

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia

**Pesquisa do Linfonodo Sentinela em Câncer Gástrico com o
Corante Vital Azul Patente**

Márcio Fernando Boff

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2005

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia

**Pesquisa do Linfonodo Sentinela em Câncer Gástrico com o
Corante Azul Patente**

Márcio Fernando Boff

Orientador: Prof. Dr. Carlos Cauduro Schirmer
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Albano Edelweiss

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre
2005

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina : Cirurgia

**Pesquisa do Linfonodo Sentinela em Câncer Gástrico com o
Corante Azul Patente**

Márcio Fernando Boff

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre

2005

A meu pai Idalino e minha mãe
Lorena, sou muito grato e espero poder
retribuir todo amor, carinho e incentivo
que me deram durante esta nova jornada
de vida.

A minha amada namorada,
companheira e futura esposa Clarissa,
por representar tudo de bom que
ocorreu na minha vida.

Agradecimentos

Aos Cirurgiões: Luciano Neto Santos, Fausto Finger, Mário Fedrizzi, Walter Porto e Ademir Cadore por terem sido os primeiros incentivadores nesta área que atuo, e terem sido um exemplos de cirurgiões durante a minha vida acadêmica.

Ao Dr. Humberto Polesso, professor da cadeira de técnica cirúrgica a quem devo grandes ensinamentos e orientações sobre a vida de um cirurgião.

Ao Dr. Raul Pruinelli, grande preceptor que hoje tem o carinho de me chamar de filho , por representar um personagem muito importante para a minha vida e por ter sido a pessoa fundamental para a minha entrada no mestrado de cirurgia.

Aos meus colegas , amigos e conselheiros Dr. Gerson Junqueira Junior e Dr. Ronaldo Oliveira da Silva aos quais devo muito respeito e admiração pelas oportunidades que me deram no final da residência médica.

Ao professor doutor Luiz Fernando Moreira pedra fundamental neste programa de pós graduação .

Aos meus irmãos Melisa Boff e Cristiano Boff os quais eu amo muito.

Aos pacientes com Câncer Gástrico, pois mesmo diante a um grande problema em suas vidas, participam de pesquisas que ajudaram seus próximos.

Ao meu orientador Professor Doutor Carlos Cauduro Schirmer pela sua tranqüilidade, amizade e grande incentivo durante todo o meu mestrado. Fiquei muito grato em ser seu aluno nesta pós-graduação. Meus sinceros votos de admiração e amizade.

A minha Co-orientadora, Professora Doutora Maria Isabel Albano Edelweiss, pessoa a qual conheci nesta pós-graduação e mesmo com o pouco tempo de convívio passei a ter grande admiração.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
RESUMO	X
SUMMARY	XII
1- INTRODUÇÃO	1
1.1 - CÂNCER GÁSTRICO	1
1.2 - LINFONODO SENTINELA	7
2 – OBJETIVOS	15
2.1 – OBJETIVO PRINCIPAL	15
2.2 – OBJETIVO SECUNDÁRIO	15
3 - PACIENTES E MÉTODO	16
3.1 - CRITERIOS DE INCLUSÃO	16
3.2 - CRITERIOS DE EXCLUSÃO	16
3.3 – ÉTICA	17
3.4 – MÉTODO	17
3.5 - TÉCNICA CIRÚRGICA	18
3.6 - ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA	20
3.7 - ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA	24
3.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	25
4 – RESULTADOS	26
5 – DISCUSSÃO	34
6 – CONCLUSÕES	48
7 – BIBLIOGRAFIA	49
8 – ANEXOS	58
9 – ARTIGO	62

LISTA DE ABREVIATURAS

LFNsn : linfonodo sentinela

LFNñsn : linfonodo não sentinela

AHC : artéria hepática comum

LFNsn + : linfonodo sentinela positivo

LFNñsn + : linfonodo não sentinela positivo

mL : mililitro

cm : centímetro

LFN : linfonodo

HE : hematoxilina e eosina

IHQ : imuno-histoquímica

mm : milímetro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema gráfico do linfonodo sentinela

Figura 2 – Linfocintilografia de melanoma no dorso e marcação linfonodos sentinelas nas duas axilas

Figura 3 - I- Injeção do corante peri-lesional II- Localização cirúrgica III – Linfonodo sentinela

Figura 4 - Esquema gráfico da drenagem linfática gástrica e suas estações de acordo com a classificação japonesa.

Figura 5 – Localização anatômica dos tumores gástricos.

Figura 6 – Esquema visual da classificação macroscópica dos tumores precoces.

Figura 7 – Ilustração dos tipos macroscópicos de tumores avançados.

Figura 8 – Imuno-histoquímica : A- Clusters de células B – Células Neoplásicas Isoladas.

Figura 9 – Esquema gráfico com localização tumoral e respectivos linfonodos sentinelas.

Figura 10 – Tumor gástrico em parede posterior, visualização de trajeto linfático e presença de LFNsn em topografia de artéria gástrica esquerda.

Figura 11 – Linfonodo Sentinela em localização da artéria hepática comum(AHC).

Figura 12 - Micrometástases: A - IHQ e B – HE.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sub-divisões dos tumores precoces.

Tabela 2 – Características dos pacientes, localização e tamanho dos tumores.

Tabela 3 – Características anatomopatológicas e tipo de gastrectomia.

Tabela 4 – Características dos pacientes, número de linfonodos sentinela, linfonodos sentinelas positivos (LFNsn +), linfonodos não sentinelas positivos (LFNñsn +) localização dos linfonodos sentinelas em relação ao tipo de linfadenectomia e total de linfonodos dissecados (LFNsn mais LFNñsn) por caso.

Tabela 5 – Estadiamento e resultado de avaliação anatomopatológica com HE e IHQ dos linfonodos sentinelas.

Tabela 6 – Linfonodos sentinelas e suas localizações de acordo com estações linfonodais.

Tabela 7 – Classificação TNM e estadiamento.

RESUMO

PALAVRAS CHAVES

Câncer Gástrico, Linfonodo Sentinela, Metástases Linfonodais, Neoplasia Gástrica, Cirurgia Radioguiada

OBJETIVO

O objetivo principal desta estudo é demonstrar a factibilidade técnica da pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico com o uso do corante vital azul patente.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizada a pesquisa do linfonodo sentinela em 10 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico que não apresentavam linfonodos metastáticos no momento do estadiamento clínico. Injetava-se em quatro quadrantes do tumor, 0,5 mL de azul patente. Os linfonodos que se coraram de azul após 5 minutos da injeção do corante foram classificados como linfonodos sentinelas, ressecados e enviados em separado para análise anatomopatológica . A cirurgia recomendada foi a gastrectomia seguida de linfadenectomia D2. A análise anatomopatológica dos linfonodos sentinelas seguiu a rotina de avaliação dos demais linfonodos , sendo feita coloração com hematoxilina e eosina (HE) . Nos casos com resultados negativo em HE, foi realizado imuno-histoquímica.

RESULTADOS

A pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico foi realizada de julho de 2002 a dezembro de 2004. Participaram 12 pacientes, sendo 8 mulheres e 4 homens , com idade média de 64,5 (48-87 anos) anos. A localização dos tumores no estômago foi: antro (9 casos), corpo (2 casos) e fundo (1 caso). Identificaram-se em média 3,25 (2-6) linfonodos

sentinelas por paciente. A localização dos linfonodos sentinelas em relação às estações linfonodais pela classificação japonesa foi pelo menos 1 linfonodo sentinela em estação perigástricas D1 e 7 pacientes apresentaram linfonodos sentinelas localizados em estações D2. Em cinco casos observou-se linfonodos sentinelas positivos para células malignas. A factibilidade da técnica foi de 100%. A acurácia do método foi de 90,9% . Em 10 de 11 casos foi possível prever as características linfonodais regionais pela concordância da análise anatomopatológica entre os linfonodos sentinelas e não sentinelas.

CONCLUSÃO

A técnica do linfonodo sentinela em câncer gástrico demonstrou ser factível com o uso do corante azul patente. O método mostrou ser promissor como técnica minimamente invasiva para estadiar tumores gástricos, nesta casuística inicial.

1 -INTRODUÇÃO

1.1 - O CÂNCER GÁSTRICO

O câncer de estômago atualmente é o terceiro tumor maligno mais freqüente no mundo, com aproximadamente 870 mil casos novos por ano. Em homens, a incidência é duas vezes maior do que em mulheres. Cerca de dois terços dos casos ocorrem em países em desenvolvimento.(81) Na década de 50, o câncer gástrico representava 20 a 30% de todas as mortes por neoplasia diagnosticadas. Hoje se observa uma queda na sua incidência e menos mortes atribuídas a este tipo de câncer. Aproximadamente 3% das mortes por câncer podem ser atribuídas a tumores gástricos. As razões para esta diminuição de incidência e mortalidade não estão totalmente compreendidas, mas atribuem-se as melhorias nas condições de saúde da população, nos métodos de investigação e realização de diagnósticos precoces.(4)

A incidência pode variar muito de região para região no globo terrestre. Observa-se incidências altíssimas como na Costa Rica com 77,5 casos para 100 mil habitantes, incidências altas como no Japão, Chile e Rússia com aproximadamente 50 casos por 100 mil. Esta variação é secundária a fatores sociais, culturais e ambientais.(1)

Segundo os dados da *American Cancer Society*, em 2004 nos Estados Unidos foram diagnosticados 24.710 casos novos de câncer gástrico, sendo destes 13.640 homens e 9.070 mulheres e neste ano ocorreram 11.780 mortes por câncer gástrico e desses 6.900 foram homens. A incidência no Estados Unidos é de aproximadamente 7,5 casos para cada 100 mil habitantes.(2)

O número de casos novos de câncer de estômago estimados para o Brasil em 2005, é de 15.170 entre homens e de 7.975 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 17 casos novos a cada 100 mil homens e 9 para cada 100 mil mulheres. (80)

No Rio Grande do Sul esta incidência é de 7,42 casos para cada 100 mil habitantes e na região de Porto Alegre é de 6,01 casos por 100 mil; valores relativos ao ano de 2001.(54) Estima-se que no ano de 2005 ocorrerão 1850 novos casos de câncer gástrico no Rio Grande do Sul e em nossa capital são estimados 240 novos casos neste ano.(80)

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais freqüente nas regiões Norte e Nordeste. Nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste é o terceiro mais freqüente. Para as mulheres é o terceiro mais freqüente na região Norte . Na região Nordeste é o quarto mais freqüente. Nas demais regiões, Centro-Oeste Sudeste e Sul é o quinto mais freqüente.(80)

A taxa de mortalidade geral por câncer gástrico, que nos anos 80 era de aproximadamente 17%, pouco mudou. Tratamentos complementares como quimioterapia e radioterapia pouco ajudam na melhora dos índices de sobrevida neste tipo de neoplasia (18). Os melhores resultados são obtidos por cirurgiões orientais que demonstraram através de cirurgias radicais aumentar a sobrevida global dos pacientes.(53)

A causa específica deste tipo de neoplasia não foi encontrada , mas dados epidemiológicos demonstram que seja multifatorial. Muito é estudado dos fatores causais do câncer gástrico, mas não se pode afirmar que algum fator isolado seja causador. Fatores relacionados com a carcinogênese que tem forte associação ao câncer gástrico são pesquisados freqüentemente.(3) Os fatores que podem estar relacionados e apresentam fortes evidências epidemiológicas são : dietas, o fumo, condições de conservação de

alimentos, infecção por *Helicobacter pylori*, pólipos adenomatosos, cirurgias gástricas prévias, anemia perniciosa e doença de Ménétrier.(5) (55)

O estudo da genética molecular tem demonstrado a associação da carcinogênese gástrica a fatores ambientais e alterações moleculares. A exemplo disso, verificam-se mutações no gene p53, gene de supressão tumoral ligado a apoptose, e que apresenta frequentemente associação ao câncer gástrico. Os fatores ambientais como o fumo e as nitrosaminas estão muito associados a mutações como a relatada acima.(56)

O tipo histológico de neoplasia gástrica mais incidente e estudada é o adenocarcinoma, que constitui 95% dos casos. Os demais ficam a cargo de linfomas, tumores carcinóides, tumores estromais gastrointestinais, leiomiossarcomas e tumores epidermóides. A classificação anatomopatológica mais utilizada é a de Lauren, criada em 1965, a qual divide os tumores em tipo intestinal e difuso. Os cânceres do tipo intestinal são os menos agressivos, relacionados a processos de carcinogênese prolongados e tendem a predominar em regiões onde a incidência de câncer gástrico é alta. Apresentam na microscopia uma estruturação glandular que muito lembra o epitélio colônico, com infiltração inflamatória difusa e metaplasia intestinal freqüente. O tipo difuso é composto por grupos de pequenas células agrupadas e uniformes, verifica-se menor processo inflamatório peri-tumoral, apresenta progressão linfática e peritoneal precoce, determinando um pior prognóstico quando presente. Este tipo de tumor é geralmente encontrado em pacientes jovens, mais freqüentemente em mulheres e em regiões onde o câncer gástrico não é comum.(6)

