

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

INJEÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE DEXTRAN-500-^{99m}TECNÉCIO

PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA

GERSON JACOB DELAZERI

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Silveira Graudenz

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

INJEÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE DEXTRAN-500-^{99m}TECNÉCIO

PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA

GERSON JACOB DELAZERI

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Silveira Graudenz

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

INJEÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE DEXTRAN-500-^{99m}TECNÉCIO

PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA

GERSON JACOB DELAZERI

Orientadora: Prof. Dra. Márcia Silveira Graudenz

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Delazeri, Gerson Jacob

Injeção intraoperatória de dextran-500-^{99m}tecnécio para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama/Gerson Jacob Delazeri; Orientadora: Márcia Silveira Graudenz - 2010

Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre – RS – BR - 2010

1. Neoplasias da Mama 2. Biópsia de Linfonodo Sentinela
3. Dextran 500-^{99m} Tecnécio I. Graudenz, Márcia Silveira II. Título.

Catálogo: Biblioteca FAMED/HCPA

À minha esposa Cassiana e ao

meu filho Lucas Vincenzo.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dra. Márcia Silveira Graudenz, pela orientação, apoio e compreensão.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Menke, a quem eu considero um exemplo de Professor e Ser Humano, pelo incentivo e colaboração.

Ao Prof. Dr. Nilton Leite Xavier, que foi o grande incentivador para o ingresso no mestrado e que colaborou muito com o trabalho.

Ao Prof. Biazus e aos médicos contratados do Serviço de Mastologia do HCPA, sem a ajuda de vocês o trabalho não seria possível.

Aos médicos residentes do Serviço de Mastologia e do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA, pela ajuda na inclusão dos casos e na coleta e anotação dos dados.

Ao médico residente Marcos Mosmann do Serviço de Medicina Nuclear, que muito colaborou para a execução deste trabalho, especialmente na preparação dos radiofármacos.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas da UFRGS.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG/HCPA) e ao Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), pelo apoio e suporte financeiro.

Às pacientes que participaram deste estudo.

Lista de Abreviaturas

μSv - microSievert

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Tecnécio-99m – Technetium-99m

ALND - Lymph Node Dissection

BLS - Biópsia do Linfonodo Sentinela

BMI – Body Mass Index

CPS – Contagem por segundo

DA – Dissecção Axilar

DP - Desvio Padrão

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HE – Hematoxilina-Eosina

IC – Informed Consent

ICRP - International Commission on Radiological Protection

IEO - Instituto Europeu de Oncologia

IHC - Immunohistochemical

IHQ – Imuno-histoquímica

IMC – Índice de Massa Corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

LFN - Linfonodo

LS – Linfonodo Sentinela

MBq - MegaBecquerel

mCi - miliCurie

mL - miliLitro

NSAPB - National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

RDT – Radioterapia

SD – Standard Deviation

SLN - Sentinel Lymph Node

SNB – Sentinel Node Biopsy

TNM – Tumor, Node, Metastasis – Tumor, Linfonodos, Metástases

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
1 RESUMO	11
2 ABSTRACT	12
3 INTRODUÇÃO	13
4 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
FATORES PROGNÓSTICOS EM CÂNCER DE MAMA	15
IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO AXILAR.....	15
LINFONODO SENTINELA.....	16
RECIDIVA AXILAR APÓS BIÓPSIA DO LINFONODO SENTINELA.....	18
INJEÇÃO INTRA-OPERATÓRIA.....	19
INJEÇÃO SUBAREOLAR	22
BIOSSEGURANÇA.....	24
LINFOCINTIGRAFIA.....	25
RADIOFÁRMACOS	26
DOSE APLICADA.....	27
ANÁLISE PATOLÓGICA	27
IDADE E IMC.....	29
MICROMETÁSTASES E CÉLULAS TUMORAIS ISOLADAS	30
5 OBJETIVOS	32
OBJETIVO GERAL.....	32
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	33
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
8 ARTIGO EM INGLÊS.....	45

INTRAOPERATIVE INJECTION OF TECHNETIUM- ^{99M} -DEXTRAN 500 FOR THE IDENTIFICATION OF SENTINEL LYMPH NODE IN BREAST CANCER	45
ABSTRACT	46
INTRODUCTION.....	47
MATERIALS AND METHODS	47
RESULTS	50
DISCUSSION.....	52
CONCLUSION	55
REFERENCES	56
TABLES.....	60
9 ARTIGO EM PORTUGUÊS	64
INJEÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE DEXTRAN 500- ^{99M} TECNÉCIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA.....	64
RESUMO	65
INTRODUÇÃO	66
MATERIAIS E MÉTODOS.....	67
RESULTADOS	69
DISCUSSÃO	71
CONCLUSÃO.....	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
TABELAS	79
10 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	83
11 ANEXOS.....	84
ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	84
ANEXO 2 - PLANILHA DE DADOS PESSOAIS.....	85
ANEXO 3 - PLANILHA DE DADOS DO PROCEDIMENTO	86

1 Resumo

Objetivos: Avaliar a eficácia da injeção intraoperatória para identificação do linfonodo sentinela (LS) em câncer de mama com o uso do Dextran 500-^{99m}Tecnécio (Tc) e azul patente. Analisar se as doses do radiofármaco, o IMC (índice de massa corporal) e o volume da mama influenciam no tempo para migração ao LS.

Metodologia: Estudo prospectivo, realizado entre abril de 2008 e junho de 2009, que incluiu 74 biópsias de LS em pacientes com câncer de mama em estádios T1N0 e T2N0. Injetou-se, após indução anestésica, de 0,5 a 1,5 mCi de Dextran 500-^{99m}Tc filtrado 0,22 µm na região subareolar num volume de 5 ml e 2 ml de azul patente.

