

## O valor da patologia na pesquisa de metástase do câncer de mama no linfonodo sentinela

**Nilton L. Xavier<sup>1</sup>, Carlos T. Cerski<sup>2</sup>, Gilberto Schwartzmann<sup>3</sup>,  
Carlos H. Menke<sup>4</sup>, Jorge V. Biazús<sup>4</sup>, José A. Cavalheiro<sup>4</sup>,  
Eliane G. Rabin<sup>4</sup>, Bernardo L. Spiro<sup>4</sup>, Rodrigo Cericatto<sup>4</sup>,  
Ana C. Bittelbrunn<sup>4</sup>**

*OBJETIVOS: Estudos recentes relatam que o câncer de mama drena para o primeiro linfonodo da bacia linfática regional, chamado linfonodo sentinela (LNS), e que a biópsia do LNS é uma alternativa segura para o estadiamento das pacientes com câncer de mama. Para isto, é necessário o mapeamento linfático que possibilita identificar o LNS e provar que ele é preditivo do status axilar, baseado no estudo patológico do LNS e comparado com o resultado da dissecação axilar total (LNT).*

*MATERIAIS E MÉTODOS: De abril de 1999 a agosto de 2000, 50 pacientes com câncer de mama foram estadiadas com a biópsia do LNS, seguida de dissecação dos demais linfonodos axilares. Os autores usaram 3 técnicas para o mapeamento do LNS: linfocintilografia com tecnécio-99 m ligado ao dextran 500 e, no transoperatório, a detecção da radioatividade gama com o aparelho manual Gama Probe e, simultaneamente, o corante linfático Bleu Patent V que cora os ductos aferentes até o LNS. O estudo do LNS foi realizado em secções por congelação e depois em material fixado e embebido em parafina pelas técnicas de coloração com hematoxilina e eosina (H&E) e de imuno-histoquímica (IHQ) para citoqueratina. Os não-LNS foram estudados pela H&E.*

*RESULTADOS: A idade média das pacientes desta amostra foi 56,4 anos e mediana de 57 anos; a média do maior diâmetro tumoral foi 2,3 cm, com mediana 2,0 cm; a média de LNS dissecado foi 2,2 (limites: 1 a 5) e a média de toda axila foi 20,6 linfonodos, com mediana de 20, excisados por paciente. A H&E identificou 20 (40%) pacientes com metástase no LNS (LNS+) e 30 pacientes livres de metástase no LNS (LNS-). Com a IHQ, estas 30 pacientes mostraram um adicional de 5 com LNS+, em uma conversão de 17% (5 / 30). A taxa aumentada de ocorrência de LNS+ se correlacionou com tumores maiores do que 2,0 cm e a incidência aumentada nos não-LNS ocorreu nos tumores maiores do que 2,0 cm e nas pacientes mais jovens, com idade até 50 anos. A prevalência de LNS+ foi de 42% pela H&E. A sensibilidade do método foi 95,2%, o valor preditivo negativo de 96,6 % e a acuracidade de 98%.*

*CONCLUSÕES: O método se mostrou factível com 2% de falso-negativos, com a H&E, sendo que há um acréscimo de estágio patológico de 17% com a IHQ e a maioria com apenas micrometástase, definida como a presença de tumor com tamanho de até 2 mm. Há previsão de acerto de 98% e isto sugere que a dissecação axilar total,*

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua João Paetzl 551, CEP 91330-280, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Serviço de Oncologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>4</sup> Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

em paciente sem metástase em LNS, deverá brevemente ser abandonada, na dependência da experiência do cirurgião que realiza a biópsia do LNS.

*Unitermos:* Biópsia do linfonodo sentinela; câncer de mama; fatores prognósticos.

### **Pathological validation of sentinel lymph node metastasis in breast cancer**

**OBJECTIVES:** Recent studies have suggested that sentinel lymph nodes (SLN) are the first nodes that receive drainage from breast cancer. Studies also indicate that SLN biopsy is a safe alternative staging procedure for patients with breast cancer. In this sense, it is necessary to carry out lymphatic mapping in order to identify SLNs and prove that they are reliable predictors of axillary lymph node status, based on the pathologic study of SLN and compared with the results of axillary lymph node dissection (LND).