Outra classificação anatomopatológica utilizada é a graduação histológica, onde os tumores são divididos em quatro tipos: I – bem diferenciado, II - moderadamente diferenciado, III - pouco diferenciados e IV – indiferenciados. Este tipo de classificação

está relacionado a prognóstico, onde tumores com menor diferenciação apresentam piores prognósticos e tumores bem diferenciados apresentam melhor prognóstico.(3) (6)

Quanto à apresentação clínica, os tumores gástricos não costumam causar sintomas específicos. A maioria dos sintomas se dará quando a doença estiver em fase avançada. Desconforto epigástrico, simulando doenças dispépticas benignas acabam por preceder o achado de um câncer gástrico em aproximadamente 6 à 12 meses. A maioria dos pacientes apresenta como sintoma inicial rápida perda de peso, dor epigástrica, anorexia e vômitos, o que geralmente significa doença avançada. A dor epigástrica é geralmente similar à dor causada por úlceras pépticas que aliviam com consumo de alimentos, pode simular dor da *angina pectoris* e outros quadros dispépticos. Disfagia é geralmente relacionada com lesões na junção esofagogástrica. Tumores do antro tendem a provocar sintomas de dificuldade de esvaziamento gástrico. Raramente quadros de oclusão colônica são relacionados à invasão por tumores gástricos. Massa palpável pode estar presente em até 30% dos casos. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam um ou mais sintomas de doença avançada. Os sinais mais frequentes de doença avançada são: a palpação de linfonodo supraclavicular esquerdo (linfonodo de Virchow), massa palpável no exame retal (prateleira de Blumer) , implantação tumoral na região umbilical (*Sister Mary Joseph*) , ascite , icterícia , metástases hepáticas ou massa pélvica. As principais vias de disseminação são para linfáticos perigástricos, hematogênica para o fígado e trans-celômico para a cavidade peritoneal. Tumores gástricos estão associados com perda crônica de sangue, mas raramente vemos sangramentos digestivos altos referentes a neoplasias gástricas.(51) (55)

O estadiamento clínico do câncer gástrico é realizado através dos exames: endoscopia com biópsias da lesão, raio-X contrastado, ecografia abdominal, , ecografia endoscópica e tomografia computadorizada. O restante do estadiamento é realizado por

procedimento cirúrgico, seja por videolaparoscopia, ou por laparotomia, seguido de avaliação anatomopatológica. A classificação mais utilizada para se estadiar é a TNM (anexo 2) (57) , na qual são avaliados critérios como características locais do tumor, comprometimento linfonodal regional, presença de metástases à distância e presença ou não de doença residual.

Quanto ao tratamento do câncer gástrico, temos a cirurgia como a única terapia com possibilidade de cura (7) (17). Pouco pode ser oferecido por outras terapias anti-neoplásicas (18). A cirurgia padrão no câncer gástrico permanece controversa. Existem duas correntes mundiais. Os orientais, que demonstram que cirurgias radicais com linfadenectomias regionais extensas podem melhorar a sobrevida (53) e a corrente ocidental, a qual não consegue reproduzir os resultados melhores apresentados pelos orientais e que desta maneira afirmam que linfadenectomias extensas não acrescentam melhor sobrevida e apresentam um aumento de morbidade e mortalidade cirúrgica (17) (58) (59).

Nos últimos anos, com o melhoramento das técnicas e do material de videolaparoscopia, novos procedimentos cirúrgicos tornaram-se realizáveis por esta técnica. Procedimentos menos agressivos e com resultados iguais ou superiores as cirurgias realizadas por laparotomia estão sendo estudados. No câncer gástrico, a laparoscopia ainda não é recomendada como padrão e nem como opção. A cirurgia padrão recomendada pelos centros médicos mais conceituados é a gastrectomia por laparotomia .Recomenda-se a videolaparoscopia somente como método de estadiamento e não como terapêutico. Acredita-se que em algum momento a mesma poderá ser uma opção terapêutica, principalmente em tumores precoces. A proposta da pesquisa do linfonodo sentinela apóia-se neste conceito de cirurgias menos invasivas e com melhor capacidade de tratar e predizer o prognóstico dos pacientes.(55)

Com a progressão de técnicas menos invasivas em diversas patologias vemos também a tendência de desenvolver maneiras de estadiar o paciente com câncer gástrico sem deixar de tratá-lo adequadamente. Técnicas de mucosectomia e ressecções videolaparoscópicas estão entre essas técnicas. Outra ferramenta que está sendo utilizada, em pesquisas clínicas, para estadiar estes pacientes é análise anatomopatológica seguida de imunohistoquímica nos casos em que os linfonodos não demonstram metástases. A comprovação de micrometástases passa ser uma tentativa de estadiar melhor estes pacientes para poder definir melhor o prognóstico. No entanto, no momento não temos uma resposta adequada do valor destas micrometástases, visto que os trabalhos publicados não conseguem ter resultados semelhantes em relação ao prognóstico (78) (79). Outro ponto conflitante é o que se define como micrometástases. O termo é derivado da avaliação anatomopatológica e imunohistoquímica em câncer de mama e não de trabalhos exclusivos em câncer gástrico. O que verificamos como definição de micrometástase é tamanho da metástase menor que 2 mm em um linfonodo (79). Porém o termo micrometástase aceita uma conotação para vários outros tipos de implantes tumorais em linfonodos, como pequenos focos de tumor e células tumorais espalhadas. Técnicas de análise molecular também podem ser utilizadas para a detecção da presença de metástases linfonodais, porém os resultados até o momento são limitados, visto que ocorre uma supersensibilidade nos testes, gerando, possivelmente, resultados positivos superestimando clinicamente a presença de metástases. Isto pode fazer com que pacientes migrem para estádios superiores e isto não apresentará correlação clínica, criando falsos grupos de pacientes (77) (78) (79).

Quanto ao prognóstico dos pacientes portadores de câncer gástrico vemos que a sobrevida média estimada para os países desenvolvidos e em desenvolvimento é de, respectivamente, 28% e 18%. Estima-se que a média mundial seja aproximadamente 21%

(81). Estes dados nos levam a acreditar que o tratamento e o diagnóstico deste tipo de neoplasia não estão adequados e por isso devemos procurar novas técnicas para diagnosticar e tratar estes pacientes.

1.2 - O LINFONODO SENTINELA

O linfonodo sentinela é considerado o primeiro linfonodo ou os primeiros a receberem a drenagem linfática de determinada região anatômica (52). Podemos ilustrar o entendimento do conceito do linfonodo sentinela como na figura abaixo, onde um tumor apresenta um primeiro linfonodo que recebe sua drenagem e possivelmente seja o primeiro local de implantação de metástases.

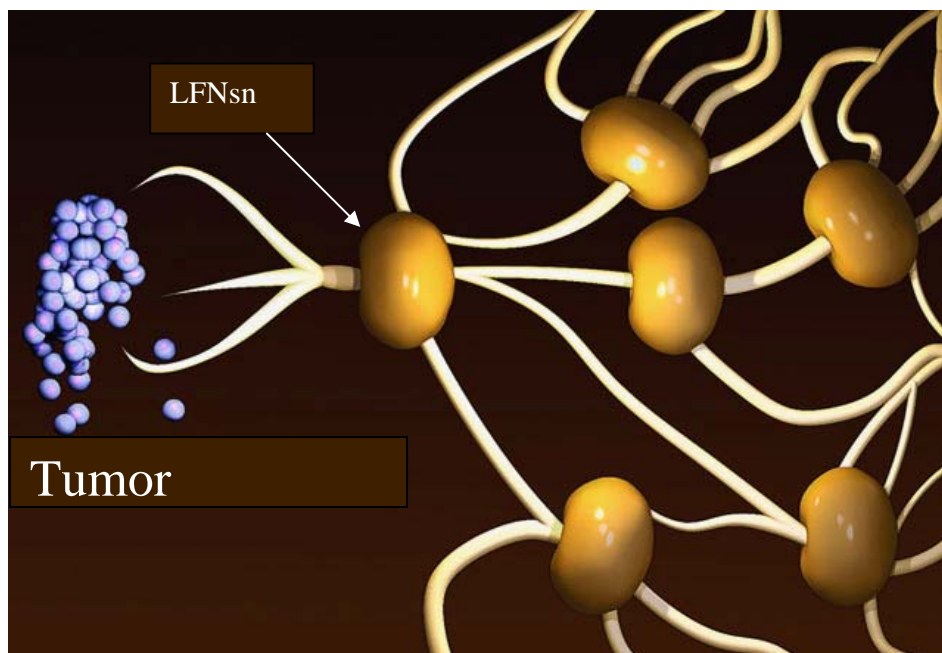


Figura 1 – Esquema gráfico do linfonodo sentinela

Os tumores e suas disseminações há muito tempo estão sendo estudados. Relatos históricos, do começo do século VI, demonstraram as primeiras descrições do envolvimento do sistema linfático por tumores originários da mama e sua forma de disseminação. Muitos séculos após, novas pesquisas apresentadas por médicos e anatomistas começaram a apresentar teorias da progressão linfática dos tumores e isso culminou na identificação das possíveis rotas de disseminação das células tumorais (60). Por volta de 1950, Weinberg e Greaney (61) desenvolveram uma maneira de visualizar cadeias linfáticas através do uso um corante chamado *sky-blue* em cirurgias de câncer gástrico. Este relato provavelmente seja o primeiro trabalho que demonstrou a migração linfática do câncer gástrico e com isso impulsionou pesquisas nesta área. Da mesma forma, Morl (62), em 1952, demonstrou a migração de células tumorais de câncer de mama para o sistema linfático da axila utilizando uma tinta indiana. Em 1953, Sherman e Ter-Pogossian,(63) utilizaram um colóide dourado para localizar linfonodos regionais no intra-operatório de cirurgias intestinais, injetando este colóide no interstício do abdome e isso conseguiu determinar uma melhor compreensão das disseminações linfáticas abdominais.(44)

Um grande passo foi dado durante o século XX com o desenvolvimento da linfocintilografia. Ela constitui um método de verificação de rotas linfáticas através da injeção de um radioisótopo (elemento natural ou artificial que emite radioatividade, exemplo: enxofre , tecnécio.) usado geralmente associado a um veículo de pequenas dimensões (dextran, fitato , albumina, carbono). De acordo como a necessidade da visualização dos vasos linfáticos se escolhe o tipo mais adequado de elemento. Quando estamos pesquisando o linfonodo sentinela temos que utilizar um veículo que tenha um tamanho adequado para migrar através dos vasos linfáticos mas que não ultrapasse o

primeiro linfonodo que recebe aquela drenagem. Isto é conseguido através do uso de particular extremamente pequenas como é o caso do fitato marcado com tecnécio-99m. Este passa por filtro de milipore de 0,22 micras e apresenta migração adequada pelos vasos linfáticos e chegando aos linfonodos não ultrapassá-os devido ao seu tamanho. A leitura desta emissão de radiação é feita por uma gama câmara. A gama câmara constitui uma sala provida de um leitor de radioatividade o qual faz o medição da radiação emitida pelo radioisótopo no paciente, demonstrando graficamente pontos de maior emissão de radioatividade. No começo dos anos 50, muitos radioisótopos foram pesquisados como marcadores de rotas linfáticas em humanos e hoje é possível realizar a marcação linfática com vários tipos de radioisótopos e também com diferentes tipos de veículos (50).

Em 1960, tivemos a primeira descrição do termo linfonodo sentinela. A Gould e colaboradores (64) é creditado o uso do termo linfonodo sentinela, utilizando a nomenclatura para o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática em cirurgias de câncer de parótida. Uma década depois, Kett e colaboradores (65) descreveram o termo *sorgius node*, como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática do câncer de mama, no entanto este termo não foi mais utilizado. Em 1977, Cabannas (66) descreve a importância fisiológica deste primeiro linfonodo no seu estudo em câncer de pênis. A partir disto, ele postulou que a ressecção do carcinoma de pênis poderia ser seguida de uma linfadenectomia limitada de acordo com o resultado anatomopatológico do linfonodo sentinela.

Vários anos se passaram e somente em 1992, o verdadeiro valor do linfonodo sentinela ficou evidenciado quando Morton e colaboradores(8) demonstraram a sua aplicação no melanoma maligno. Há mais de 25 anos antes de sua publicação, os autores acima já utilizavam um colóide dourado para estudar as drenagens linfáticas de melanomas

no tronco. Eles descreveram a importância do uso da linfocintilografia para identificar as bases linfonodais acometidas pelo melanoma no tronco. Através do mesmo raciocínio do linfonodo sentinela e da migração tumoral , relataram a possibilidade de realizar a linfadenectomia ilíaca e da fossa obturadora de acordo com o resultado do linfonodo de *Cloquet* (último linfonodo ilíaco). Conseguiram através de seus estudos demonstrar que o linfonodo sentinela apresentava 99% de acurácia em determinar as características linfonodais daquela estação linfática. Portanto, pacientes portadores de um linfonodo sentinela negativos seriam poupados da morbidade de uma linfadenectomia regional.(8)

Nos primeiros anos da década de 1990, os autores Krag e colaboradores (67) e Giuliano e colaboradores (9) apresentaram os primeiros resultados da pesquisa do linfonodo sentinela em câncer de mama, com sucesso similar ao apresentado no melanoma maligno.