Resultados: Identificou-se o LS em 100% dos casos. Um LS (1,35%) estava marcado apenas com o azul patente. A taxa de identificação com o “probe” foi de 98% (73/74 casos). A dose média de radiofármaco aplicada foi 0,97 mCi ± 0,22. O tempo médio para marcação do LS foi de 10,7 minutos (± 5,7min). Identificamos em média 1,66 LS com o radioisótopo. A dose aplicada não apresentou relação com o tempo para captação (p=0,73). Quanto maior o volume da mama e IMC, maior o tempo para captação na região axilar (Pearson Correlation r=0,393 p<0,01; r=0,469 p<0,01 - respectivamente).

Conclusão: A injeção intraoperatória do radiofármaco é eficaz para identificação do LS em câncer de mama. O tempo para marcação do LS é maior em pacientes com IMC elevado e mamas volumosas. Doses maiores de radiofármaco não diminuem o tempo de migração.

Unitermos:

Neoplasias da Mama, Linfonodo Sentinela, Dextran 500-^{99m}Tecnécio

2 Abstract

Objectives: To determine the identification of sentinel lymph node (SLN) in breast cancer after intraoperative injection of Dextran 500-^{99m}Tc and blue dye. To analyze if the doses of the radioisotope, body mass index (BMI) and breast volume influence the migration time of the SLN.

Methodology: Prospective study between april 2008 and june 2009, which included 74 biopsies of SLN in patients with breast cancer in stages T1N0 and T2N0. Intraoperative injection after induction of general anesthesia, 0.5 to 1.5 mCi of dextran 500-^{99m}Tc filtered 0.22 µm in the subareolar region in a volume of 5 ml and 2 ml of blue dye.

Results: We identified the SLN in 100% of cases. In one case (1.35%) the SLN was marked only with the blue dye. The SLN identification rate with the probe was 98% (73/74 cases). The mean dose of radioisotope injected was 0.97 ± 0.22 mCi. The average time to mark the SLN was 10.7 minutes (± 5.7 min). We identified an average 1.66 SLN with the radioisotope. The dose had no effect on the time to capture ($p = 0.73$). The larger breast volume and BMI, the greater the capture time in the axillary region (Pearson Correlation $r=0.393$ $p < 0.01$, $r=0.469$ $p < 0.01$ - respectively).

Conclusion: Intraoperative injection of the radioisotope is effective for the identification the SLN in breast cancer. Time to mark the SLN is higher in patients with high BMI and large breasts. Higher doses of radioisotope do not decrease the migration time.

Uniterms:

Breast Cancer, Sentinel Lymph Node, Dextran 500-^{99m}Tc

3 Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. O número de casos novos esperados para o Brasil em 2010 será de 49.240, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres. No Rio Grande do Sul, o número de casos esperados é de 4750, sendo 1040 casos na capital. O risco estimado em Porto Alegre é de 127 por 100.000 mulheres (1).

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, para países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%, e nos países em desenvolvimento fica em 57% (1).

Menke (2007) em estudo retrospectivo de 30 anos realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), do período de 1972 a 2002, demonstrou redução no tamanho dos tumores tratados no serviço de mastologia. Em 1970, o diâmetro médio era de 3,5 cm, enquanto em 2000, diminuiu para 2,7 cm, correspondendo à diminuição de 0,8 cm de diâmetro ao longo deste período. A porcentagem de tumores classificados como T1 (< 2 cm) aumentou de 28,8% em 1970 para 46,8% nos anos 2000. Consequentemente, as cirurgias conservadoras passaram de 17,3% em 1970 para 43,2% na década de 2000(2).

Veronesi (2002), em estudo clássico, publicado em 2002 com 20 anos de seguimento, realizados no Instituto Europeu de Oncologia, demonstrou que o tratamento conservador da mama (cirurgia + radioterapia) para tumores iniciais, mesmo com uma taxa maior no número de recidivas locais, possibilita as mesmas chances de sobrevida que um tratamento cirúrgico radical (3). Com base nestes dados, a cirurgia conservadora se consagrou como o tratamento padrão em câncer de mama

em estádios iniciais. Na última década, a cirurgia conservadora foi aprimorada com a incorporação de técnicas da cirurgia plástica, procedimentos conhecidos, hoje, como cirurgia oncoplástica da mama, melhorando a qualidade de vida e autoestima das pacientes com câncer de mama, sem perder a segurança oncológica (4-5).

A dissecação axilar (DA) nas pacientes com câncer de mama é um procedimento de estadiamento e não de tratamento, considerando-se os diversos estudos que demonstraram a não melhora da sobrevida dessas pacientes (6). A DA pode causar sequelas ao membro superior a longo prazo, como edema e limitação dos movimentos (7). A avaliação histológica dos linfonodos axilares é o fator prognóstico mais importante em câncer de mama (8).

Acompanhando a tendência de cirurgias conservadoras, a biópsia do linfonodo sentinela (LS) passou a ser adotada na prática clínica. O LS é o primeiro linfonodo a receber metástase na cadeia locorregional de drenagem de tumores, cuja rota de disseminação preferencial é a linfática (9). A biópsia do linfonodo sentinela diminuiu a morbidade da abordagem axilar e melhorou da qualidade de vida nas pacientes tratadas com câncer de mama em comparação com o esvaziamento axilar(10).

Atualmente, a biópsia do linfonodo sentinela (LS) é considerada o procedimento padrão para avaliar o “status” axilar em pacientes com câncer de mama em estádios iniciais (11). Todavia, a técnica não foi padronizada e várias abordagens são descritas (12). Muitos trabalhos citam a injeção de azul patente e radioisótopo em várias localizações, peritumoral, subareolar, intratumoral, subdérmica e/ou a combinação de ambas (13). Outra variação está relacionada ao radiofármaco(14). Recentemente, alguns trabalhos utilizaram a técnica de injeção intraoperatória do radioisótopo(15-19).

Realizou-se este trabalho com o objetivo de avaliar a eficácia da injeção intraoperatória para identificação do LS em câncer de mama com o uso do Dextran 500-^{99m}Tc, e analisar se as doses do radiofármaco e o volume da mama influenciam no tempo para migração ao LS.