**MATERIALS AND METHODS:** From April 1999 through August 2000, 50 patients with breast cancer were staged with sentinel lymph node biopsy followed by complete axillary dissection. Three techniques for mapping SLN were used: lymphoscintigraphy with Technetium Tc99m-labeled dextran and, during the transoperative period, detection of radioactivity with gamma probe counter and, simultaneously, blue dye for stained lymphatic ducts or nodes. The study of SLN was carried out using frozen sections and using hematoxylin and eosin staining (H&E) and cytokeratin immunohistochemical staining (IHC). The LN were studied by standard pathologic H&E.

**RESULTS:** These patients had a mean age of 56.4 years for a median of 57 years; the mean tumor size was 2.3 cm in diameter for a median 2.0 cm. An average 2.2 (range: 1-5) SLN were excised per patient; and 20.6 was the average of axillary lymph nodes excised. H&E identified 20 patients (40%) with SLN metastasis (SLN+) and 30 patients (60%) with metastasis-free SLN (SLN-). IHC in these 30 patients showed an additional 5 SLN positive patients. Thus, the IHC patient-SLN-conversion was of 17% (5/30). The increased rate of SLN+ was correlated with tumors greater than 2.0 cm. The increased incidence in nonsentinel nodes occurred with primary tumors greater than 2.0 cm and patients aged 50 years or less. The prevalence of SLN+ was of 42% according to H&E. Sensitivity was of 95.2%, negative predictive value of 96.6%, and accuracy of 98%.

**CONCLUSIONS:** Results indicated that the method is reliable with 2% false-negatives (1/50) when used together with H&E. IHC indicated an upstaging of 17%, most of which were patients with micrometastasis (tumor less than 2 mm). The accuracy of SLN as a predictor of axillary lymph node was 98%. This suggests that axillary lymph node dissection may not be necessary in patients with metastasis free SLN.

*Key-words:* Sentinel lymph biopsy; breast cancer; prognostic factors.

Revista HCPA 2001;21(2):151-160

## **Introdução**

Vários estudos demonstraram que o tumor primário da mama drena para um linfonodo específico da bacia linfática regional. Este é o primeiro a receber a drenagem do

tumor e é chamado de linfonodo sentinela (LNS) (1-4).

O estado dos linfonodos axilares é ainda o fator prognóstico de maior importância no câncer clinicamente curável. Modelos prognósticos, baseados no tamanho tumoral e

outras características tumorais, imagens radiológicas ou no exame físico não podem prever a ocorrência de metástase axilar. Assim, é muito importante conhecer o *status* axilar. Para minimizar a morbidade imediata e tardia associada com a dissecação dos linfonodos axilares (TLN), alguns investigadores propuseram uma amostragem limitada da axila; no entanto, este procedimento "esconde" cerca de 20 a 42% de metástases axilares (2,5). Recentes resultados apontam que os cuidados habituais, da dissecação axilar total, deverão mudar, por causa das técnicas do mapeamento linfático com a biópsia seletiva do linfonodo sentinela que prediz acuradamente a presença ou a ausência de metástase (1-4,6-9).

Há dois métodos intra-operatórios, em combinação ou não, que conseguem maior grau de identificação do LNS do que qualquer das técnicas sozinhas; no entanto, isso não é aceito por vários autores. A taxa de sucesso varia de acordo com o cirurgião e com a técnica de dissecação, e o procedimento pode ser tecnicamente difícil (1-3,8-16).

Na tabela 1 anotamos um resumo dos métodos usados, isolados ou associados, com as taxas de sucesso de vários autores e a acurácia do LNS.

O risco de metástase no LNS é grande para a maioria das pacientes, mesmo aquelas com tumores pequenos. Durante a cirurgia é fundamental um exame anatomopatológico exato do(s) linfonodo(s) sentinela(s) para que se tenha um estágio patológico correto, com a

presença de macro e ou micrometástases. A detecção intra-operatória por congelação é crítica, pois é mandatório converter os LNS positivos para metástase em dissecação axilar completa em um único procedimento, tornando-o custo-efetivo (7,17,18).

O método patológico transoperatório usado para avaliar os LNS deve valorizar a importância do *status* axilar e utilizar uma avaliação histopatológica que aumente a sensibilidade e realmente prediga a situação de todos os linfonodos (TLN) (7,13,17-19).

