou-se também migração para cadeia ilíaca. Em apenas 1 caso (paciente 16), ocorreu migração exclusivamente para cadeia ilíaca. Todos os LNS inguinfemorais foram abordados pela equipe cirúrgica e identificados através do *gamma-probe*. Todos os LNS ilíacos foram abordados, porém apenas 3/5 identificados. Assim, a taxa de identificação foi de 100% para linfonodos inguinfemorais e 60 % para ilíacos. A média de LNS ressecados na cirurgia foi de 1,64 LNS/paciente.

Encontrou-se pelo menos 1 LNS positivo em três pacientes distintas (pacientes 2, 5 e 8), sendo duas com estágio IV e uma com II. Na paciente 2, apenas 1 dos 2 LNS estava comprometido e os demais linfonodos estavam livres de doença. As pacientes 5 e 8, além de apresentarem LNS comprometidos, apresentaram pelo menos 1 outro linfonodo não sentinela comprometido. Em duas pacientes com LNS negativo (pacientes 10 e 13), uma em estágio III e outra em II, identificou-se outro linfonodo comprometido – 2 casos de falso negativo (Tabela 03). O valor preditivo negativo observado (VPN) foi de 85,71%.

PACIENTE	No / CADEIA LINFONODAL LS (LINFOCINTILOGRAFIA)	No / CADEIA LINFONODAL LS IDENTIFICADOS (CIRURGIA)	HISTOPATOLOGIA	
			LS	OUTROS LINFONODOS
1	3 C.Inguinofemoral	3 C.Inguinofemoral	-	-
2	2 C.Inguinofemoral	2 C.Inguinofemoral	+*	-
3	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
4	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
5	3 C.Inguinofemoral	3 C.Inguinofemoral	+*	+*
6	2 C.Inguinofemoral	2 C.Inguinofemoral	-	-
7	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
8	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	+*	+*
9	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
10	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	+**
11	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
12	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
13	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	+**
14	2 C.Inguinofemoral	2 C.Inguinofemoral	-	-
15	1 C.Inguinofemoral	1 C.Inguinofemoral	-	-
16	1 C Ilíaca	1 C.Ílíaca	-	-
17	3 C Inguinofemoral 4 C Ilíaca	3 C Inguinofemoral 2 C Ilíaca	- -	- -

\* Pelo menos 1 linfonodo positivo

\*\* Apenas 1 linfonodo positivo

Tabela 3: Avaliação dos LNS.

## DISCUSSÃO

A maior parte dos dados sobre pesquisa de LNS em cânceres de vulva diz respeito a CEC, muito embora dados sobre a aplicação do método no melanoma de vulva também sejam encontrados (3). Não se observou em revisão recente da literatura nenhum dado sobre pesquisa de LNS em carcinoma adenóide cístico de glândula de Bartholin.

A migração do material em 100% das pacientes encontra-se de acordo com os dados observados em outros trabalhos, utilizando diferentes radiofármacos (RF) (4,5,6,7,8,9). Este dado sugere que o  $^{99m}\text{Tc}$  – fitato pode ser seguramente usado para o mapeamento linfático e biópsia de LNS em cânceres de vulva. Também, a migração do radiofármaco para linfonodos inguinofemorais em 16/17 pacientes e a presença de linfonodos ilíacos em apenas 2 casos, obedeceu a lógica de drenagem da vulva, descrita na literatura (2).

A taxa de identificação de 100% para os LNS inguinofemorais observada em nosso estudo também foi relatada em trabalhos semelhantes (5,6,7,8), taxas de identificação inferiores como 96% e 91% também são descritas (10,11). Este dado também reforça a possibilidade do emprego seguro do fitato para a biópsia de LNS em cânceres de vulva. Já a não identificação de LNS em cadeia ilíaca, como ocorrido em nosso trabalho, encontra respaldo na literatura pelo fato de não ser, quase sem exceção, o primeiro sítio de drenagem das lesões vulvares (2) e de, tradicionalmente, proceder-se apenas a linfadenectomia inguinofemoral. Considerando todos as cadeias linfonodais, uma revisão de 12 estudos, incluindo um total de 353 pacientes, evidenciou taxa de detecção de 92% de LNS em pacientes com cânceres de vulva (1).

O VPN encontrado em nosso estudo, comparativamente menor que o observado em outros trabalhos (Tabela 4). Este fato pode ser atribuído alguns fatores: 1) experiência inicial da equipe com a técnica (curva de aprendizado); 2) os LNS não foram estudados quanto à presença de micrometástases e por meio de imunohistoquímica; 3) nos casos em que o azul patente foi usado, não se considerou LNS aqueles azuis porém não captantes.

A existência de uma curva de aprendizado para biópsia de LNS em câncer de mama e melanoma cutâneo, também pode ser aplicada ao câncer de vulva (3). Para o melanoma cutâneo, a fase de aprendizado corresponde aos 30 primeiros casos (3). Na opinião de Hullu e cols., a fase de aprendizado para biópsia de LNS em câncer de vulva corresponde, pelo menos, aos 10 primeiros casos consecutivos (3). Assim, entende-se que grande parte, senão todos os casos apresentados nesse estudo fazem parte da curva de aprendizado da equipe e, portanto, constituem um estudo piloto.