Com o passar dos anos começaram a aparecer resultados do uso do linfonodo sentinela em outros tipos de tumores, incluindo câncer colorretal (1997) (35), tumores das células de Merkel (1997) (68), tumores de tireóide (1998) (69), câncer vulvar (1998) (70), câncer de próstata (1999) (71), câncer de pulmão (1999) (72), câncer gástrico (1999), câncer esofágico (2000) (12) e câncer de canal anal (2001) (73).

As técnicas para se localizar o linfonodo sentinela variam. No melanoma, a técnica constitui na injeção de um radiofármaco peri-lesional aproximadamente 6 horas antes da cirurgia. Após, é feita a localização topográfica onde se encontra o linfonodo sentinela, através da leitura da emissão de irradiação em uma gama câmera e se obterá uma imagem como a abaixo na figura 2.

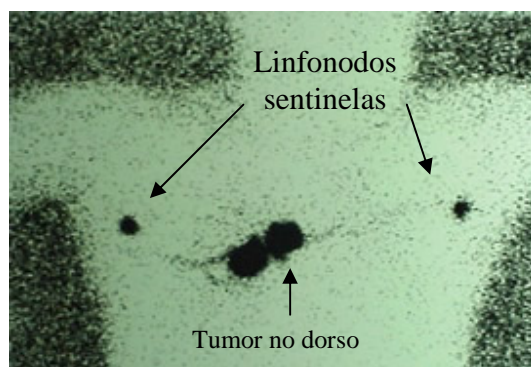


Figura 2 – Linfocintilografia de melanoma no dorso e marcação linfonodos sentinelas nas duas axilas

Após a localização topográfica dos linfonodos sentinelas, o paciente está em condições de seguir o procedimento. Com o paciente sob anestesia é injetado um corante peritumoral, que geralmente no melanoma é o azul patente, e após 5 minutos deverá ser iniciada a localização cirúrgica dos linfonodos sentinelas como demonstrado nas fotos abaixo.



Figura 3 - I - Injeção do corante peritumoral II - Localização cirúrgica III – Linfonodo sentinela.

A detecção do ou dos linfonodos sentinelas são feitas através do uso de um detector manual de irradiação chamado *gama-probe*. O *gama-probe* é uma sonda que possuiu cristais de sódio em sua ponta , os quais vibram em presença de material radioativo e suas vibrações são transformadas em sinais elétricos que se aumentam de intensidade de acordo com a quantidade de radiação a qual a ponta do *gama probe* está exposta, e por final os sinais elétricos são transformados em sinais sonoros , o que permite detectar pontos com maior emissão de radiação e com isso localizar o linfonodo sentinela . No caso de utilizarmos somente o corante , a detecção dos linfonodos sentinelas é feita através do método visual , onde os linfonodos que se corarem de azul são classificados de linfonodos sentinelas

Quanto à pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico, Maruyama e colaboradores (12) publicaram em 1999 as primeiras experiências sobre o assunto com título de “A biópsia do linfonodo sentinela poderia indicar a extensão da linfadenectomia na cirurgia do câncer gástrico?”. A resposta neste artigo foi que era precoce para se poder modificar uma conduta pré-estabelecida por um método que não apresentava resultados ainda comprovados. Neste momento o linfonodo sentinela era pesquisado através do uso exclusivo de corantes e a grande dúvida que os autores estavam preocupados era sobre as possíveis metástases que poderiam estar presentes em estações linfonodais do segundo nível (D2) e estas não serem detectadas pelo método.

No ano de 2000, Tsoulas e colaboradores (13) publicam um artigo sobre o mapeamento linfático e linfonodo sentinela de neoplasias do trato gastrointestinal. Nesta publicação os autores estudaram tumores de estômago, cólon e reto, pâncreas, intestino

delgado e encontraram uma acurácia de 96% do resultado anatomopatológico do linfonodo sentinela concordar com os demais linfonodos regionais, excluindo os tumores retais.

Em 2001, os três principais artigos publicados sobre linfonodo sentinela em câncer gástrico demonstraram as três técnicas de se realizar o procedimento. Hiratsuka e colaboradores (11), relataram a pesquisa do linfonodo sentinela com a injeção peritumoral de verde de indocianina obtendo uma acurácia de 90% em tumores T1 e de 87% em tumores T2. Aikou e colaboradores (48), apresentaram o método utilizando a combinação de radiofármaco e corante com localização intra-operatória do linfonodo sentinela em 94% dos casos. Kitagawa e colaboradores (10) publicaram sua técnica utilizando somente um radiotraçador e com um resultado de 96% de acurácia em predizer as características anatomopatológicas dos demais linfonodos regionais.

As três maneiras para se realizar a pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico são: o corante isolado, o radiotraçador isolado e a combinação dos dois métodos.

A principal indicação do linfonodo sentinela em câncer gástrico parece ser em tumores precoces (T1), devido às baixas probabilidades de metástases para linfonodos. No entanto, nenhuma publicação relata restrição do seu uso em tumor avançados (T2, T3).

Hoje os dois tumores nos quais se utilizam o linfonodo sentinela são o melanoma e o câncer de mama. A técnica da pesquisa do linfonodo sentinela caracteriza-se principalmente em poder predizer com um alto percentual de acerto quais são as características dos demais linfonodos regionais, caracterizando-se como uma excelente maneira de estadiar estes tumores. Em nenhuma das neoplasias citadas o linfonodo sentinela apresentou modificações dos prognósticos, mas foi possível estadiar melhor estes pacientes e poupar linfadenectomias regionais, as quais são fatores de morbidade e mortalidade pós-operatórias.

Com o intuito de validar os resultados satisfatórios obtidos por publicações internacionais, decidimos realizar um estudo clínico em pacientes portadores de câncer gástrico em nosso meio.

2 – OBJETIVOS

2.1 – OBJETIVO PRINCIPAL

O objetivo principal deste trabalho é demonstrar a factibilidade técnica da pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico com o uso do corante azul patente.

2.2 - OBJETIVO SECUNDÁRIO

Demonstrar a acurácia do método do linfonodo sentinela em câncer gástrico

3 - PACIENTES E MÉTODO

O estudo foi realizado em 12 pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e em clínica privada dos autores, no período de junho de 2002 a dezembro de 2004. Foram incluídos 8 mulheres e 4 homens, todos brancos, com idade média de 64,5(48-87) anos. Os pacientes serão representados pelo símbolo “#” seguido do número correspondente do caso.

Os critérios de inclusão e exclusão são os seguintes:

3.1 - INCLUSÃO

- 1- Adenocarcinoma gástrico
- 2- Localizado em fundo, corpo ou antro.
- 3- Lesões T1,T2 e T3.
- 4- Linfonodos regionais sem evidência de metástases no estadiamento clínico
- 5- Aceitar participar da pesquisa.
- 6- Assinar termo de consentimento informado.
- 7- Tumor único.
- 8- Tumor ressecável.

3.2 - EXCLUSÃO

- 1- Outros tipos de tumor que não o adenocarcinoma.
- 2- Possuir cirurgias gástricas prévias.
- 3- Radioterapia ou quimioterapia prévias.
- 4- Doença metastática regional ou sistêmica.

- 5- Linfonodos regionais maiores que dois centímetros ou fusionados.
- 6- Cirurgia paliativa.
- 7- Tumor irressecável.
- 8- Tumor sincrônico gástrico
- 9- Lesão em trajetos linfáticos conhecidos em câncer gástrico.
- 10- Não aceitação do termo de consentimento.
- 11- Tumores da junção esôfago-gástrica
- 12- Alergia ao corante.
- 13- Tumores T4.

3.3 - ÉTICA

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento informado foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Porto Alegre.

3.4 - MÉTODO

O método escolhido para a localização do linfonodo sentinela foi o uso do corante azul patente V (2,5%, Guerbet-RJ). O azul patente V é um corante da família do trifenilmetano e quimicamente corresponde ao sal sódico do bis (dietilamino-4-fenil) (hidroxi-5-dissulfo-2,4-fenil) metanol anidro. O azul patente V é uma solução aquosa de azul patente, estéril e tamponada à concentração de 2,5% , através de fosfato monossódico. Essa solução é tornada isotônica pela adição de cloreto de sódio.

3.5 – TÉCNICA CIRÚRGICA

Laparotomia mediana supra-umbilical, seguida de revisão da cavidade abdominal e liberação de aderências não gástricas quando necessário. Após realizava-se a localização tumoral pelo método da palpação. Nos pacientes em que o tumor era considerado de pequenas dimensões e com possibilidade de não localiza-lo pelo método da palpação , solicitava-se no pré-operatório marcação endoscópica com clips metálicos para facilitar a identificação topográfica no trans-operatório. Após localizar o tumor, injeta-se na sub-serosa o corante em 4 quadrantes da lesão no volume de 0,5 mL por quadrante através de uma seringa de 3 mL com agulha de 24 *gauge*, diminuindo assim , o extravasamento de corante na cavidade. O grande epíloon é liberado em sua porção avascular na borda do cólon transversal para permitir o acesso aos LFNSn que fiquem posteriores ao estômago. Os LFNSn são aqueles que se coraram de azul após 5 minutos da injeção do corante (40) (47) (48) (11). Estes linfonodos foram dissecados isoladamente antes de iniciar a ressecção gástrica e foram enviados em separados ao serviço de patologia da instituição para serem analisados.

A gastrectomia seguia-se de acordo com a localização tumoral. O tipo de linfadenectomia recomendada é D2 e o tipo de reconstrução é escolhido pelo médico assistente do caso.

O sistema de estadiamento foi o TNM-2003, sexta edição, (anexo 2) (57).

As estações linfonodais no estadiamento do câncer gástrico seguiram a classificação abaixo.

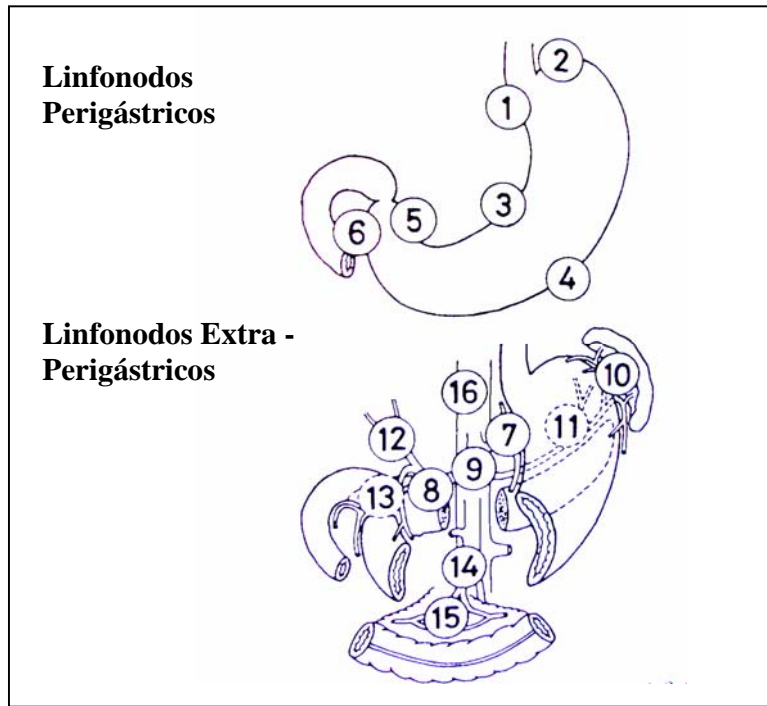


Figura 4 - Esquema gráfico da drenagem linfática gástrica e suas estações (37).

A definição do tipo de linfadenectomia ficou dividida de acordo com a classificação abaixo em:

Linfadenectomia D1 – Linfonodos Perigástricos

- 1) Linfonodos paracardíacos direitos
- 2) Linfonodos paracardíacos esquerdos

- 3) Linfonodos da pequena curvatura
- 4) Linfonodos da grande curvatura
- 5) Linfonodos suprapilóricos
- 6) Linfonodos infrapilóricos

Linfadenectomia D2 – Linfonodos Extra-perigástricos

- 7) Linfonodos da artéria gástrica esquerda
- 8) Linfonodos da artéria hepática comum
- 9) Linfonodos do tronco celíaco
- 10) Linfonodos do hilo esplênico
- 11) Linfonodos da artéria esplênica
- 12) Linfonodos do hilo hepático
- 13) Linfonodos retro pancreáticos
- 14) Linfonodos mesentéricos
- 15) Linfonodos da artéria cólica média
- 16) Linfonodos para-aórticos

3.5 – ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA

A avaliação macroscópica do produto das gastrectomias foi realizada da seguindo os passos abaixo

1- Localização tumoral - o estomago deve ser dividido em três partes como na figura abaixo e a lesão será referida na parte em que a sua maior porção se localizar. Será usado a nomenclatura anatômica de fundo , corpo e antro. Para a localização circunferencial será

usado os termos anatômicos parede anterior, parede posterior, pequena curvatura e grande curvatura, como na figura abaixo.