A questão que se apresenta é se a avaliação patológica, em secção por congelação, é adequada na avaliação dos LNS. Hipotetizamos que os resultados obtidos através do exame intra-operatório são idênticos aos obtidos pela coloração por hematoxilina e eosina (H&E) após inclusão em parafina e também aos resultados obtidos pela IHQ.

## Materiais e métodos

De abril de 1999 a agosto de 2000 foram recrutadas 51 pacientes consecutivas, com câncer de mama, que foram submetidas à biópsia do LNS seguida da linfadenectomia axilar tradicional. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (Porto Alegre, RS), de onde as pacientes eram provenientes.

Foram incluídas pacientes com o diagnóstico clínico e ou radiológico de câncer

**Tabela 1.** Autores, mapeamento e acurácia do LNS

Autor/ ano	n	Métodos de mapeamento	Taxa de sucesso	Acurácia
Turner /97	103	Corante azul vital	100%	100%
Miner /99	57	Radiolocalização	98%	98%
Nos /99	122	Corante azul	87,7%	97,1%
Nwariaku /98	119	Radiol.+corante	81%	98,6 %
Reynolds / 99	225	Corante azul	97,8%	97,3%
Veronesi / 99	371	Radiolocalização	98,7%	95,5%

Fonte 2,12-16.

de mama, porém todas com citopatologia ou *core biopsy* positiva para carcinoma e o exame clínico da axila normal. A elegibilidade não dependia do tipo de cirurgia, porém foi estabelecido que o número total de linfonodos axilares dissecados não poderia ser inferior a 10. Foram excluídas pacientes com quimioterapia prévia, gestação, múltiplos carcinomas primários, entendido como focos de carcinoma distantes de mais de 2,0 cm. O cirurgião participante foi o mesmo em todos os casos e realizou 5 procedimentos de treinamento, na técnica do LNS, cujos resultados não fazem parte desta análise. Todas as pacientes foram informadas a respeito da técnica e assinaram o consentimento.

### **Mapeamento, cirurgia e perdas**

Para a biópsia do LNS foi utilizada uma combinação de linfocintilografia mamária pré-operatória e os métodos associados, no intra-operatório, com o detector manual de raios gama (*Gama Probe*) devidamente enluvado e o corante das vias linfáticas azul Patente V. O contador manual de raios gama define o ponto quente, com elevada concentração de radioisótopo, e o azul vital colore de tom azul-verde os ductos linfáticos e o linfonodo sentinela, bastando seguir os ductos até seu linfonodo correspondente.

A cirurgia foi realizada de 3 a 17 horas após a linfocintilografia realizada com 1 mCi (37 MBq) injetada em pequenas porções, ao redor do tumor primário, com um volume de 2,0 ml de tecnésio ligado ao dextran (dextran 500 - 99m Tc). O azul foi injetado de modo semelhante e também na pele e no subcutâneo, acima do tumor. A incisão na pele foi realizada sobre o ponto com mais radioisótopo (ponto quente), definido pelo *Gama Probe*.

Ocorreu uma perda por discordância entre os linfonodos sentinelas corados e aqueles com radio-fármaco, pois as injeções foram realizadas em distintos locais.

### **Avaliação anatomopatológica**

No bloco cirúrgico, o LNS é bisseccionado

e em uma metade é realizada a análise por congelação (CO). Em um segundo momento, com o material fixado e colocado em bloco de parafina, é realizado o estudo patológico com a coloração por hematoxilina e eosina (H&E) e, também, com as técnicas de coloração por imuno-histoquímica (IHQ) para citoqueratina, usando dois antígenos (AE1 e AE3). Caso a lâmina por IHQ fosse negativa para metástase, mais 2 cortes eram realizados e avaliados. A IHQ foi revisada por patologista cego com relação aos demais resultados. Os receptores para estrogênio e progesterona também foram pesquisados em secção do tumor incluído em parafina. Definiu-se micrometástase como a presença de foco de tumor até um tamanho de 2 mm ( $\leq 2\text{mm}$ ) e macrometástase quando superior a 2 mm ( $> 2\text{mm}$ ).

### **Avaliação estatística**

A análise da frequência de sucesso para detectar as metástases no LNS foi realizada para cada uma das técnicas, CO, H&E e IHQ e a seguir comparou-se os resultados de cada método, 2 a 2, para testar a hipótese de nulidade, pela estatística de Kruskal-Wallis.