4 Revisão da Literatura

Fatores prognósticos em câncer de mama

O tratamento do câncer de mama, atualmente, está baseado em um conjunto de características da paciente e do tumor, os chamados fatores prognósticos e preditivos em câncer de mama. Esse conjunto de fatores é individual e determinante para a maior ou menor eficácia de determinada estratégia terapêutica, além de identificar as pacientes com risco de recorrência da patologia. Conceitualmente, entende-se por fator prognóstico qualquer marcador, à época do diagnóstico ou do tratamento cirúrgico, que possa ser associado ao tempo livre de doença ou sobrevida global(20). Os fatores prognósticos tradicionais incluem a idade, o tamanho tumoral, o comprometimento dos linfonodos, a invasão angiolinfática e os receptores hormonais (21). Segundo Clark são três as justificativas para o emprego dos fatores prognósticos e preditivos em câncer de mama. A primeira é identificar as pacientes em que a terapia sistêmica adjuvante não oferece benefício, pois apresentam bom prognóstico. A segunda é identificar as pacientes com prognóstico desfavorável que justifique uma terapêutica mais agressiva, e finalmente, é selecionar as pacientes que poderão se beneficiar dos diferentes tipos de tratamentos disponíveis(22).

Importância da avaliação axilar

O comprometimento metastático dos linfonodos axilares é o fator prognóstico mais importante para as pacientes com câncer de mama, sendo também o fator preditivo mais relevante de sobrevida geral e sobrevida livre de doença. Apenas 20 a 30% das pacientes com linfonodos negativos irão

desenvolver recorrência no período de 10 anos, comparando com 70% das pacientes com envolvimento linfonodal axilar(23). As pacientes, com linfonodos axilares histologicamente negativos, têm uma taxa de sobrevida maior do que aquelas com comprometimento histológico. Também as pacientes com um a três linfonodos com metástases possuem melhores resultados do que as com quatro ou mais linfonodos positivos(24).

Linfonodo Sentinela

O termo linfonodo sentinela (LS) foi usado pela primeira vez em 1977 por Cabanas para referir o primeiro linfonodo inguinal envolvido em câncer de pênis (25). O LS é o primeiro linfonodo a receber metástase na cadeia locorregional de drenagem de tumores, cuja rota de disseminação preferencial é a linfática(9). O primeiro autor a publicar estudo sobre LS em câncer de mama foi Krag (26). Em 1994, Giuliano et al., publicaram um estudo utilizando a técnica de azul patente para identificar o LS. Os estudos demonstraram que a técnica era confiável (27). Em 1997, Veronesi et. al. descreveram uma nova técnica para identificação do LS. Eles utilizaram um marcador radioativo, a linfocintigrafia, ou seja, o mapeamento prévio do LS, e o probe (sonda de detecção de radiação gama). O probe facilita a individualização do LS, podendo o procedimento ser realizado através de pequena incisão (28). Krag e cols, em estudo multicêntrico de validação da técnica, encontraram taxa de identificação do LS de 93% (413 de 443 pacientes), acurácia de 97% (392 de 405), especificidade de 100%. VPP de 100% e VPN de 96% (291/304)(29). Fraile e cols, publicaram em 2000, o resultado de uma metanálise dos estudos sobre LS em câncer de mama realizados entre 1996 e 1999. A sensibilidade global foi de 91% (IC95% de 89 a 93%). Os autores concluíram que a biópsia do LS é um substituto seguro à dissecação axilar (30).

Veronesi e cols, (2003) avaliaram 516 pacientes com câncer de mama T1. As pacientes foram separadas, aleatoriamente, em dois grupos para serem submetidas à biópsia do LS e dissecação axilar (Grupo DA) ou a biópsia do LS, seguida de dissecação axilar somente em casos de LS positivo (Grupo LS). O LS foi positivo em 83 dos 257 pacientes do grupo DA (32,3%), e em 92 dos 259 pacientes no grupo do LS (35,5 %). No grupo DA, a acurácia foi de 96,9%, com 91,2 % de sensibilidade e 100% de especificidade. Houve menos dor e melhor mobilidade do braço no grupo LS. Não houve recorrência axilar durante o seguimento médio de 46 meses (31).

McMaster (2000), em estudo que incluiu 806 pacientes e 99 cirurgiões, a biópsia do LS foi realizada com a injeção de um único agente (corante azul ou radiocoloide isoladamente) ou com a injeção de ambos os agentes, a critério do cirurgião. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia do LS seguida da DA, para determinar a taxa de falso-negativos. Não houve diferença significativa na taxa de identificação (86 x 90%) com um agente único versus a injeção dos dois agentes. A taxa de falso-negativos foi maior no grupo que usou um agente (11,8 X 5,8% $P < 0,05$). A associação do radiofármaco com o azul resultou num maior número de linfonodos por pacientes (2,1 x 1,5; $p < 0,001$). Em conclusão, a biópsia do LS com a injeção de dois agentes oferece ótima sensibilidade para detecção de metástases e se apresenta como alternativa adequada à DA (32).

O estudo NSAPB B-32 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) incluiu 5.611 pacientes e tinha como objetivo avaliar a sobrevida, controle local e morbidade da BLS em comparação com a DA. O estudo envolveu 233 cirurgiões em 80 instituições dos Estados Unidos e Canadá. As pacientes foram separadas aleatoriamente para a realização da BLS seguido da DA (n=2.807; grupo 1) ou BLS sem DA (n=2804; grupo 2) em caso de LS negativo para metástase. A taxa de identificação global o LS foi de 97,2%. A acurácia no grupo 1 foi de 97,1% com uma taxa de falso-negativo de 9,8% (75 de 766, IC 95% 7,8 – 12,2). A localização do tumor (quadrantes externos), o tipo de biópsia (excisional) e o número de linfonodos removidos apresentaram associação significativa com os falso-negativos.

Evitar biópsias excisionais e a remoção de mais de um linfonodo são importantes medidas para redução dos falso-negativos(33).

Esses estudos evidenciam que a BLS é uma técnica eficaz para a identificação de metástases linfonodais e justificam a rápida incorporação do procedimento na prática clínica.