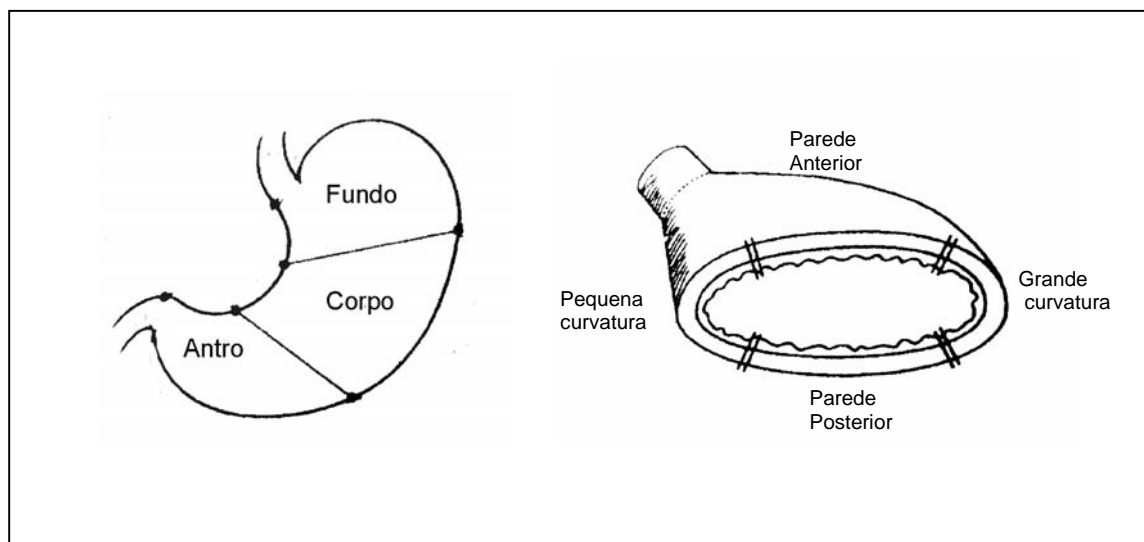


Figura 5 – Localização anatômica dos tumores gástricos

Quanto a avaliação macroscópica dos tipos de tumores foi utilizada a classificação japonesa que divide os tumores em precoces e avançados. Os tumores precoces são referidos como na tabela abaixo:

Tipo 0	Superficial. Tumor plano com ou sem mínima elevação ou depressão.
Tipo 0 I	Protuso
Tipo 0 IIa	Superficial elevado
Tipo 0 IIb	Plano
Tipo 0 IIc	Superficial deprimido
Tipo 0 III	Escavado

Tabela 1 – Sub-divisões dos tumores precoces

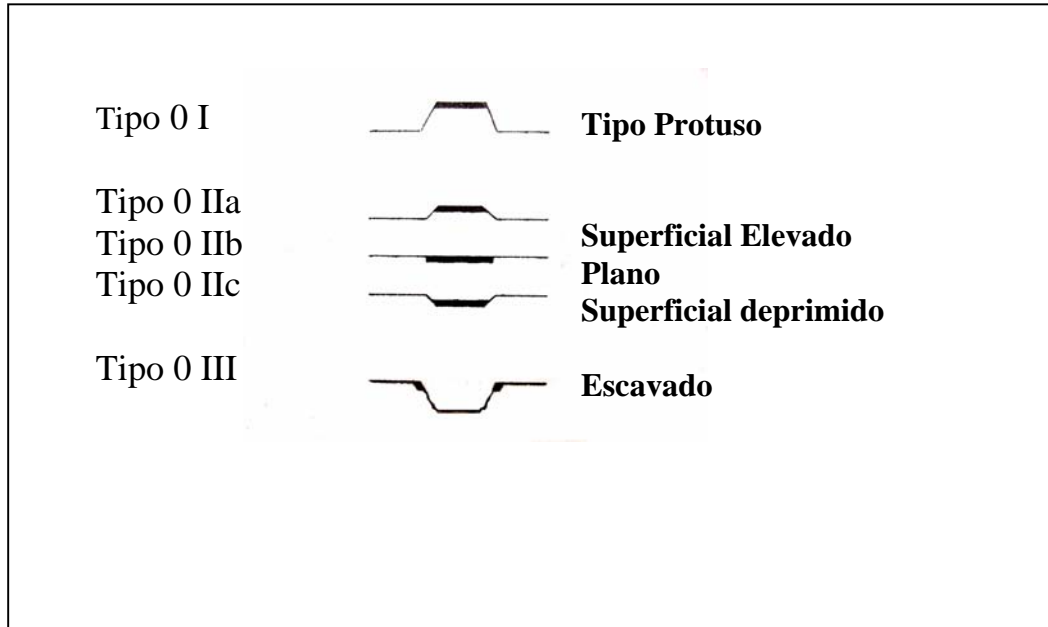


Figura 6 – Esquema visual da classificação macroscópica dos tumores precoces

Quanto a avaliação dos tumores avançados utilizamos a classificação abaixo:

Tipo 1 – Tumor polipóide, circunscrito, isolado, não ulcerado.

Tipo 2– Tumor ulcerado, bordos elevados, bem definidos e em forma de parede.

Tipo 3 – Tumor parcialmente ulcerado com margens elevadas e com disseminação parcialmente difusa

Tipo 4 – Tipo infiltrativo

Tipo 5 – Tumores que não podem ser classificados por nenhum tipo acima.

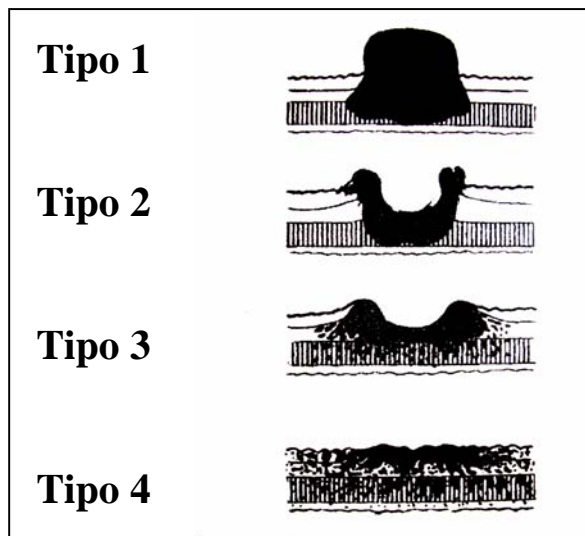


Figura 7 – Ilustração dos tipos macroscópicos de tumores avançados.

A rotina de avaliação dos linfonodos não sentinelas foi inclusão total das duas metades do linfonodo os quais são seccionados com um corte longitudinal em seu maior eixo. Os linfonodos sentinela foram da mesma maneira que os demais linfonodos inclusos totalmente em parafina em suas duas metades. O estudo inicial dos linfonodos sentinela e não sentinelas ocorreu através análise de duas secções de 4 micrômetros e coloração com hematoxilina e eosina (HE). Nos pacientes em que não foram encontradas metástases pelo método, tanto nos linfonodos sentinelas e não sentinelas , foi realizado imuno-histoquímica com o uso de pancitoqueratinas. As pancitoqueratinas utilizadas foram AE1 e AE3, da Dako. Este tipo de pancitoqueratina é um marcador de membrana que cora a membrana celular de células epiteliais, quando presentes.

A técnica de processamento dos linfonodos sentinelas foi: Após o desbaste inicial do bloco, foram realizados 1 corte para HE (usual) e 1 lâmina para imuno-histoquímica. A partir destas laminas iniciais foram realizados cortes escalonados, com 20 micrometros de

intervalo, 2 níveis em cada lamina, corados pelo HE e, no corte imediatamente seguinte, para imuno-histoquímica até o final do linfonodo.

Quanto à nomenclatura utilizada para qualificar as metástases linfonodais encontradas será utilizados :

Macrometástase: metástases maiores que 2 mm.

Micrometástase : metástases entre 0,2 e 2 mm.

“Cluster” : Grupamento de células menores que 0,2 mm

Células neoplásicas isoladas.

Células na luz de vasos

3.6 - ANÁLISE IMUNO-HISTOQUÍMICA:

Os linfonodos sentinelas foram processadas conforme a rotina do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do centro de pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme a descrição a seguir.

As reações imuno-histoquímicas foram realizadas no laboratório de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi utilizado o anticorpo monoclonal anti-citoqueratina AE1+AE3 (DakoCytomation, Carpinteria, Califórnia, USA) diluído em tampão PBS à razão de 1:100. Para a determinação da positividade nestes tecidos foi utilizado o método ABS (complexo streptavidina-biotina-peroxidase; LABS + System HRP, DakoCytomation, Carpinteria, Califórnia, USA).

Inicialmente os blocos de parafina foram resfriados no congelador e cortados no micrótomo circular em secções de 4µm. O material foi colocado sobre as lâminas previamente preparadas com soluções de acetona e organosilano a 5% e então levado à

estufa a 60°C por 24h. A desparafinização e hidratação foram realizadas pela imersão das lâminas em soluções com concentrações decrescentes (100 a 70%) de etanol e xilol a temperatura ambiente (ATA) e, após, lavadas em água corrente e destilada. Após isto, as lâminas foram levadas ao forno de microondas, em três sessões de 7 minutos à potência máxima, para a recuperação antigênica. Foi efetuada então a imersão em peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 5% e em leite desnatado em pó (Glória), ambos diluídos em água destilada, a fim de bloquear reações inespecíficas. As lâminas foram então incubadas com os seus respectivos anticorpos em câmara úmida e escura, por 1 hora e 30 minutos, seguidos da incubação com os anticorpos secundários (LABS). Realizada, após, imersão em solução de diaminobenzina (Dako Liquid DAB) por 1 minuto. Finalmente, as lâminas foram contracoloradas com Hematoxilina de Harris por 20 minutos, banhadas com água amoniacal e submetidas novamente a imersões em etanol e xilol. A fixação da lamínula sobre a lâmina foi feita com imersão em Bálsamo de Entelan (Merk).

As reações foram realizadas com controle positivo (adenocarcinoma intestinal) e controle negativo (omitindo-se o anticorpo primário).

3.7 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados serão apresentados em números absolutos e percentuais.

4 - RESULTADOS

A pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico foi realizada de julho de 2002 a dezembro de 2004. Participaram 12 pacientes, sendo 8 mulheres e 4 homens, com idade média de 64,5(48-87 anos) anos. A localização anatômica dos tumores no estômago foi: antro (9 casos), corpo (2 casos) e fundo (1 caso) (ver tabela 2). Quanto a localização circunferencial obtivemos: pequena curvatura (6 casos), parede anterior (3 casos), parede posterior (2 casos) e grande curvatura (1 caso). O tamanho médio tumoral foi de 3,11 cm (1,3-7,0cm).

O tipo de tumor mais encontrado foi o difuso de Lauren em 7 pacientes, seguido do tipo intestinal com 4 casos e 1 caso do tipo misto. O grau histológico predominante foi o pouco diferenciado em 8 casos (tabela 3). Quanto ao estadiamento, demonstrou-se 4 casos com tumores precoces T1, 4 casos T2 e 4 casos T3 (tabela 4).

Todos pacientes apresentavam estadiamento pré-operatório negativo para metástases linfonodais e após estudo anatomopatológico foram encontrados 7 casos com presença de metástases em linfonodos. O número médio de linfonodos dissecados foi de 19,6(10-27) linfonodos por caso, de um total de 236 linfonodos avaliados .

Foram identificados em média 3,25 (2-6) linfonodos sentinelas por paciente. A localização dos linfonodos sentinelas em relação às estações linfonodais pela classificação japonesa foi de, pelo menos 1 linfonodo sentinela em estação perigástricas D1 e em 8 pacientes os linfonodos sentinelas localizaram-se em estações extra-perigástricas D2. Em cinco casos foram encontrados linfonodos sentinelas com presença de metástases. Um caso foram considerados falso negativo, devido aos linfonodos sentinelas não apresentarem

metástases e os linfonodos não sentinelas apresentarem metástases. Em um dos casos foi encontrada uma micrometástases pelo HE em linfonodo não sentinela e neste paciente encontrado metástase somente pela imuno-histoquímica nos linfonodos sentinelas.

A localização dos linfonodos sentinelas foi: 7 linfonodos infrapilóricos, 6 linfonodos na artéria hepática comum, 6 linfonodos na artéria gástrica esquerda , 5 linfonodos na grande curvatura, 5 linfonodos na pequena curvatura , 3 linfonodos em região suprapilóricos e 2 linfonodos na artéria esplênica (tabela 5).

Foram encontrados 6 pacientes com ausência de metástases tanto em LFNsn e LFNñsn (pN0) nos quais foram realizados múltiplos cortes para HE e imuno-histoquímica seguindo rotina descrita . Em um paciente foi encontrado um LFNsn positivo para micrometastase detectado pela imuno-histoquímica , neste mesmo caso foi encontrado em outro LFNsn, *clusters* de células neoplásicas , algumas células isoladas e um LFNñsn considerado positivo devido a presença de uma micrometastase detectado no HE (foto abaixo).