Neste trabalho, as características histopatológicas dos LNS, pela técnica da H&E, refletindo as características dos NÃO-LNS, foram calculadas pela sensibilidade, valor preditivo negativo (VPN), prevalência e acurácia, porém a unidade de análise foi paciente e não o número de linfonodos removidos. Os resultados comparativos da IHQ, com micro e macrometástase e outras proporções binomiais, com intervalo de confiança de 95%, foram baseadas no  $\chi^2$  de Pearson.

A correlação binomial do LNS positivo foi estabelecida para as seguintes variáveis: a) idade, caracterizada em dois grupos, até 50 anos e maior do que 50 anos; b) tamanho tumoral, caracterizado como até 2,0 cm e maior do que 2,0 cm; c) cirurgia, categorizada como setorectomia (setor) e mastectomia (MRM); d) receptor estrogênico (RE), categorizado com RE + e RE -; e) grau histológico (G), categorizado como ductal diferenciado, lobular, outra histologia (G1-Lo-O) e ductal indiferenciado (G2-G3).

Utilizou-se o banco de dados do Epi Info

6 para estabelecer associações através da análise estratificada com a estatística do  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel, tanto para o LNS quanto para os NÃO-LNS.

## Resultados

A tabela 2 apresenta as características das 50 pacientes estudadas. A idade média foi 56,4 anos (extremos: 32 - 82), com mediana de 57. O tamanho médio do tumor foi de 2,3 cm (extremos: 0,8 - 7,0), com mediana de 2,0. A média de LNS dissecado foi 2,2 (extremos: 1 - 5), com mediana de 2 por paciente. O número total de linfonodos dissecados (TLN), ou seja a soma de LNS e NÃO-LNS, teve uma média de 20,6 (extremos: 10 - 36) e mediana de 20 linfonodos.

Das 50 pacientes que tiveram o LNS identificado, 15 (30%) tiveram LNS histologicamente positivo para metástase por congelação e um adicional de 5 pacientes (10%) após coloração por H&E. Quando o LNS negativo foi examinado com a coloração para citoqueratina, por imuno-histoquímica, mostrou um adicional de 5 pacientes com LNS positivo. Nas tabelas 3 e 4 estão anotadas as proporções entre as variáveis, quanto ao LNS, e a sua avaliação estatística. A conversão de N0 para N1 foi de 10% do total das pacientes (5 / 50). Isto resulta em um aumento de estágio patológico e, caso se considere apenas as 30 pacientes LNS

negativo com a avaliação padrão por H&E, a taxa de conversão passa a 17% (5 / 30). Essa diferença de diagnóstico, entre os 3 métodos, é estatisticamente significativa, com  $P < 0,001$ , demonstrando que são métodos diagnósticos distintos, não concordando com a hipótese de nulidade.

Evidência total de câncer metastático de mama, no LNS, foi encontrado em 25 (50%) das 50 pacientes; destas, 21 (84%) tiveram evidência de tumor apenas no LNS. Tivemos 34 pacientes com mais de 50 anos e os 7 casos de micrometástase aconteceram neste grupo.

Após análise estratificada, o LNS mostrou-se estatisticamente associado ( $P = 0,04$ ) com metástase no grupo com tumor maior do que 2,0 cm, quando controlado por histologia moderadamente indiferenciada (G2) e receptor estrogênico positivo.

Dois fatores se mostraram significativamente associados com o risco de envolvimento tumoral nos NÃO-LNS: tamanho tumoral maior do que 2,0 cm e paciente com até 50 anos de idade, com  $P = 0,03$ . O risco relativo (RR) de metástase nos NÃO-LNS de pacientes com idade até 50 anos é de 2,26 (RR: 1,17 - 4,36), nesta amostra. Há uma tendência, com  $P = 0,07$ , das pacientes com tumor receptor estrogênico negativo, a terem metástase em NÃO-LNS.

Neste estudo ocorreu um caso LNS falso negativo com apenas 1 linfonodo NÃO-LNS metastático, com a acuracidade do método de 98% (tabelas 4 e 5).