Devemos ressaltar também a importância da palpação intraoperatória em busca de linfonodos suspeitos. Straver (2010) relatou que, em 11 (3%) pacientes de uma série de 2000 casos, o linfonodo positivo não estava marcado pelo azul ou pelo radioisótopo, porém não foi possível calcular a taxa de falso-negativos, pois não foi realizado o esvaziamento axilar em pacientes com LS negativos(34).

Carmon (2006) relata que em 4,5%, 4 casos dentre os 89 pacientes com envolvimento axilar, a suspeita de metástase foi pela palpação (35). A palpação intraoperatória também é defendida por outros autores com o objetivo de diminuir os falso-negativos(36-37)

Recidiva axilar após Biópsia do Linfonodo Sentinela

Em 1999, duas revisões sobre LS em câncer de mama demonstravam preocupação com as taxas de 5 a 7% de falso-negativos (38-39). O resultado falso-negativo, além de prejudicar o controle local, poderá resultar em subestadiamento e consequente subestimação da necessidade de tratamento adjuvante. Os principais fatores relacionados aos falso-negativos, sugeridos naquele momento, eram o desvio do fluxo linfático por bloqueio tumoral e o erro de amostragem, muitas vezes relacionados à inexperiência do cirurgião (37). McMaster (2001) demonstrou que a taxa de identificação do LS e os resultados falso-negativos melhoraram significativamente após a realização de 20 casos por cirurgião(40). Isso demonstra a importância da curva de aprendizado para a realização da biópsia do LS.

Com relação ao controle local, o seguimento das pacientes com LS negativos demonstram baixa incidência de recidiva local. Em 2008, foi publicado um artigo de revisão e metanálise sobre o assunto. Foram selecionados 48 estudos com o total de 14.959 pacientes submetidas à biópsia do LS negativas e que não foram submetidas à DA. O seguimento médio foi de 34 meses. Setenta e sete pacientes desenvolveram recidiva axilar, resultando numa taxa de recorrência de 0,3%. A baixa taxa de recorrência demonstrou a eficácia do procedimento, porém outros fatores também podem ser atribuídos a isso, como a radioterapia aplicada no tratamento conservador da mama e os tratamentos adjuvantes sistêmicos (41).

Veronesi (2009) publicou um estudo observacional de longo prazo com 3.548 pacientes submetidas à BLS tratadas de 1996 a 2004. Elas foram acompanhadas por até 11 anos, com mediana de 48 meses. Trinta e um casos de metástase axilar foram encontrados, com taxa de recorrência de 0,9%. Estes casos receberam DA e 27 deles estavam bem na ocasião da publicação. A taxa de sobrevida global foi de 98%(42).

Outro estudo recente, publicado por Veronesi (2010), com 10 anos de seguimento, conclui que a preservação dos linfonodos saudáveis pode ter consequências benéficas para as pacientes submetidas apenas a biópsia do LS. A sobrevida global foi maior no grupo submetido apenas a BLS do que no grupo submetido a esvaziamento axilar ($p=0,15$) (43).

Injeção Intra-operatória

Layeeque (2004) publicou o primeiro estudo sobre injeção intraoperatória em câncer de mama. O trabalho incluiu 88 pacientes com 96 procedimentos entre 2002 e 2003. Após indução anestésica, foram injetados na região subareolar 1,0 mCi ($1,07 \pm 0,18$ mCi; 0,76–1,6 mCi) num volume de 4 ml do

radiofármaco não-filtrado (*Tc99 sulfur colloide*) e um volume variável entre 2 e 5 ml do corante azul. A taxa de identificação foi de 97%. Em 91 dos 93 casos em que foi injetado o corante azul, o linfonodo estava quente e azul. A média de tempo entre a injeção e a incisão foi de 19,9 minutos. Nos 3 casos em que houve falha na identificação do LS, as pacientes tinham biópsias excisionais prévias. A média de linfonodos por paciente foi de 1,7 ($1,7 \pm 0,78$; 1-6). Em 22% dos 69 casos de tumores invasores, o LS foi positivo para metástase. A taxa de linfonodos positivos para metástase, de acordo com o TNM, foi: 11% dos T1, 40% dos T2 e 67% dos T3. Os autores concluem que o procedimento é possível, permitindo a identificação do LS sem a necessidade do deslocamento ao serviço de medicina nuclear e sem o desconforto da injeção do procedimento no pré-operatório. (15)

Zogakis (2005) publicou um trabalho com 122 pacientes com tumores invasivos de mama. Após indução anestésica foram injetados de 1,0 a 2,0 mCi do radioisótopo (*Tc99 sulfur colloide*) filtrado $0,22 \mu\text{m}$ num volume ≤ 2 ml na região subareolar e 5,0 ml do corante azul na região peritumoral. O tempo médio entre injeção e incisão foi de 17,6 min. Em 99,2% dos pacientes foi identificado o LS marcado pelo probe, pelo azul e/ou por ambos. Dos pacientes com LS identificado, 90,7% estavam marcados pelo azul, e 97,5% pelo radiofármaco. Dos LS marcados pelo azul, 97,2% também estavam radioativos. A média de linfonodos removidos foi de $1,80 \pm 0,80$. A percentagem de LS positivos para metástase de acordo com o TNM foi: 16.8% dos T1, 44% dos T2 e os 2 casos T3 estavam negativos. A conclusão é de que este trabalho dá suporte para o uso da injeção intraoperatória. O procedimento foi de fácil execução e a migração foi rápida. As vantagens seriam: o conforto para o paciente, as questões logísticas para a equipe cirúrgica e evitar-se-iam atrasos no agendamento dos procedimentos (16).