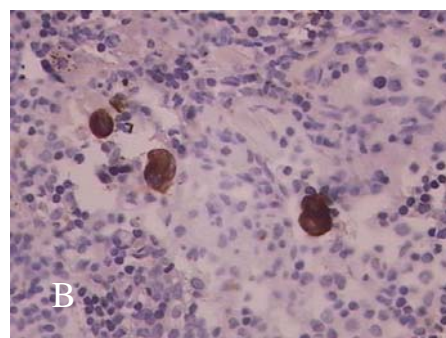
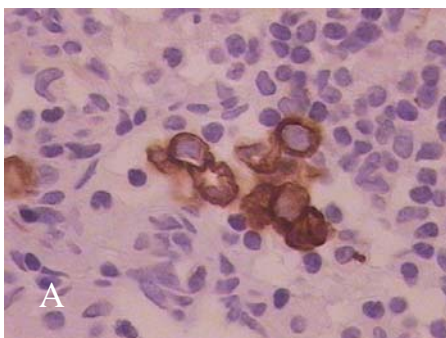


Figura 8 – Imuno-histoquímica : A- Clusters de células B – Células Neoplásicas Isoladas

A factibilidade da técnica foi de 100%. A acurácia do método foi de 83% quando utilizamos somente o HE, e de 91,6% quando utilizado HE mais imuno-histoquímica. Em 11 de 12 casos foi possível predizer as características linfonodais regionais pela concordância da análise anatomopatológica entre os linfonodos sentinelas e não sentinelas. Segue nas tabelas abaixo as características dos casos estudados.

O tipo de ressecção realizada foi definido pelo médico assistente do caso. Foram realizadas 4 gastrectomias totais e 8 subtotais distais (tabela 3)

	Sexo	Idade	Localização do tumor	Localização circunferencial	Tamanho tumor (cm)
#1	feminino	76	antro	pequena curvatura	3
#2	feminino	58	corpo	parede anterior	2,5
#3	feminino	54	corpo	parede posterior	7
#4	feminino	58	antro	pequena curvatura	3
#5	masculino	74	antro	pequena curvatura	6
#6	feminino	87	antro	pequena curvatura	3
#7	feminino	78	antro	grande curvatura	2,5
#8	masculino	68	antro	parede posterior	2,5
#9	masculino	66	antro	parede anterior	2,5
#10	feminino	52	antro	pequena curvatura	1,8
#11	feminina	48	fundo	parede anterior	1,3
#12	masculino	56	antro	pequena curvatura	2,3

Tabela 2 – Características dos pacientes, localização e tamanho dos tumores.

Casos	Tipo tumoral	Grau histológico	Tipo macroscópico	Gastrectomia
#1	difuso	III	Tipo 0 I	Total
#2	difuso	III	Tipo 3	Total
#3	difuso	III	Tipo 3	Total
#4	difuso	III	Tipo 2	Sub-total
#5	intestinal	III	Tipo 2	Sub-total
#6	misto	II	Tipo 3	Sub-total
#7	intestinal	I	Tipo 0 IIb	Sub-total
#8	intestinal	II	Tipo 2	Sub-total
#9	difuso	III	Tipo 2	Sub-total
#10	difuso	III	Tipo 0 III	Sub-total
#11	difuso	III	Tipo 0 III	Total
#12	Intestinal	II	Tipo 2	Sub-total

Tabela 3 – Características anatomopatológicas e tipo de gastrectomia.

Casos	LFNsn	LFNsn +	LFNñsn +	LFNsn D1	LFNsn D2	LFN total	
#1	pT1N0	3	0	0	1	2	21
#2	pT3N1	6	2	1	4	2	25
#3	pT3N0	3	0	0	2	1	24
#4	pT3N1	3	2	5	3	0	12
#5	pT2N1	3	1	0	2	1	19
#6	pT3N1	6	0	5	4	2	27
#7	pT1N0	2	0	0	1	1	10
#8	pT2N1	2	1	0	2	0	18
#9	pT2N0	2	0	0	2	0	24
#10	pT1N1	2	2	3	2	0	10
#11	pT1N0	3	0	0	2	2	21
#12	pT2N1	4	1	1	2	2	25

Tabela 4 – Características dos pacientes, número de linfonodos sentinela, linfonodos sentinelas positivos(LFNsn +),linfonodos não sentinelas positivos(LFNñsn +) localização dos linfonodos sentinelas em relação ao tipo de linfadenectomia e total de linfonodos dissecados(LFNsn + LFNñsn) por caso.

Casos	TNM	HE	IHQ
#1	pT1N0	negativo	negativo
#2	pT3N1	positivo	
#3	pT3N0	negativo	negativo
#4	pT3N1	positivo	
#5	pT2N1	positivo	
#6	pT3N1	negativo	
#7	pT1N0	negativo	negativo
#8	pT2N1	positivo	
#9	pT2N0	negativo	negativo
#10	pT1N1	positivo	
#11	pT1N0	negativo	negativo
#12	pT2N1	negativo	positivo

Tabela 5 – Estadiamento e resultado de avaliação anatomopatológica com HE e IHQ dos linfonodos sentinelas.

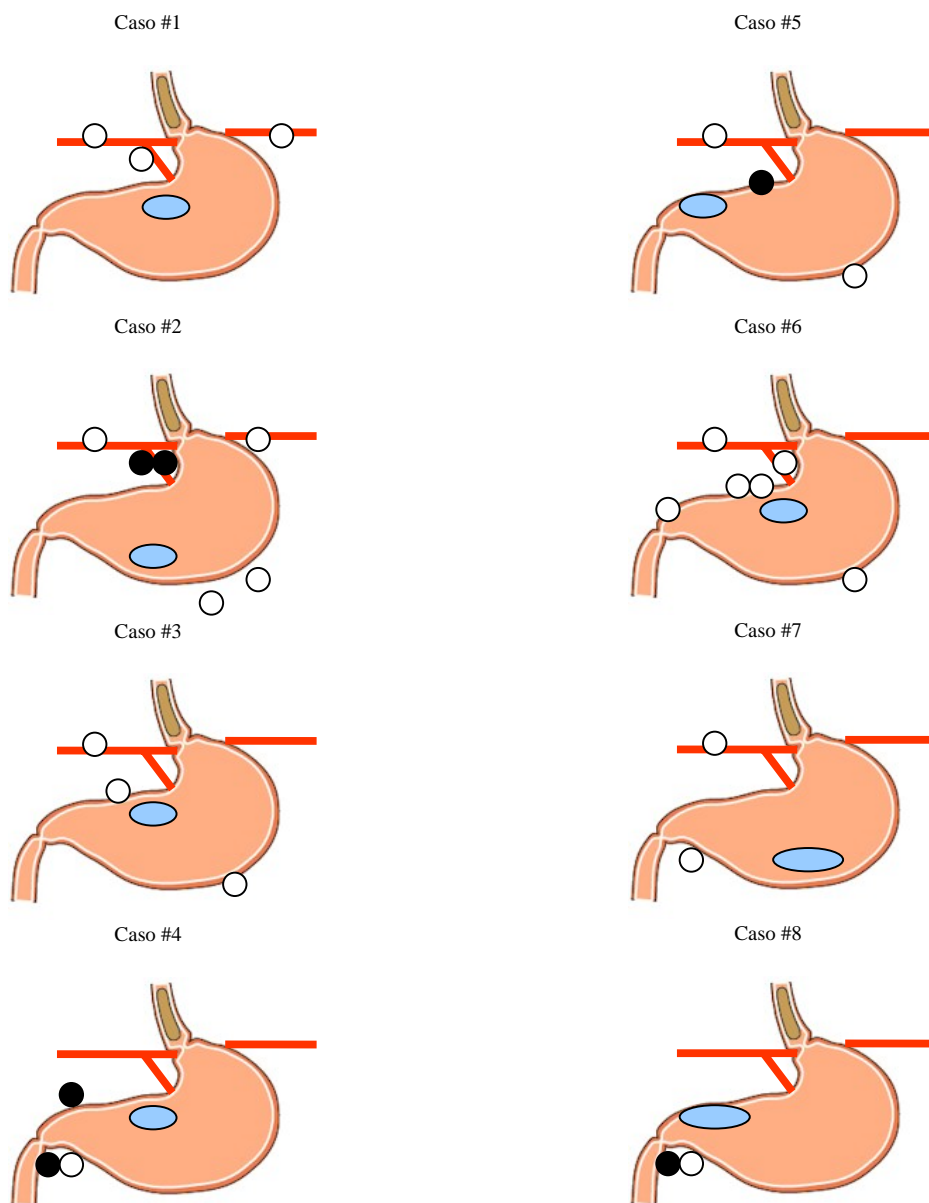
	LFNsn	Localização
#1	3	7,8,11
#2	6	4,4,7,7,8,11
#3	3	3,4,8
#4	3	5,6,6
#5	3	3,4,8
#6	6	3,3,4,5,7,8
#7	2	6,8
#8	2	6,6
#9	2	7,7
#10	2	5,6
#11	3	3,6,9
#12	4	6,6,7,11

Tabela 6 – Linfonodos sentinelas e suas localizações de acordo com estações linfonodais.

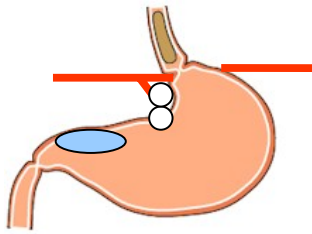
	TNM	Estadiamento
#1	pT1N0	IA
#2	pT3N1	IIIA
#3	pT3N0	II
#4	pT3N1	IIIA
#5	pT2N1	II
#6	pT3N1	IIIA
#7	pT1N0	IA
#8	pT2N1	II
#9	pT2N0	IB
#10	pT1N1	IB
#11	pT1N0	IA
#12	pT2N1	II

Tabela 7 – Classificação TNM e estadiamento.

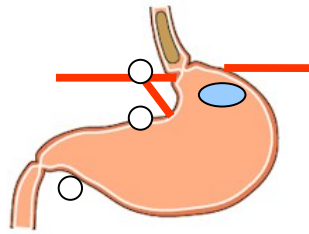
Figura 9 – Esquema gráfico com localização tumoral e respectivos linfonodos sentinelas. Tumor em cor azul clara, linfonodos sentinelas negativos em branco e linfonodo sentinela positivos em preto.



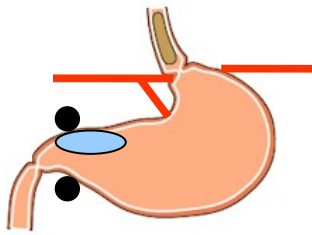
Caso #9



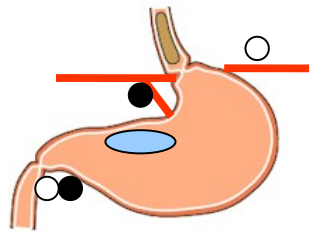
Caso #11



Caso #10



Caso #12



5 – DISCUSSÃO

O linfonodo sentinela (LFNsn) é definido como o primeiro linfonodo a receber a drenagem linfática de um tumor , ou seja , em neoplasias que as metástases ocorrem principalmente por via linfática , ele provavelmente será o primeiro local de disseminação. Várias maneiras de localizar o LFNsn foram descritas. As duas principais são através do uso de corantes e de radiofármacos. Vários tipos de corantes foram usados na pesquisa do linfonodo sentinela em câncer gástrico, como exemplo: índigo carmim, azul patente, azul de Evans, azul de metileno, *isosulfan blue* , partículas de carbono ativado e o verde de indocianina (49). Os corantes mais utilizados são o *isosulfan blue* e verde de indocianina. No nosso estudo usamos o corante azul patente devido a freqüente utilização do mesmo na pesquisa do LFNsn em câncer de mama e melanoma e também por apresentar um baixo valor comercial, fácil manuseio e baixo potencial alergênico. O corante ou o radiofármaco ideal em tumores gástrico não esta definido.

Os trabalhos publicados não definem como característica principal à escolha de um dos métodos, mas sim que a identificação do LFNsn demonstre uma acurácia adequada em relação as características dos demais linfonodos regionais. Alguns autores utilizam a associação dos dois métodos e obtiveram resultados semelhantes aos que empregaram um método isolado (39) (47) (48). No presente estudo foi possível identificar em 100% (12/12) dos pacientes os linfonodos sentinelas. O método escolhido foi o do corante vital azul patente, o qual é usado freqüentemente em pesquisa do LFNsn em melanoma e câncer de

mama nos serviços participantes. Este tipo de corante já demonstrou ser um adequado marcador linfático e comprovamos isto no nosso estudo.