**Tabela 2.** Características da amostra: 50 pacientes

Variáveis	n	Média	Mediana	Extremos
idade (anos)		56,4	57	( 32- 82 )
≤ 50 anos (Idade1)	34			
> 50 anos (Idade2)	16			
tumor (cm)		2,3	2.0	( 0,8-7,0 )
≤ 2,0 cm (Tu1)	28			
> 2,0 cm (Tu2)	22			
tipo de cirurgia:				
setorectomia (SETOR)	39			
mastectomia (MRM)	11			
LNS		2,2	2	( 1 - 5 )
TLN		20,6	20	(10 - 36 )

**Tabela 3.** Análise do LNS por Congelação / H&E / IMUNO

Métodos	n	(%)
Congelação: CONGE		
positiva	15	( 30 )
negativa	35	( 70 )
Hematoxilina e Eosina: H&E		
positiva	20	( 40 )
macrometástase	16	→ 80 %
micrometástase a	4	→ 20 %
negativa	30	( 60 )
Imuno-histoquímica : IHQ		
negativa	26	( 52 )
positiva	24	( 48 )
macrometástase	17	→ 71%
micrometástase	7	→ 29%
Receptor hormonal		
estrogênio positivo(RE+)	39	( 78 )
estrogênio negativo(RE-)	11	( 22 )

<sup>a</sup> Um caso de micro à H&E foi negativo na IHQ.

## Discussão

O principal fator prognóstico do câncer de mama é a presença ou não de metástase nos linfonodos da axila e o número de positivos. As pacientes sem tumor nos linfonodos axilares têm sobrevida significativamente melhor do que as demais; contudo, há recorrência locorregional ou à distância em 20% destas que não apresentavam doença nos linfonodos axilares, na avaliação rotineira por H&E, por provável envolvimento axilar subclínico, ou por linfonodo envolvido a partir da mama interna ou por metástase subclínica à distância no momento do tratamento inicial (2,4,19-23).

Na pesquisa do LNS, a avaliação intra-operatória é crucial porque se necessita de um método barato, altamente sensível e específico e de rápida realização. A investigação por congelação é realizável porque é barata e detecta alta percentagem de metástase no LNS, sem falso-positivos, que permite a realização da linfadenectomia no mesmo ato operatório. No entanto, uma proporção de 10% dos casos tornou-se positiva após o estudo em parafina, com a coloração por H&E (tabela 3),

o que implicará em uma segunda cirurgia, caso a técnica do linfonodo sentinela venha a ser adotada (2,7,19,24,25). A IHQ adiciona mais uma porção de casos LNS+, a maioria com micrometástase, ocasionando um dilema clínico ainda não resolvido, porque não se sabe qual é o comportamento biológico da micrometástase.

Bettelheim et al. relatam uma taxa de conversão de LN negativo (LN0) para LN positivo (LN1) de 9% em 921 pacientes, sendo que a presença de micrometástase foi associada com diminuição de sobrevida. McIntosh et al. relatam 14% de aumento de N0 para N1, com o uso de IHQ, em um estudo prospectivo de 52 pacientes (26,27).

Recentes estudos, com o uso de IHQ e múltiplas secções dos linfonodos, têm mostrado uma taxa de conversão negativa para positiva de 23 a 31% (28,29). Na tabela 4, pode-se verificar que o uso rotineiro da IHQ, em LNS negativos, ocasiona uma troca de N0 para N1 em taxa acima de 15% (2,7,19,25-32), sendo um método extremamente sensível na detecção de micrometástase. Inclusões epiteliais benignas, imunorreativas para citoqueratina, também existem, mas o

Tabela 4. Sumário da análise bivariada para o LNS em 50 pacientes com H&amp;E

Variáveis	n	LNS+	RC	IC 95%	P
Idade:					
≤ 50 anos	16	50%			
> 50 anos	34	35%	0,55	0,2- 11,8	0,322 <sup>a</sup>
Tamanho do tumor:					
≤ 2,0cm	28	32%	0,47	0,2- 11,5	0,200 <sup>a</sup>
> 2,0cm	22	50%			
Tipo de Cirurgia:					
SETOR	39	33%	0,17	0,0- 0,8	0,030 <sup>a</sup>
MRM	11	72%			
Receptor estrogênico:					
RE +	39	33%	0,29	0,0- 1,1	0,070 <sup>a</sup>
RE -	11	63%			
Imuno-histoquímica:					
Negativa <sup>b</sup>	26	3,8%			
Positiva <sup>c</sup>					
micrometástases	7	57%	33	2,7- 404	< 0.004 <sup>d</sup>
macrometástases	17	88%	187	15,6- 2278	< 0.001 <sup>d</sup>
Histologia do tumor:					
G1-LO-O	15	26%	0,43	0,1- 1,6	0,207 <sup>a</sup>
G2-G3	35	45%			