Dauphine (2006) comparou a injeção pré-operatória do radiofármaco com a intraoperatória. A divisão foi pelo período do estudo. As pacientes, submetidas ao procedimento até janeiro de 2004, receberam a injeção pré-operatória (grupo A), ao passo que as submetidas ao procedimento, a partir de janeiro de 2004, receberam a injeção intraoperatória (grupo B). O estudo incluiu 200 pacientes,

120 no grupo A e 80 no grupo B. O mapeamento foi com 500 μ Ci do radiofármaco (*Tc99 sulfur colloide*) filtrado 0,22 μ m num volume de 5 ml e corante azul também com volume de 5 ml. A injeção do radiofármaco variou entre a região subareolar e subdérmica, enquanto o azul foi injetado na região subareolar. A taxa de identificação foi 96% no grupo A, e de 100% no grupo B. 95% dos LS no grupo A estavam marcados pelo radiofármaco e 97% no grupo B ($p=0,5$). O número de linfonodos identificados foi significativamente maior no grupo B em relação ao grupo A ($1,6 \pm 0,8$ no grupo A e $2,1 \pm 0,9$ no grupo B). A percentagem de linfonodos positivos foi de 25% no grupo A 35% no grupo B ($p=0,1$). O estudo foi retrospectivo e apresenta algumas limitações como a falta do tempo entre injeção e incisão. O procedimento com injeção intraoperatória foi bem sucedido e preciso para identificação do LS. A técnica, além de evitar atrasos na sala cirúrgica, também elimina a dor da injeção com a paciente em vigília (17).

Thompson (2008) realizou um estudo com 236 pacientes e 252 procedimentos com injeção intraoperatória. A dose foi 1 mCi do radiofármaco (*Tc99 sulfur colloid*) num volume de 4 ml na região subareolar. Utilizou-se também o corante azul na região subareolar. O tempo médio entre injeção e incisão foi de $25,5 \pm 16,2$ min. A taxa de identificação foi de 96%, e o número de linfonodos foi $1,6 \pm 0,8$. A percentagem de LS positivos de acordo com o TNM foi: Tis – 0%, T1 – 11%, T2-29%, T3-37% e T4 com 50%. Neste trabalho realizou-se um cálculo para avaliar o custo do procedimento em comparação com a abordagem pré-operatória, encontrando-se uma diferença de U\$ 1240 a mais no procedimento padrão. Associou-se o custo principalmente com a obtenção e interpretação da imagem, além da necessidade da presença do médico em medicina nuclear. Eles concluem que a injeção intraoperatória localiza rapidamente o LS, evita a dor, os eventos vaso-vagais, atrasos e custo associados à injeção pré-operatória (18).

Stell (2009) comparou a técnica de injeção intraoperatória (IO) com a pré-operatória (PO). Um total de 215 procedimentos em 204 pacientes foi incluído na análise (PO=102 e IO=112). A dose utilizada do radiofármaco filtrado (*Tc99 sulfur colloid*) foi de 500 μ Ci (0,5 ml) na região periareolar. Ambos os

grupos receberam 5 ml de corante azul na região subareolar e peritumoral após a indução anestésica. Após o tempo médio de $3,9 \pm 1,9$ min, a contagem na região axilar no grupo IO foi de 112 (± 188) cps (n=109). Não houve diferença na porcentagem de biópsias positivas (PO= 20,6% e IO=19,6%; $p=0,86$) ou no número de LS removidos (PO=3,3 e IO=3,0; $p=0,09$). Os autores concluem que a injeção intraoperatória elimina a dor, o atraso na programação da cirurgia tradicional de injeção pré-operatória, além de ser mais barata. O procedimento é oncológicamente seguro e deve ser a técnica preferida (19).

Injeção subareolar

Neste trabalho, utilizou-se a técnica de injeção subareolar de acordo com o procedimento descrito por Kern (2001). Neste artigo ele apresentou a técnica de forma ilustrada. Independente do tamanho, da localização do tumor ou da presença de incisões prévias, todas as injeções foram aplicadas na borda superior externa da aréola (mama direita às 10 horas e mama esquerda às 2 horas) e dirigidas medialmente ao mamilo (44).

Kern (2002), em trabalho de validação da técnica, com injeção subareolar do corante azul e do radiofármaco obteve taxa de identificação de 98,4% (184/187 casos), uma taxa de falso-negativo de 0% (0 de 20 casos), e uma precisão de predição do “status axilar” de 100% (70 dos 70 casos) (45).

A técnica é defendida por outros autores, baseada em trabalhos que demonstram alta taxa de identificação do LS, baixa ou ausente taxa de falso-negativos e curva de aprendizagem rápida. Smith (2000) comparou a injeção subareolar com a peritumoral. 19 pacientes foram incluídos em cada grupo. A taxa de identificação foi de 100% no grupo subareolar com nenhum falso-negativo. Para a injeção peritumoral a taxa de identificação foi de 95% com falso-negativo de 20%. Os resultados

demonstraram que a técnica é precisa, além de ser mais simples e não exigir injeção guiada por exames de imagem para lesões não-palpáveis (46).

D'Eredita (2003) também avaliou a injeção subareolar para identificação do LS em câncer de mama. A taxa de identificação foi de 97,5% e não houve falso-negativos, com acurácia de 100%. Relata, além da eficácia, a vantagem da curva de aprendizado rápida (47).

Gray (2004), em estudo com 730 pacientes, demonstrou não haver diferença significativa nas taxas de identificação ou no número de linfonodos isolados com as injeções subareolar ou subcutânea, concluindo que as duas técnicas parecem resultar na identificação do mesmo linfonodo(48).

A injeção subareolar também pode ser usada com segurança em pacientes com tumores multicêntricos. Knauer (2006) encontrou taxa de incidência de metástases de 60,8% em tumores multicêntricos (79/130). A sensibilidade da BLS foi de 96% e a taxa de falso-negativos foi de 4% (49). Cipolla (2008) incluiu num estudo 34 pacientes com tumores multicêntricos. As pacientes foram submetidas à BLS seguidas de DA. A taxa de identificação do LS foi de 100% e não houve falso-negativos (50).

Outro fator a ser considerado, quando se utiliza a injeção subareolar, é que raramente irão marcar linfonodos da cadeia da mama interna. Para o mapeamento da mesma, a injeção deve ser profunda, intratumoral ou peritumoral. Como apenas 1% dos pacientes terá metástase isolada nestes linfonodos, a importância desta abordagem continua como tema de debate e deve ficar restrita a estudos clínicos (11).