O número médio de LFNSn foi de 3,2 por paciente, número semelhante ao da maioria dos estudos que utilizaram o corante (10) (11) (48) (47) (46) (41) (40). O emprego exclusivo do corante ou os dois métodos associados demonstrou ser adequado em várias publicações (41) (38) (11) (48) (46) (40) (39) (49) (76). Neste estudo, inicialmente propusemos a utilização dos dois métodos, radiofármaco e o corante, mas foi constatado que a injeção do radiofármaco não poderia ser feita da mesma forma que o corante. A razão principal foi o extravasamento de pequenos volumes do radiofármaco no ponto de injeção na parede gástrica, ocasionando uma contaminação da cavidade abdominal pelo radiofármaco o que impossibilita de rastrear os LFNSn com o gama-probe intra-operatório. Outro detalhe prático é que o radiofármaco deveria ser injetado através de endoscopia digestiva alta algumas horas antes do procedimento para propiciar um esvaziamento dos resíduos radioativos do estômago e isto tornou o método de difícil realização devido a logística de funcionamento dos hospitais que participaram do nosso estudo.

A visualização dos LFNSn ocorreu facilmente. O tempo determinado de 5 a 10 minutos, o qual foi colocado arbitrariamente pelos autores, demonstrou ser adequado. Em alguns pacientes o tempo de 1 a 2 minutos foi suficiente para visualizarmos os linfonodos corados. Este tempo foi determinado de acordo com a maioria das publicações que utilizaram o corante como marcador (40) (47) (48) (11). A cor azul do corante é excelente porque contrasta com a cavidade abdominal e seus órgãos, apenas podendo causar confusão com veias muito próximas a linfonodos sentinelas de pequenas dimensões. Um detalhe técnico que devemos observar é na hora da retirada da agulha. Após injetarmos o corante devemos manter a agulha sob aspiração durante a sua retirada e comprimir com uma gaze

cirúrgica durante alguns segundos o local de aplicação, pois pode ocorrer extravasamento e corar a cavidade peritoneal dificultando a visualização dos LFNSn.

A nossa pesquisa em LFNSn em câncer gástrico é a primeira a ser realizada no Brasil e provavelmente a primeira da América Latina . Não foi encontrado nenhuma referência de publicação brasileira ou Sul-Americana em revistas indexadas, sendo este um trabalho inédito em língua portuguesa.

Maruyama e colaboradores (12) apresentaram em 1999 estudos com LFNSn em câncer gástrico . Através de um corante de partículas de carbono ativadas demonstraram trajetos linfáticos e linfonodos sentinelas . Verificaram a existência freqüente de trajetos linfáticos que se originavam peri-tumorais e migravam para linfonodos do segundo nível (*skip metastasis*). Observaram uma rede complexa de conexões. Nesta publicação, sugeriram que células tumorais poderiam, através de canais linfáticos levar metástases não somente por sobre linfonodos, mas migrarem por dentro de alguns linfonodos sem necessariamente ficarem restritas a este linfonodo. Os autores acima concluíram que era muito cedo para utilizarem o LFNSn para limitarem a extensão da linfadenectomia regional.

Tsolias e colaboradores (13) publicou em 2000, 6 casos de linfonodo sentinela em câncer gástrico utilizando o corante *isosulfan blue* encontrando 1,7 LFNSn por paciente . Neste artigo, devido à presença de tumores de outras localizações e ao baixo número de casos, não foi possível determinar características específicas do grupo de pacientes estudados, apenas verificando o adequado uso do corante acima citado e, como conclusão, os autores referem que o mapeamento linfático e a pesquisa do LFNSn são factíveis, e que o linfonodo sentinela reflete as características anatomopatológicas dos linfonodos regionais. Esta representou a primeira publicação com resultados favoráveis ao uso do LFNSn em câncer gástrico, apesar de não estudar exclusivamente este tipo de tumor.

A primeira grande série de LFNSn em câncer gástrico foi publicada em março de 2001 por Hiratsuka e colaboradores (11), onde 74 pacientes portadores de tumores T1 e T2 de estômago foram selecionados para a pesquisa. O corante utilizado foi o verde de indocianina. Foram encontrados em 73 dos 74 casos o LFNSn (99% de sucesso), com uma média de 2,6 linfonodos sentinelas por paciente. A sensibilidade do método foi de 90% e 100% de especificidade. A análise anatomopatológica dos LFNSn foi realizada com hematoxilina e eosina. Neste mesmo ano, duas outras publicações apresentaram resultados satisfatórios com o uso da combinação de corante e radiofármaco. Aikou e colaboradores (48) apresentaram uma série de 18 casos com identificação em 94%, sendo todos os pacientes com tumores precoces (T1). Foram encontrados 3 LFNSn em média, variando de zero a seis por paciente. Kitagawa e colaboradores (47) apresentaram resultados preliminares em vários tipos de tumores como de cólon, esôfago e estômago. Quanto ao câncer gástrico foram pesquisados 16 pacientes com um sucesso de 88% e uma média de 3,5 linfonodos por caso. Verificou-se nesta publicação o primeiro relato da pesquisa do LFNSn com o uso do *gama-probe* em videolaparoscopia, obtendo o mesmo número de LFNSn por paciente em relação a cirurgia convencional.

A visualização dos vasos linfáticos demonstrou a existência de trajetos que não são normalmente vistos e que levam a metástases para estações linfonodais no primeiro e segundo nível, o que poderia justificar o porque dos japoneses realizarem linfadenectomias D2 em seus pacientes. Em 1907, Jamieson e colaboradores (74) observaram em cadáveres características de migração para linfonodos regionais em tumores gástricos. Estudos da drenagem linfática gástrica revelaram uma variabilidade biológica muito grande, porém verificou-se que o fluxo linfático pode ser avaliado pelo estudo das metástases linfonodais que seguem as cinco principais artérias de irrigação gástrica (38). Verificamos no nosso

estudo o corante migrando por sobre vários linfonodos e, às vezes, por sobre grupos linfonodais, demonstrando uma complexidade grande no sistema linfático gástrico. Além das variações biológicas que podem demonstrar rotas linfáticas aberrantes, mudanças na drenagem podem ocorrer por obstrução tumoral linfática (12). Pacientes que apresentam doença ulcerosa gástrica também apresentam pontos de obstrução linfática por consequência de processo inflamatório local (61). Pacientes com doença macroscópica em linfonodos regionais podem ter alterações na migração de marcadores de linfonodos sentinelas (corantes e radiofármaco). Outra causa de não migração do corante ou do radiofármaco é nos pacientes que apresentam lesões nos linfáticos perigástricos. Isto foi verificado em pacientes excluídos do trabalho onde foram realizadas múltiplas lises de aderências, causando lesões em trajetos linfáticos. Este tipo de problema na migração do corante também foi verificado por Miwa e colaboradores (38). Na nossa pesquisa, possivelmente na paciente #6 tenha ocorrido uma obstrução linfática por metástases e isto causou uma migração do corante para linfonodos que não apresentavam células tumorais. Esta paciente tinha 87 anos, apresentava um tumor avançado T3, com localização em pequena curvatura, tipo misto na classificação de Lauren e com 3 cm de diâmetro. A migração do corante para linfonodos sem a presença de células tumorais se deve provavelmente a obstrução tumoral de canais linfáticos e linfonodos, característica esta já descrita por outros autores acima citados. A visualização de trajetos linfáticos e linfonodos corados foram adequadas em nossos pacientes, demonstrando que o corante azul patente é adequado para pesquisa do LFNSn em câncer gástrico. Pode-se visualizar facilmente trajetos linfáticos e os linfonodos sentinelas como na foto abaixo.

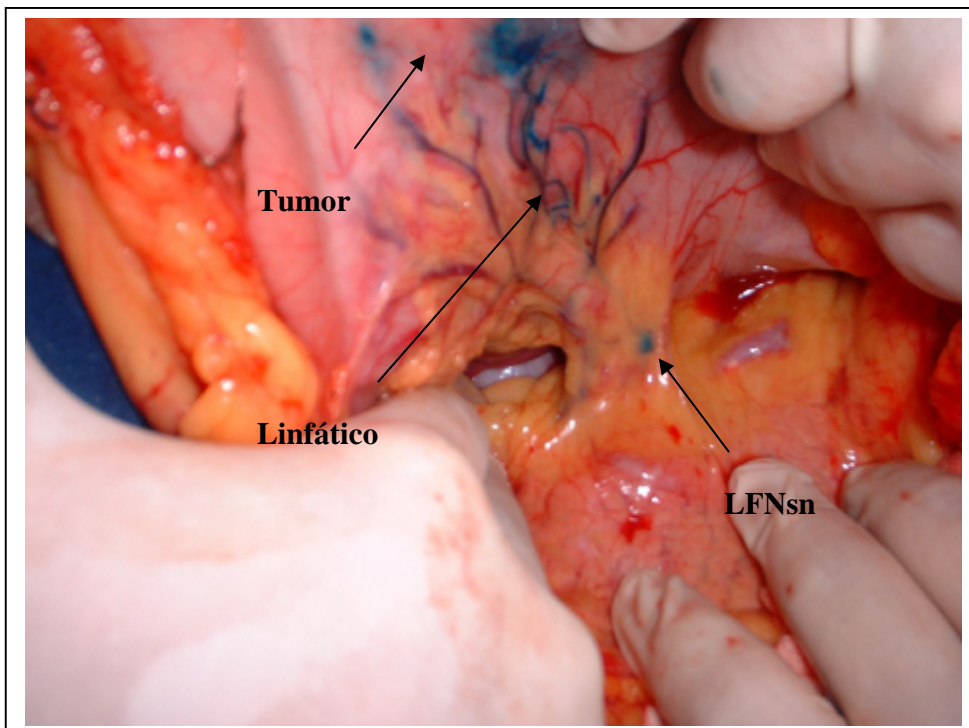


Figura 10 – Tumor gástrico em parede posterior, visualização de trajeto linfático e presença de LFNsn em topografia de artéria gástrica esquerda.

Um grande número de pacientes foi excluído da pesquisa por apresentar linfonodos com características metastáticas no pré-operatório e confirmadas no trans-operatório (linfonodos com mais de 2 cm de extensão ou linfonodos fusionados), confirmando que a maioria dos pacientes que procuram os serviços participantes deste estudo encontram-se com doença avançada . A dificuldade de inclusão de pacientes também é relacionada com a dificuldade de diagnóstico precoce nestes pacientes. O sistema nacional de saúde não tem promovido campanhas de prevenção e rastreamento, ou informação sobre o câncer gástrico, deixando muitos pacientes em longas filas de esperas para consultas em médicos especialistas, os quais poderia diagnosticar tumores em estadios menos avançado.

Nos pacientes da nossa pesquisa foram encontrados linfonodos sentinelas em estações fora das cadeias perigástricas (cadeia D2) em 7 casos (veja exemplo na figura 10), o que demonstra que as metástases saltadoras teriam uma origem neste tipo de visualização, onde o primeiro linfonodo não estaria em cadeias perigástricas, mas sim em cadeias secundárias. Este achado poderia justificar os autores a indicarem linfadenectomias extensas nestes pacientes. Por outro lado, as linfadenectomias extensas são realizadas de rotina nos países orientais e verifica-se que em tumores precoces o índice de metástases linfonodais não ultrapassa 19% (48). Portanto mais de 80% dos pacientes estariam possivelmente recebendo uma linfadenectomia profilática.

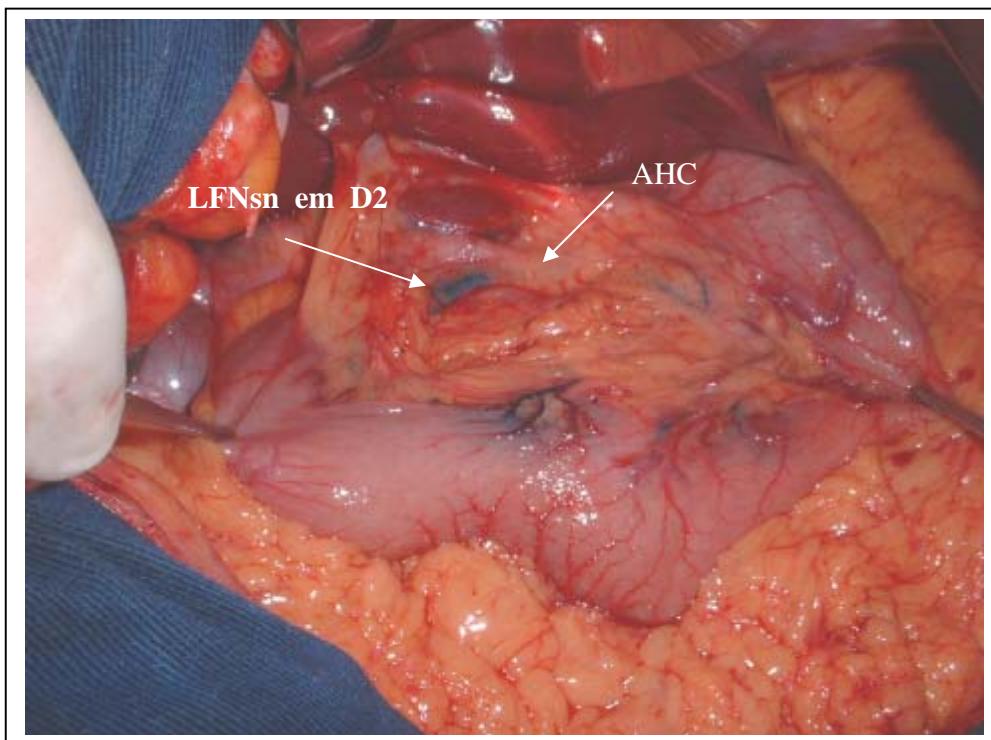


Figura 11 – Linfonodo sentinela em localização da artéria hepática comum(AHC)

Estes dados vieram ao encontro a idéia de termos um método pouco invasivo, mas com um poder de estadiar adequadamente os pacientes com câncer gástrico. Em outros tumores, como câncer de mama e melanoma, o LFNsn tornou-se um ótimo método de avaliar metástases linfonodais regionais e prevenir linfadenectomias desnecessárias (52) (15).