n = número de pacientes; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança; <sup>a</sup>  $\chi^2$  de Pearson; <sup>b</sup> um caso com IHQ negativa e LNS positivo na H&E; <sup>c</sup> 3 casos com micro e 2 casos com macrometástase pela IHQ e H&E negativos: há aumento de casos positivos em 17% considerando apenas os casos negativos pela H&E; <sup>d</sup>  $\chi^2$  para tendência linear.

patologista deve estar habilitado para reconhecê-las (2,19,20,24,25). Na mesma tabela observa-se, pela razão de chances, o efeito protetor para os seguintes grupos: 1. pacientes com mais de 50 anos; 2. ter tumor de tamanho  $\leq 2,0$  cm; 3. ter RE+; 4. tumor com tipo histológico diferenciado (G1-Lo-O).

Sabe-se que pequenos efeitos clínicos não são estatisticamente significantes e é provável que com um maior número de pacientes se consiga significância estatística. Com relação à cirurgia, com  $P < 0,05$  pela baixa ocorrência de LNS+, pode-se concluir que as pacientes foram adequadamente selecionadas para SETOR.

O procedimento de investigação intra-operatório, com secções por congelamento, pode ocasionar uma perda de 25 a 50% do material, o que não é aceitável para a biópsia do LNS porque se busca um método sensível e específico (7,17).

Ainda não se estabeleceu qual é o melhor

procedimento intra-operatório por congelamento, que não perca material e preserve-o em condições para o julgamento final, após fixação e embebido em parafina (2,7,17,27).

Alguns estudos sobre a doença oculta e detectada pela IHQ, comparada com pacientes N0, não mostram diferença em sobrevida, enquanto outros têm demonstrado que é um preditor independente na sobrevida total e no intervalo livre de doença (2,7,20,21,33,34).

Embora seja questionado o valor da detecção das micrometástases (2,34-36) há um aumento crescente de evidências a respeito destas pacientes, convertidas N0 para N1, que apontam para uma pobre sobrevida. Portanto, o método que otimize a detecção da micrometástase pode se tornar mais importante no futuro (2,19,27), inclusive para a indicação da quimioterapia em pacientes com axila N0 (37). Este grupo emergente, não oficial, de LN1 com micrometástase, detectada pela IHQ, pode ser considerado elegível para a

Tabela 5. Acurácia histopatológica do LNS em relação aos linfonodos axilares

LNS	n		Total
	Positiva	Negativa	
Positivo	20	0	20
Negativo <sup>a</sup>	1	29	30
Total	21	29	50

<sup>a</sup> Ocorreu um falso-negativo. O LNS foi preditivo em 49 casos.

quimioterapia. Esta posição é controversa porque o significado clínico destas micrometástases ainda não está definitivamente comprovado (27,34,38).

No momento, as técnicas de coloração por IHQ, mais sensíveis, estão aumentando o diagnóstico de micrometástase, cuja importância ainda não está definida, e isto pode afetar a decisão clínica e o manejo do câncer de mama.

Estes estudos encorajam os investigadores a perseguir técnicas mais sensíveis para detectar micrometástase, incluindo técnicas moleculares, tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (7,8,19,24,25,39) cuja sensibilidade não tem rival (14,17,27,28,30,35,39).

## Conclusões

A avaliação intra-operatória do LNS, por congelação, sem falso-positivos, pode tornar a cirurgia axilar definitiva; nos casos negativos à congelação, cujo resultado final nas secções de inclusão em parafina resulte em N1 (10%

dos casos), haverá a necessidade de uma abordagem axilar em um segundo momento, caso a biópsia do LNS se torne uma rotina.

Resultados preditores que espelham a histopatologia do LNS (tabela 6), similares aos de outros autores (1,2,12-16,24) validam a biópsia do linfonodo sentinela, embora ainda, no transoperatório, não estejamos utilizando a técnica da imuno-histoquímica.