Biossegurança

De acordo com a *International Commission on Radiological Protection* (ICRP), a dose limite para a pele e extremidade são de 50 mSv/ano para o público em geral, é de 500 mSv/ano para exposição ocupacional(51). Nejc (2006) avaliou a dose absorvida de radiação da equipe médica envolvida na BLS. A dose de injeção aplicada foi de 1 mCi (37 MBq) 24 horas antes do procedimento. A dose máxima registrada foi encontrada na mão do médico que injetou o radiofármaco (164 μ Sv). A maior dose registrada na mão do cirurgião foi de 22 μ Sv. As doses médias registradas na mão do cirurgião variaram entre 2 e 8 μ Sv. A dose máxima registrada durante a biópsia do LS, neste estudo, foi 2.200 vezes menor que o limite anual(52).

Miner (1999) demonstrou que a exposição à radiação pelo cirurgião durante o procedimento de BLS foi de 98 μ Sv/procedimento, estando de acordo com os padrões de segurança(53).

Mariani (2001) relata que a dose acumulada nas pessoas envolvidas no procedimento (cirurgião, equipe de enfermagem, patologista) para 100 cirurgias, corresponde a aproximadamente 1% (dose média absorvida), ou aproximadamente, 10% (dose média efetiva) da dose de limite anual para a população geral (54).

A exposição à radiação também foi avaliada em trabalhos com injeção intraoperatória, demonstrando ser um procedimento seguro. Layeeque (2004) encontrou exposição máxima no cirurgião de 100 μ Sv/mês(15). Thompson (2008) refere que a exposição na região do tórax foi de 100 μ Sv, sendo o limite anual de exposição do corpo inteiro de 50.000 μ Sv(18).

Linfocintigrafia

McMasters (2000) demonstrou que a linfocintigrafia não melhora as taxas de identificação do LS e nem diminui os falso-negativos. Em estudo realizado com 588 pacientes, a linfocintigrafia foi realizada em 348 casos (59%), com taxa de identificação de 89,1% e de falso-negativo de 8,7%. No grupo que não foi submetido à linfocintigrafia, a taxa de identificação foi de 92,1% e de falso-negativo de 1,6%. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de identificação do LS, na taxa de falso-negativos ou no número de LS removidos, quando a linfocintigrafia pré-operatória foi realizada(55).

Publicações recentes confirmaram que não há necessidade da linfocintigrafia para identificação do LS em câncer de mama. Sun (2010) realizou estudo randomizado com 565 pacientes. A taxa de identificação do LS, no grupo com linfocintigrafia, foi de 99,3% com taxa de falso-negativo de 4,2%. No grupo sem o exame, a taxa de identificação foi de 99,6%, e a taxa de falso-negativo de 4,8%. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na taxa de identificação do LS ($p=0,594$) e na taxa de falso-negativo ($p=1,00$)(56).

Mathew (2010) demonstrou que a linfocintigrafia não melhora a execução da biópsia do LS. Ele avaliou 117 procedimentos em que foi realizada a linfocintigrafia, porém o cirurgião não obteve o resultado do exame antes da biópsia do LS. Depois de concluído o procedimento, o exame de imagem foi avaliado pelo cirurgião com reexploração em caso de mais linfonodos previstos pela linfocintigrafia. A taxa de sucesso, antes da avaliação do exame, foi de 99%. Em 85 pacientes (73%), os achados operatórios corresponderam aos achados da imagem. Em 26 pacientes (22%), o exame de imagem previu mais linfonodos, porém eles foram identificados e retirados em apenas 4 casos (3%), e nenhum destes casos foi positivo para metástase (56).

Radiofármacos

Os radiofármacos, utilizados no Brasil para pesquisa do LS em câncer de mama, são o Dextran e o Fitato, ambos produzidos pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares). Nos estudos com injeção intraoperatória nenhum deles foi testado.

Xavier (2001) avaliou a técnica do LS com o uso de Tc99m-Dextran 500 associado ao azul patente em comparação com a ressecção linfonodal clássica em 56 pacientes com câncer de mama. A sensibilidade do método e a especificidade foram de 95,6% e 100% respectivamente (57).

Masiero (2005) demonstrou que o Dextran apresenta melhor eficácia para identificação do LS em comparação com o Fitato. No período de maio de 2002 a abril de 2004, realizou-se um estudo duplo-cego, em que a paciente foi submetida, duas vezes, ao mesmo exame de imagem (linfocintigrafia), mas com fármacos diferentes. Os fármacos, Dextran 500-^{99m}Tc (Dextran) e Fitato-^{99m}Tc (Fitato), foram injetados na mama, em quatro pontos na área peritumoral e no subcutâneo superficialmente ao tumor, com volume de 2 mL, contendo de 1,0 a 1,5 mCi, em alíquotas de 0,4 mL. A taxa de sucesso foi de 67,5% para o Fitato e de 87,5% para o Dextran, com diferença estatisticamente significativa (58).

Carvalho (2010) publicou série com 1192 casos de biópsia do LS, realizadas no Hospital do Câncer AC Camargo, de São Paulo, no período de 1999 a 2007. Realizaram-se os procedimentos com o radiofármaco e/ou azul patente. No dia anterior ou na manhã do procedimento, o paciente recebeu uma injeção de 0,1-0,2 mL, contendo 0,2-0,4 mCi Tc99m-Dextran-500 na região peritumoral, ou o mais próximo possível do local nos casos de uma biópsia prévia. A taxa de sucesso do procedimento foi de 96,8% (1154/1192). Na maioria dos casos foram dissecados apenas 01 LS (49,7%); 02 LS foram identificados em 32,6% dos casos, e 4 ou mais em 5,9%. Até 2003, as pacientes foram submetidas à DA após a BLS. Nestes 255 casos avaliados, a taxa de falso-negativos foi de 11,7% (59).