Balch CM e Lange JR (52) descreveram as principais características que os LFNsn deveriam apresentar :

1- O linfonodo sentinela deve proporcionar uma via minimamente invasiva para detectar metástases linfonodais , definindo o grupo de pacientes com linfonodos negativos e poupando-os de linfadenectomias;

2 – Deve proporcionar um reconhecimento precoce de metástases comparado com exames clínicos e radiológicos, e com isso proporcionar linfadenectomias com pequeno volume de doença;

3- Deve ser um método que promova uma melhor acurácia do estadiamento, porque pode detectar linfonodos sentinelas fora das áreas de drenagens convencionais e melhor avaliação de micrometástases;

4 – Deve, por isso, melhorar a acurácia, a interpretação e a comparabilidade entre estudos;

5- Deve também ser uma poderosa ferramenta para examinarmos a biologia das metástases linfáticas.

Um grande avanço que o uso do linfonodo sentinela proporcionou foi a possibilidade de melhorar a análise anatomopatológica e visualizar micrometástases em linfonodos (figura 12). No entanto, quando existem micrometástases em linfonodos sentinelas não temos ainda uma conduta definida para conduzir o tratamento e nem

sabemos qual o comportamento deste tipo de metástases . Vários trabalhos na literatura correlacionam presença de micrometástases com prognóstico, no entanto os resultados são conflitantes. Alguns demonstram pior sobrevida em pacientes portadores exclusivos de micrometástases , outros não apresentam correlação com sobrevida. A resposta poderá ser conseguida com anos de pesquisa do linfonodo sentinela. No momento, apenas pode-se usar o termo linfonodo positivo para metástases. A avaliação anatomopatológica do LFNsn na nossa pesquisa foi a mesma dos demais linfonodos. No entanto nos casos onde não foi encontrado linfonodos positivos foi realizado análise dos linfonodos sentinelas com múltiplos cortes e realizados coloração com HE e imuno-histoquímica utilizando anticorpos anti-citoqueratinas AE1 e AE3. Foram 6 casos de linfonodos sentinelas negativos para HE os quais foram processados de acordo com protocolo de linfonodo sentinela apresentado acima . Nestes pacientes confirmou-se negatividade em 5 casos tanto para HE quanto IHQ. Um caso apresentou positividade somente na IHQ , revelando uma micrometástase e em outro LFNsn deste paciente , clusters e células neoplásicas isoladas. Após a verificação com a IHQ , foram revistas as laminas com HE e nelas foi possível observar a mesma micrometástases (figura 12) . Este foi um caso bastante ilustrativo , demonstrando o ganho que temos acrescentando IHQ na análise de linfonodos sentinelas . A simples revisão pelo HE pode ser falha , como já foi citada em varias publicações onde a imuno-histoquímica pode criar um *up-stage* no estadiamento de pacientes com câncer gástrico em aproximadamente 30% (78) (79)

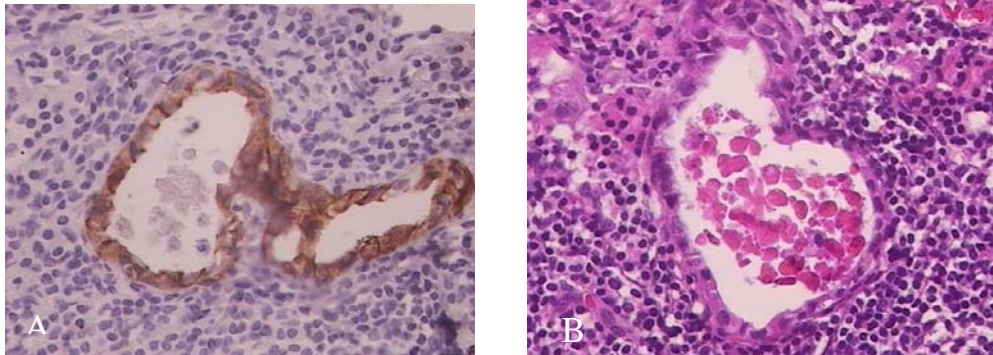


Figura 12 - Micrometástases :A - IHQ e B - HE

A gastrectomia com linfadenectomia regional permanece como procedimento padrão para o tratamento do câncer gástrico na maioria dos países. No entanto, o papel da linfadenectomia permanece controverso. Mais de 80% dos pacientes com tumores precoces recebem linfadenectomias profiláticas, pois os índices de metástases linfonodais nestes tumores é menor que 19% (48) (12). A cirurgia com linfadenectomia regional (D1) ou cirurgia com linfadenectomia radical (D2) são os dois procedimentos aceitos hoje. A cirurgia com linfadenectomia radical (D2) parece obter melhores resultados nas publicações japonesas. No entanto esses resultados não foram reproduzidos em trabalhos ocidentais (17) (58) (59) (53). A linfadenectomia regional radical é um procedimento que nas séries ocidentais demonstrou um aumento de morbidade, maior tempo de internação hospitalar e maior mortalidade cirúrgica. Nestas pesquisas a taxa de sobrevida não se mostrou significativamente maior quando realizadas linfadenectomias D2 em relação a linfadenectomias D1.(17) (58) (59)

Em 2002, Kitagawa Y e colaboradores (10) comentou sobre a publicação de McDonald JS e colaboradores (18) que demonstrou que a linfadenectomia tipo D2 não é

um procedimento realizado com frequência nos Estados Unidos. Este estudo apresentou uma frequência elevada de gastrectomias sem linfadenectomias, e isto pode revelar, subjetivamente, que os cirurgiões americanos não realizam linfadenectomias rotineiramente em câncer gástrico. Estes resultados servem para estimular o desenvolvimento de técnicas menos invasivas de estadiamento e tratamento. O LFNsn poderá ser o método de estadiamento adequado para tumores gástricos por ser de fácil realização e com resultados adequados. O LFNsn poderá criar uma homogeneidade entre os pacientes de câncer gástrico, e então melhorar o poder de comparação entre grupos com o mesmo estadiamento.

Como verificamos os procedimentos minimamente invasivos são a tendência da cirurgia moderna. A videolaparoscopia como método cirúrgico tem demonstrado ser adequada para o tratamento de inúmeras patologias abdominais e torácicas (55). A videolaparoscopia para o tratamento do câncer gástrico não apresenta um papel definido, mas através da melhora dos materiais e a experiências com o método tem propiciado alguns tipos de abordagens em tumores precoces. O LFNsn poderá ser uma ferramenta poderosa para auxiliar procedimentos minimamente invasivos, onde tumores precoces com baixo potencial de metástases linfonodais poderiam apenas receber a ressecção do tumor e a pesquisa do LFNsn.

Em 2001, Kitagawa Y e colaboradores (47) divulgaram seus resultados na pesquisa do LFNsn em câncer gástrico em 12 pacientes através de videolaparoscopia e obtiveram resultados semelhantes aos encontrados em laparotomias convencionais. Em 2002, Ichikura T e colaboradores (49) demonstrou ser possível a realização do linfonodo sentinela com o corante verde de indocianina em 62 pacientes. Observou-se um número médio de LFNsn diferente quando compararam a utilização de 8 mL (mililitro) contra 4 mL do corante,

sendo que utilizando 8 mL o número de LFNsn foi muito superior. Obtiveram a média de 8,6 LFNsn por caso quando utilizado 8 mL do corante e 4,5 LFNsn por caso quando utilizado 4 mL. A complexidade de sistema linfático gástrico foi umas das observações também citadas pelos autores, e a dificuldade que o método tem quando presente tumor nos linfonodos regionais. Neste mesmo ano, Kitagawa e colaboradores (10) apresentam seus resultados com o uso de radiofármaco na detecção do LFNsn . Obtiveram uma detecção de 95,2% (138/145) e uma acurácia do método de 98,6%.

No ano de 2003 , três publicações demonstraram a factibilidade do LFNsn em câncer gástrico, duas com uso exclusivo do corante e uma com combinação de corante e radiofármaco. Todos apresentaram um sucesso maior que 90% e acurácia variando de 90% a 100% (38) (40) (39).

Isozaki H e colaboradores (76) publicaram, em 2004, o resultado da pesquisa do LFNsn em câncer gástrico com uma detecção de 97,2% utilizando o corante *isosulfan blue*. O número médio de LFNsn foi de 3,3 por caso. Neste artigo foi encontrado grande número de LFNsn falso negativo . Foram encontrados 29% de falsos negativos T1 e 44% de falsos negativos quando T2 ou T3. Esse tipo de achado foi característico desta publicação, não sendo observado valores de falso negativos elevados em outras publicações. Neste mesmo ano, Kim MC e colaboradores (41) publicaram uma série de 46 casos consecutivos de câncer gástrico em que foi pesquisado o LFNsn com o auxílio do radiofármaco estanho coloidal marcado com tecnécio 99m e obtiveram um sucesso de 93,5% , sensibilidade de 84,6% e especificidade de 100%.

O linfonodo sentinela em câncer gástrico tem se mostrado um método adequado de avaliação de doença linfonodal regional. Esperamos que, assim como no câncer de mama e no melanoma maligno, o linfonodo sentinela poderá fazer parte da rotina de estadiamento

de tumores gástricos. Em nossa pesquisa conseguimos uma acurácia de 91,6% (11/12) em prever as características anatomopatológicas dos demais linfonodos regionais. Somente em 1 caso não foi possível prever as características dos linfonodos regionais, devido aos LFNsn não revelarem metástases e em linfonodos não sentinelas (LFNñsn) revelarem metástases, caracterizando caso de falso negativo.

As publicações internacionais, a partir do ano de 2000 apresentam um alto índice de factibilidade e poder estatístico adequado no que se refere à possibilidade da pesquisa do linfonodo sentinela se tornar parte integrante das ferramentas médicas para o tratamento do câncer gástrico. Para a inclusão do LFNsn como rotina para estadiamento em câncer gástrico ainda deveremos ter um longo percurso. Mais estudos com maior número de casos e com poder estatístico adequado deveram ser feitos para utilizarmos este tipo de método. Acreditamos, que futuramente, o tratamento cirúrgico do câncer gástrico passará para técnicas pouco invasivas e, entre elas, o uso do linfonodo sentinela como auxiliar no estadiamento. Talvez o grande papel do LFNsn será em tumores precoces onde as possibilidades de metástases são menores e bem conhecidas. Os pacientes portadores deste tipo de tumor poderão ser poupados de extensas linfadenectomias quando linfonodos sentinelas não evidenciarem metástases, diminuindo a morbidade e mortalidade que existe hoje nestes procedimentos. Estamos seguindo para cirurgias cada vez mais seguras e com melhores resultados. O LFNsn poderá ser um grande auxiliar na perspectiva de técnicas minimamente invasivas para o tratamento do câncer gástrico.

6 – CONCLUSÃO

- A técnica do linfonodo sentinela se mostrou factível com o uso do corante azul patente.

- A acurácia do método demonstrou ser adequada , mas esses resultados devem ser visto com cautela devido ao pequeno número de casos.

- O corante azul patente demonstrou ser um bom marcador para localização dos LFNsn em câncer gástrico

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Munoz N, Franceschi S. Epidemiology of Gastric Cancer and perspectives of prevention. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 318-30.
- 2 - SEER Cancer Statistics Review 1975-2001. <<http://www.scer.ims.nci.nih.gov>>
- 3 - Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric Cancer. *N Engl J Med* 1995;333:32-41.
- 4 - Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing Patterns in incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United State. *Câncer* 1998;83:2049-53.
- 5 – Wallace MH, Philipilips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85:742-50.
- 6 – Fenolio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, et al : Pathologic and phenotypic featur of gastric cancer . *Seminars in Oncology* 1996;23(3) 292-306.
- 7 – Brennan MF, Karpeh MS: Surgery for gastric cancer: the Americam view. *Seminars in Oncology* 23(3):352-359, 1996
- 8 – Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg* 1992;127:393-9.
- 9 – Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Linphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer . *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
- 10- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002,89;604-608.

11- Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H et al. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery* 2001;129:335-340

12 – Maruyama K, Sasako M, Kinochita T, Sano T, Katai H, Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery ?Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbeckes Arch Surg* 1999; 384:149-157.

13 – Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes upstage gastrointestinal neoplasms. *Arch Surg* 2000;135:926-32

14 - Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J. et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today*. 1999;29:695-700.

15 – Krag D, M.D., Weaver D, Ashikaga T, PhD., Moffat F, M.D., et al. The sentinel node in breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.