O fato de não se ter estudado os LNS negativos ao HE quanto à presença de micrometástases talvez tenha sido o principal responsável pelo VPN observado. Puig-Tintore e cols. em um estudo com 26 pacientes relataram que 38% dos linfonodos comprometidos apresentavam apenas micrometástases detectadas somente por ultra-estadiamento (10). Molpus KL e cols. em estudo semelhante também concluem em que o microestadiamento melhora a detecção de metástases em LNS de vulva (11). Em outro estudo com um total de 59 pacientes, Hullu e cols. relatam que o microestadiamento detectou metástases em 4 LNS que apresentaram-se negativos na avaliação histopatológica de rotina (7).

O fato de não se ter usado o azul patente ou, mesmo nos casos em que foi utilizado, ter-se considerado sentinela apenas os linfonodos captantes, também pode ter contribuído para o número de falso-negativos encontrado. Molpus KL e cols. descrevem que em 2 dos 11 casos de seu trabalho o corante azul auxiliou na detecção LNS adicionais, não captantes (11). As evidências apontam que a técnica combinada (radiocolóide e corante azul) é superior (1).

ESTUDO	No. CASOS	RF	AZUL PATENTE	TAXA MIGR.	TAXA IDENT.	VPN
Sliutz G. e cols, 2002 (4)	11	<sup>99m</sup> Tc-microcolóide	Não	---	100%	---
Moore G. e cols, 2003 (8)	21	<sup>99m</sup> Tc- enxofre coloidal	Sim	100%	100%	100%
Pitynski e cols, 2003 (11)	27	<sup>99m</sup> Tc-nanocolóide	Sim	100%	100%	100%
Estudo atual	17	<sup>99m</sup> Tc-fitato	Não*	100%	100%**	85,71%

\* Em alguns casos, mas não se levou em consideração na hora da identificação dos LNS.

\*\* Linfonodos inguinfemorais.

Tabela 4: Análise comparativa de estudos recentes.

## CONCLUSÃO

A técnica de biópsia de LNS em câncer de vulva utilizando-se o  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato a cirurgia radio-guiada é factível. O  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato, assim como para o câncer de mama e o melanoma cutâneo, parece ser mais um radiotraçador de excelência para a biópsia de LNS no câncer de vulva. Para que se obtenha maior acurácia com a técnica é necessário equipe cirúrgica experiente no método, estudo dos LNS quanto à presença de micrometástases pelo HE (ultraestadiamento) e imunohistoquímica, além do uso do azul patente associado. Uma vez validado o conceito de LNS em cânceres de vulva, a abordagem cirúrgica menos agressiva poderá evitar a grande morbidade da dissecação linfonodal inguinofemoral.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Plante M, Renaud MC, Roy M. Sentinel node evaluation in gynecologic cancer. *Oncology (Huntingt)*. 2004 Jan;18(1):75-87; discussion 88-90, 95-6.
- 2- Sohaib SA, Moskovic EC. Imaging in vulval cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Aug;17(4):543-56.
- 3- de Hullu JA, van Der Zee AG. Sentinel Node Techniques in Cancer of the Vulva. *Current Women's Health Reports* 2003, 3:19–26
- 4- Zambo K, Schmidt E, Hartmann T, Kornya L, Dehghani B, Tinneberg HR, Bodis J. Preliminary experiences with sentinel lymph node detection in cases of vulvar malignancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Sep;29(9):1198-200. Epub 2002 Jul 23.
- 5- Sliutz G, Reinthaller A, Lantsch T, Mende T, Sinzinger H, Kainz C, Koelbl H. Lymphatic mapping of sentinel nodes in early vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Mar;84(3):449-52.
- 6- Sideri M, De Cicco C, Maggioni A, Colombo N, Bocciolone L, Trifiro G, De Nuzzo M, Mangioni C, Paganelli G. Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia. *Tumori*. 2000 Jul-Aug;86(4):359-63.
- 7- de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, Aalders JG, van Der Zee AG. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(15):2811-6.
- 8- De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, Maggioni A, Bocciolone L, Mangioni C, Colombo N, Paganelli G. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2000 Jan;82(2):295-9.
- 9- Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, Falkenberry S. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2003 Jun;89(3):475-9.
- 10- Puig-Tintore LM, Ordi J, Vidal-Sicart S, Lejarcegui JA, Torne A, Pahisa J, Iglesias X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2003 Jan;88(1):29-34.

- 11-** Molpus KL, Kelley MC, Johnson JE, Martin WH, Jones HW 3rd. Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *J Reprod Med.* 2001 Oct;46(10):863-9.
- 12-** Pitynski K, Basta A, Oplawski M, Przeszlakowski D, Hubalewska-Hola A, Krysztopowicz W. [Lymph node mapping and sentinel node detection in carcinoma of the cervix, endometrium and vulva] *Ginekol Pol.* 2003 Sep;74(9):830-5.