Dose Aplicada

A dose ideal para identificação do LS não foi definida. A dose aplicada varia de 0,1 mCi (3,7 MBq) a 3 mCi (111 MBq) (12). Nos estudos com injeção intraoperatória, a dose utilizada variou entre 0,5 e 2,0 mCi, no entanto nenhum deles avaliou se a dose interferiu no tempo para migração ou na taxa de identificação.

Valdés Olmos (2001), em estudo com 151 pacientes divididas em 2 grupos, relatou que a taxa de visualização do LS aumentou de 93% no grupo A (dose média de 93,4 MBq - 57-130 MBq) para 99% (75/76), e no grupo B (dose média de 106,5 MBq - 74-139 MBq)(60).

Law (2003) relata que a dose de 0,5 mCi é efetiva para identificação do LS, quando o protocolo é para realização do procedimento no dia da injeção(61).

Gentilini (2010) demonstrou que o procedimento com baixas doses pode ser realizado em gestantes com segurança. A dose, nos primeiros procedimentos, foi de 10 MBq, conseguindo baixar, sem prejuízo, para o procedimento para 3 a 5 MBq(62).

Diretrizes para biópsia do LS, publicadas em 2007, enfatizam que doses baixas, entre 5 e 20 MBq, são suficientes para identificação do LS (63).

Análise Patológica

O papel do patologista no exame do LS tem um impacto significativo na acurácia da técnica e suas implicações. Como a avaliação ocorre no transoperatório, ela deve ser rápida e precisa. O resultado

positivo seleciona as pacientes para a dissecação axilar, evitando uma cirurgia adicional em resultados falso-negativos. Em caso de falso-positivo a DA terá sido realizada desnecessariamente.

Basicamente, duas técnicas são utilizadas para avaliação intraoperatória do LS: cortes de congelação e citologia de "imprint". A análise de congelação é mais demorada, apresenta custo mais alto e, normalmente, é utilizada em instituições maiores. A sensibilidade relatada para os exames de congelação varia de 52 a 96%(64). No IEO (Instituto Europeu de Oncologia) o tempo médio para a análise de um LS negativo é de 45 a 50 minutos, ou 60 a 70 minutos, quando é necessária a IHC. O linfonodo é avaliado exaustivamente. Conforme o protocolo descrito por Viale (2004), são realizadas secções seriadas no LS a intervalos de 50µm a 100 µm. O objetivo desta técnica é apresentar alta precisão, inclusive para a identificação de micrometástases no intraoperatório(65). As micrometástases são metástases que medem de 0,2 a 2 mm. Metástases menores de 0,2 mm são denominadas células tumorais isoladas. Macrometástases são as maiores de 2 mm, de acordo com a classificação TNM (66).

A técnica de "imprint" apresenta algumas vantagens em relação à congelação como a simplicidade, o custo, o resultado mais rápido e a preservação do tecido para secção definitiva após fixação. As desvantagens são: a amostra menor e a maior chance de um resultado indeterminado. Os trabalhos apresentam alta acurácia e sensibilidade variável. A maior dificuldade é a detecção de micrometástases (64).

Rubio (1998) encontrou sensibilidade de 95,7% e especificidade de 100% num estudo com 55 pacientes submetidos à BLS seguido de DA. Não houve falso-positivo e apenas um caso de falso-negativo (0,8%)(67).

Creager (2002) publicou um estudo retrospectivo com 678 casos. A sensibilidade foi de 53%, especificidade de 98% e acurácia de 84%. A sensibilidade para detectar macrometástases (81%) foi significativamente superior que para micrometástases (21%) ($p < 0,0001$) (68).

Henry Tillman (2002) avaliou 247 pacientes com um total de 479 LS avaliados por citologia no intraoperatório. Na avaliação definitiva, com HE, 68 LS confirmaram metástase. Destes, 65 casos foram identificados pela citologia, com uma taxa de falso-negativo de 5,8%. A sensibilidade foi de 94,2%(69).

Cox (2005) publicou o resultado de uma grande série retrospectiva com 2078 pacientes e 2137 BLS analisados com citologia de "imprint". 673 casos apresentaram metástase linfonodal. Na análise intraoperatória, foram detectados 359 destes 673 casos, representando sensibilidade de 53,3%. A especificidade e acurácia global desta técnica foram de 99,5% e 85%, respectivamente(70).

Clarke (2010) incluiu em seu estudo 166 pacientes, com 47 casos de LS positivos e 119 casos negativos na avaliação histológica final. Dos pacientes com presença de metástases, 29 foram identificadas na citologia, resultando em sensibilidade de 61,7%. A especificidade foi de 100%, com acurácia global de 89,2% (71).

Idade e IMC

Pacientes idosos e com IMC (índice de massa corporal) elevados são considerados fatores de risco para falha na identificação do LS. O aumento do tecido adiposo na mama de pacientes idosos pode causar uma diminuição na drenagem linfática(72). Também é sugerido que a liposubstituição dos linfonodos diminuem a capacidade de manter o radiofármaco em seu interior(34).

Cox (2002) demonstrou, num estudo com 1.356 pacientes, que o aumento do IMC e da idade diminuem a chance de sucesso da BLS (72). Este estudo também demonstrou que a contagem no LS é inversamente proporcional à idade ($p<0,001$). Cody (2001), num estudo realizado com 966

pacientes, referiu que o sucesso para identificação do LS é maior em pacientes com até 60 anos de idade (73).

O risco de linfedema também aumenta em pacientes obesas. A vantagem da BLS é de que o risco é muito menor em comparação às pacientes que recebem a DA. McLaughlin (2008) encontrou linfedema em 5% das pacientes submetidas apenas a BLS (31 em 600), comparado com 16% (55 em 366) pacientes submetidas à BLS e DA. Fatores de risco associados foram o maior peso corporal, IMC mais altos e infecção(74).