16 – Rahusen FD, Pijpers R, Diest PJv, Bleichort RP, Torrenge H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128:6-12.

17 - Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van der Velde CJ . Extended lymph-node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group. *N Engl J Med* 1999;340:908-14.

18 – Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl AS, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradioterapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.

19 - Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Noguchi S, Koyama H. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:604-7.

20 – Joosten JJA, Strobbe LJA Wauters CAP, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:482-6

21 – Koren R, Siegel A, Klein B, et al. Lymph node-revealing solution: Simple new method for detecting minute lymph node in colon carcinomas. *Dis Colon Rectum* 1997;40(4):407-410.

22 – Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M et al. The role of sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1799-809.

23 – Maruyama K, The general rule JRSCG and treatment results by the rule . *Cancer Lett* 1989;45:155

24 – Sowa M , Kato Y, Nishimura M, et al. Surgical approach to early gastric cancer with lymph node metastasis. *World J Surg* 1989;13:630-6

25 – Iriama K, Asakawa T, Koide H, et al. Is extensive lymphadenectomy necessary for surgical treatment of intramucosal carcinoma of the stomach? *Arch Surg* 1989;124:309-11

26 – Sawai R, Takahashi T, Suzuki H. New trends in surgery for gastric cancer in Japan. *J Surg Oncol* 1994;56:221-6

27 – Okamura T, Tsujitani S, Korenaga D, et al. Lymphadenectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. *Am J Surg* 1988;155:476-80

28 – Tsujitani T, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, et al. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis . *Surgery* 1999;125:148-54.

- 29 - Bennet LR, Lago G. Cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Semin Nucl Med* 1983;13:61-69
- 30 – Cox KR, Hare WSC, Bruce PT. Lymphography in melanoma: correlation of radiology with pathology. *Cancer* 1966;19:637-647
- 31 – Chin PL, Medeiros J, Schwarz RE, Use of sentinel lymph node to determine metastases of gastrointestinal malignancies : A word of caution. *J Surg Oncol* 1999;71:239-242.
- 32 – Kurihara N, Kubota T, Otani Y, et al. Lympho node metastasis of early gastric cancer with submucosal invasion. *Br J Surg* 1998;85:835-839
- 33 – Cabanas RM, Na approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 34 – Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lympho nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-43.
- 35 – Saha S, Nora D, Wong JH, Weise D. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer – a review. *Surg Clin North Am* 2000;80:1811-19
- 36 – Saha S, Wiese D, Badin J, Beutler T, Nora D, Ganatra BK et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120-4
- 37 – Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 13th ed. Tokio: Kenehara, 1998.
- 38 – Miwa K., Kinami S., Tanaguchi K.,Fushida S.,Fujimura T. e Nonomura A. Mapping sentinel nodes in patients with early-stage gastric carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:178-182

39 – Hayashi H., Ochiai T.,Mori M. et al . Sentinel Lymph Node Mapping for Gastric Cancer Using a Dual Procedure with Dye and Gamma Probe Guided Techniques. J Am Coll Surg 2003;196, 6 :68-74

40 – Ryu K., Lee H.,Kim H. et al. Predicion of lymph nodes metatasis by sentinel node biopsy in gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 2003;29:895-899

41 – Kim M., Kim H. et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy Using 99mTc tin Colloid in Gastric Cancer. Ann Surg 2003;239: 383-387

42 – Kitajima M., Kitagawa Y. Universal Applications of Sentinel Node Technology. Ann Surg Oncol. 2003,11(3):144s-146s

43- Arai K., Iwasaki Y. and Takahashi T. Clinicopathological analysis of early gastric cancer with node metastasis. Br J Surg 2002,89, 1435-1437

44 – Saha. S,Dan A.,Bilchik A., et al. Historical Review of Lymphatic Mapping in Gastrointestinal Malignancies. Ann Surg Oncol. 2004,11(3):245s-249s

45 – Burian M., stein H., Sendler A., et al. Sentinel Node Detection in Barrett's and Cardia Cancer . Ann Surg Oncol 2003,11(3):255s-258s

46 – Yasuda S., Shimada H., at.al. Sentinel Lymph Node Detection with Tc-99m Tin Colloids in Patients with Esophagogastric Cancer . Jpn J Clin Oncol 2003;33(2)68-72

47 – Kitagawa Y., Ohgami M., Fujii H., et al. Laparoscopic Detection of Sentinel Lymph Nodes in Gastrointestinal Cancer : A novel and Minimally Invasive Approach. Ann Surg Oncol. 2001;8(9s):86-89

48 – Aikou T, Higashi H., et al. Can Sentinel Node Navigation Surgery Reduce the Extent of Lymph Node Dissection in Gastric Cancer. 2001;8(9s):90-93

49 – Ichikura T.,Morita D.,Uchida T., et al. Sentinel Node Concept in Gastric Cancer. Word J. Surg.2002; 26: 318-322.

- 50 – Glass E. Nuclear Medicine in the Detection of Sentinel Node. *Ann Surg Oncol.* 2001, 8(9s):5-8
- 51 – Wanebo H.J., Kennedy BJ., Chmiel J., Steele G. et al. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons, *Ann Surg* 1993;218:583.
- 52 – Balch CM., Lange JR.. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Lymphadenectomy for Cancer : An Overview. *Ann Surg Oncol* 2001, 8(9s)1-4
- 53 – Maruyama K., Sasako M., Kimoshita T.. Role of systematic extended lympho node dissection, Japanese Experience. *Gastric Cancer* .1993 Tokio , Springer-Verland
- 54 – Data SUS. Taxa de Mortalidade Específica por Neoplasia Maligna. 2001(ver <http://www.datasus.gov.br/>)
- 55 – TEXTBOOK OF SURGERY: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 17th edition. 2004
- 56 – Wright, PA. and Williams, GT.: Molecular biology and gastric carcinoma. *Gut.* 1993; 34:145
- 57 - Sobin LH, Wittenkind Ch(eds)(2003) UICC TNM Classification of malignant tumors. 6th ed. Wiley-Liss, NY
- 58 – Siewert JR., Böttcher K., Roder JD.. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998 Oct;228(4):449-61
- 59 - Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer.* 1999 Mar;79(9-10):1522-30.

60 – Osborne MP, Rosenbaum-Smith Sm. The historic background of lymphatic mapping. In: Cody HS III, ed. Sentinel Lymph Node Biopsy. London: Martin Dunitz Ltd, 2002:3-10

61 – Weinberg J, Greaney EM. Identification of regional lymph nodes by means of vital staining dye during surgery of gastric cancer. Surg Gynecol Obstet 1950; 90:561-7

62 – Morl F. Chirug 1952:23:238

63 – Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer 1953;6:1238-40.

64 – Gould EA, Winship T, Philbin PH, et al. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. Cancer 1960;13:77-8

65 – Kett K, Varga G, Lukacs L. Direct lymphography of the breast. Lymphology 1970;3:2-12

66 – Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:465-66

67 – Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2:335-9

68 – Messina JL, Reintgen DS, Cruse CW, et al. Selective lymphadenectomy in patients with Merkel cell(cutaneous neuroendocrine) carcinoma. Ann Surg Oncol 1997;4:389-95

69 – Kelerman PR, van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasm. Arch Surg 1998;133:288-92

70 – de Hullu JA, Doting ME, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m- labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. J Nucl Med 1998; 39:1381-5

71 – Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999; 36:595-600

72 – Little AG, Dehoyos A, Kirgan DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovas Surg* 1999; 117:22-4

73 – Keshtgar MR, Amim A, Taylor I, et al. The sentinel node in anal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:113-4

74 – Jamieson JK, Dobson JF. Lectures on the lymphatic system of the stomach. *Lancet* 1907; i: 1061-1066

75 – Moria T, Usami Shin, Tada H et al. Pathological Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Breast Cancer. *Asian J Surgery* 2004; 27:4, 256-261

76- Isozaki H, Kimura T, Tanaka K et al. An assessment of the feasibility of sentinel lymph node-guided surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004; 7:3, 149-153

77- Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, et al. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph node of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:158-62.

78 – Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Prognostic effect of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):771-774.

79 – Choi H, Kim Y, Kim YH, et al. Occurrence and prognostic implications of micrometastasis in lymph node from patients with submucosal gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;9(1):13-19.

80- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

81- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999 Jan-Feb; 49(1):33-64.

82 – Fukagawa T, Sasako M, Mann GB et al . Immunohistochemically detected micrometástases of the lymph node in patients with gastric carcinoma. Cancer 2001;92:753-60

83 – Karube T, Ochiai T, Shimada H, Nikaidou T, Hayashi H. Detection of sentinel lymph nodes in gastric cancers based on immunohistochemical analysis of micrometástases. J Surg Oncol. 2004 Jul 15;87(1):32-8

84 – Uenosono Y, Natsugoe S, Ehi K et al. Detection of sentinel nodes and micrometástases using radioisotope navigation and immunohistochemistry in patients with gastric cancer. Br L Surg. 2005 Jul;92(7):886-9.

8 – ANEXOS

8.1 – ANEXO 1 -TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER GÁSTRICO: ESTUDO CLÍNICO

Caro senhor(a),

Estamos realizando uma pesquisa sobre o linfonodo sentinela em câncer gástrico e estamos convidando o senhor (a) para a participação deste estudo. O tratamento cirúrgico do câncer gástrico constitui-se na retirada do estômago juntamente com os linfonodos regionais (gânglios). A pesquisa proposta constitui a retirada do estômago e também à retirada dos linfonodos regionais. No entanto será realizada a retirada do linfonodo sentinela (primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática do tumor) em separado. A maneira de se encontrar o linfonodo sentinela é feita pelo uso de um corante que será injetado peri-tumoral (ao redor do tumor) durante o procedimento cirúrgico. O corante constitui-se de uma substância azul, não possui propriedades terapêuticas e será eliminado pela urina no pós-operatório. Este corante possui raríssimas chances de produzirem um quadro alérgico. Existem, raríssimas, chances de um quadro alérgico.

A pesquisa do linfonodo sentinela já se tornou consagrada no câncer de mama e no melanoma maligno e a sua detecção é feita com o uso de corantes e/ou com uso de radiofármacos (substâncias radioativas) como nesta pesquisa proposta.

A intenção desta pesquisa é demonstrar que é possível encontrar os linfonodos sentinelas no câncer gástrico, para que no futuro possamos diminuir a extensão da cirurgia neste tipo de doença se este constituir uma maneira segura de revelar o prognóstico (agressividade da doença) do paciente com câncer gástrico.

A cirurgia que será realizada será a mesma que é feita rotineiramente não modificando o procedimento padrão para este tipo de doença.

A aceitação de participar desta pesquisa é totalmente voluntária, e poderá ser requerida a exclusão da participação a qualquer momento, mesmo depois de ter assinado a adesão. A decisão de retirar-se não causará nenhum prejuízo ao tratamento que será realizado.

Informo que a participação neste estudo não acarretará nenhuma despesa para o participante.

Os resultados desta pesquisa serão divulgados, mas será mantida em sigilo a identidade dos participantes, sem que o nome apareça.

Eu, abaixo assino, a aceitação nesta pesquisa, tendo sido informado e orientado de maneira clara de todos os aspectos do estudo. Fui suficientemente informado do método, dos riscos, efeitos colaterais e da minha participação voluntária no estudo.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data e hora: _____

Pesquisadores: Márcio Fernando Boff/Carlos Cauduro Schirmer
telefone para contato 9121-3387.

Assinatura do médico e CRM: _____

Data: _____

8.2 – ANEXO 2 – TNM

T - TUMOR PRIMÁRIO

TX - O tumor primário não pode ser avaliado

T0 - Não há evidência de tumor primário

Tis - Carcinoma *in situ*: tumor intra-epitelial sem invasão da lâmina própria

T1 - Tumor que invade a lâmina própria ou a submucosa.

T2 - Tumor que invade a muscular própria ou a subserosa.

T2a - Tumor que invade a muscular própria

T2b - Tumor que invade a subserosa

T3 - Tumor que penetra a serosa (peritônio visceral) sem invadir as estruturas adjacentes

T4 - Tumor que invade as estruturas adjacentes

N - LINFONODOS REGIONAIS

NX - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 - Ausência de metástase em linfonodos regionais

N1 - Metástase em 1 a 6 linfonodos regionais

N2 - Metástase em 7 a 15 linfonodos regionais

N3 - Metástase em mais de 15 linfonodos regionais

M - METÁSTASE À DISTÂNCIA

MX - A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 - Ausência de metástase à distância

M1 - Metástase à distância

R – Descrição Grosseira ou extensão patológica de doença residual

R0 – Ausência de doença residual ou doença microscópica

R1 – Doença residual microscópica somente

R2 – Doença residual grosseira

Estádios

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1 N0 M0
Estadio IB	T1 N1 M0
	T2a/b N0 M0
Estadio II	T1 N2 M0
	T2a/b N1 M0
	T3 N0 M0
Estadio IIIA	T2a/b N2 M0
	T3 N1 M0
	T4 N0 M0
Estadio IIIB	T3 N2 M0
Estadio IV	T4 N1, N2, N3 M0
	T1, T2, T3 N3 M0
	Qualquer T Qualquer N M1