O LNS pode ser identificado na maioria das pacientes, e a histologia, pela coloração por H&E, reflete a situação da axila com alto grau de acurácia; porém, com a técnica de coloração por IHQ, há um acréscimo de 17% de axilas negativas que passam a ser positivas, sendo que a maioria se dá as custas de micrometástase. Os nossos 7 casos de IHQ com micrometástase ocorreram em pacientes com mais de 50 anos, embora a taxa de LNS+ seja menor nesta faixa etária, e ainda não temos uma justificativa para esta constatação.

É provável que este subgrupo identificado como SLN + pela IHQ represente o contingente de pacientes do estágio I que possa se beneficiar com o tratamento quimioterápico adjuvante.

Tabela 6. Resultados das proporções binomiais preditoras do estado axilar

Preditivos	LNS	n	IC 95%	P
Sensibilidade	95,2%	20	74,1 - 99,7	< 0,001
VPN	96,6%	29	81,0 - 99,8	< 0,001
Prevalência	42 %	21	28,4 - 56,7	< 0,001
Acurácia	98 %	49	90,5 - 99,8	< 0,001



Utilizando ensaios de IHQ, mais sensíveis que a H&E, a histologia benigna do LNS poderia ser usada como critério para evitar a dissecação axilar completa, com 98% de segurança, segundo os nossos resultados, comparáveis com os de outros autores (tabela 1).

## Referências

1. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
2. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validations of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-8.
3. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999;32:349-64.
4. Cavanese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;74:69-74.
5. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-510.
6. Cox CE, Bass SS, Ku NN, et al. Sentinel lymphadenectomy: a safe answer to less axillary surgery? Recent results. *Cancer Res* 1998;152:170-9.
7. Ku, NN. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8:469-79.
8. Noguchi M, Tsugawa K, Bando E, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: identification of sentinel lymph node and detection of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:97-104.
9. Nieweg OE, Jansen L, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJ, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S11-6.
10. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW Jr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1989;64:666-8;discussion 669.
11. Cody HS 3rd. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 1999;1:25-34;discussion 35-6, 39, 43.
12. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:315-21.
13. Nos C, Bourgeois D, Freneaux P, et al. Identification of sentinel lymph node in breast cancer: experience from the Institut Curie. *Bull Cancer* 1999;86:580-4.
14. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:6229-31.
15. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1720-6.
16. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
17. Van Diest PJ, Torrengra H, Borgestein PJ, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-8.
18. Kelley SW, Komorowski RA, Dayer AM. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:533-5.
19. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:1098-1103.
20. Rosen PP, Saigo PE, Braun DW, et al. Axillary micro- and macrometastases in breast cancer: prognostic significance of tumour size. *Ann Surg* 1981;194:585-91.
21. McGuckin M, Cummings M, Walsh M, et al. Occult axillary node metastasis in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer* 1996;73:88-95.
22. Bettelheim R, Price KN, Gelber RD, et al. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-68.
23. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer* 2000;88:1099-107.

24. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, et al. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J Aust* 1999;171:461-5.
25. Schreiber RH, Pendas S, Ku NN, et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999;6:95-101.
26. McIntosh AS, Going JJ, Soukop M, et al. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:570.
27. Benson JR, Querci della Rovere G. Sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:1998-99, discussion: 1999.
28. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66:523-7.
29. Nasser IA, Lee AKC, Bosari S, et al. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:950-7.
30. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:15-20.
31. Kowolik J, Kuhn W, Nahrig J, et al. Detection of micrometastases in sentinel lymph nodes of the breast applying monoclonal antibodies AE1/AE3 to pancytokeratins. *Oncol Rep* 2000;7:745-9.
32. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, et al. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:459-63.
33. Rampaul RS, Miremadi A, Pinder SE, Lee A, Ellis ID. Pathological validation and significance of micrometastasis in sentinel nodes in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001;3:113-6.
34. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implication of micrometastases. *Br J Surg* 2000;87:1629-39.
35. Veronesi U, Zurrada S, Galimberti V. Consequences of sentinel lymph node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:93-5.
36. Clayton F, Hopkins CL. Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinoma. *Cancer* 1993;71:1780-90.
37. Goldhirsch A, Glick JH & Galber RD. International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
38. Keshtgar M, Peter J Ell. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Lancet* 1998;352:1471-2, discussion: 1472-3.
39. Kataoka A, Mori M, Sadanaga N, et al. RT-PCR detection of breast cancer cells in sentinel lymph nodes. *Int J Oncol* 2000;16:1147-52.