Micrometástases e células tumorais isoladas

O diagnóstico de micrometástases aumentou com a introdução da BLS. Os fatores que contribuíram para isso são: a avaliação mais detalhada do LS e a realização de IHC (75). Muitos destes casos são identificados na avaliação definitiva do LS, implicando num segundo procedimento para a realização da DA. Atualmente, há ferramentas como o nomograma do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center que ajudam a identificar qual é o risco de metástase em outros linfonodos nos casos de LS positivo, podendo indicar quais pacientes não necessitariam retornar ao bloco cirúrgico(76).

Christiansen (2008) encontrou, no grupo das 942 pacientes com micrometástases, a presença de linfonodos não-sentinela positivos em 23% dos casos. Envolvimento metastático linfonodal também foi encontrado em 15% das pacientes com células tumorais isoladas no LS (77).

Viale (2001) encontrou metástase em linfonodos não-sentinela na taxa de 21,8%. A frequência esteve correlacionada com o tamanho da micrometástase: 36,4% dos casos com focos maiores de 1mm e 15,6% nos casos com focos < 1 mm (78).

Langer (2009) publicou resultado de estudo prospectivo em que as pacientes com LS negativo ou com micrometástases não foram submetidas a RDT ou DA. O LS foi negativo em 55% dos pacientes (123/224). Micrometástases foram detectadas em 27 pacientes (12%). Após seguimento médio de 77 meses, nenhuma recidiva local, axilar ou à distância ocorreu nas pacientes com micrometástase. Não houve diferença na sobrevida ou metástases entre os casos com axila negativa e micrometástases(79).

Outra dúvida está relacionada à sobrevida e à necessidade de tratamento adjuvante. Hansen (2009) não encontrou diferença na sobrevida global e sobrevida livre de doença, num seguimento médio de 72 meses, nas pacientes com micrometástases e células tumorais isoladas em comparação com as pacientes com LS negativos(80). Entretanto, de Boer (2010) encontrou piora da sobrevida livre de doença e global nas pacientes com micrometástases numa revisão sistematizada e metanálise. Esta avaliação incluiu 58 estudos com 297.533 pacientes(81). Outros estudos também encontraram pior prognóstico em pacientes com micrometástases, sugerindo considerar a sua presença no momento de definir o tratamento adjuvante (82-83).

5 OBJETIVOS

Objetivo geral

- a. Avaliar a eficácia da injeção intraoperatória de Dextran 500-^{99m}Tecnécio na região subareolar após a indução anestésica para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama

Objetivos específicos

- a. Avaliar se o tempo entre a injeção de Dextran 500-^{99m}Tecnécio na região subareolar e a captação com o *probe* na região do linfonodo axilar é adequado para ser realizado após indução anestésica.
- b. Avaliar se o volume da mama, o IMC e as doses do radiofármaco influenciam no tempo para migração ao linfonodo sentinela.

6 Considerações Éticas

O projeto foi financiado pelo Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA) e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA), sob número 07576 (Fevereiro de 2008).

Todas as pacientes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

7 Referências Bibliográficas

1. Instituto Nacional do Câncer - Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil [database on the Internet]2010. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.
2. Menke CH, Pohlmann PR, Backes A, Cericatto R, Oliveira M, Bittelbrunn A, et al. Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972-2002), single-center experience in southern Brazil. *Breast J.* 2007 Sep-Oct;13(5):448-56.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
4. Veiga DF, Veiga-Filho J, Ribeiro LM, Archangelo I, Jr., Balbino PF, Caetano LV, et al. Quality-of-life and self-esteem outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Mar;125(3):811-7.
5. Biazus JV, Zucatto AE. Cirurgia Conservadora: Mamoplastia Oncológica. In: Biazus JV, Zucatto AE, editors. *Cirurgia da Mama*. Porto Alegre: ArtMed; 2005. p. 179 - 227.
6. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002 Aug 22;347(8):567-75.
7. Hoe AL, Iven D, Royle GT, Taylor I. Incidence of arm swelling following axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg.* 1992 Mar;79(3):261-2.

8. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1;52(9):1551-7.
9. Menke C, Biazus J, Xavier N. Linfonodo Sentinela. In: Menke CH, editor. *Rotinas em Mastologia*. Porto Alegre: ArtMed; 2007. p. 193 - 202.
10. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Sep;99(2):203-8.
11. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008 Nov;20(6):621-6.
12. Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J*. 2002 May-Jun;8(3):124-38.
13. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg*. 1999 Jun;229(6):860-4; discussion 4-5.
14. Cody HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104-08.
15. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):841-5; discussion 5-8.

16. Zogakis TG, Wetherille RE, Christensen RD, Ose KJ, Friedman JD, Colbert M, et al. Intraoperative subareolar injection of ^{99m}Tc-labeled sulfur colloid results in consistent sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol*. 2005 Feb;12(2):167-72.
17. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):423-6.
18. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Smith M, et al. Intraoperative radioisotope injection for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3216-21.
19. Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White RL, Jr. Effect of intraoperative radiocolloid injection on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2300-4.
20. Almeida Jr W, Ferrari B, Moraes T. Fatores preditivos e prognósticos no câncer de mama: análise crítica. In: Boff RA, Wisintainer F, editors. *Mastologia Moderna: Abordagem Multidisciplinar*. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006.
21. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Feb 6;83(3):154-5.
22. Clark GM. Do we really need prognostic factors for breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 1994;30(2):117-26.
23. Menke CH, Biazus J, Xavier N. Classificação Histológica e Fatores Prognósticos. In: Menke CH, editor. *Rotinas em Mastologia*. Porto Alegre: ArtMed; 2007. p. 149 -62.

24. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181-7.
25. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66.
26. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993 Dec;2(6):335-9; discussion 40.
27. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 8-401.
28. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1864-7.
29. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):941-6.
30. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol*. 2000 Jun;11(6):701-5.
31. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546-53.

32. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2560-6.
33. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007 Oct;8(10):881-8.
34. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol*. 2010 Mar 19.
35. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J*. 2006 May-Jun;12(3):199-201.
36. Leidenius M, Krogerus L, Toivonen T, Leppanen E, von Smitten K. The sensitivity of axillary staging when using sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Dec;29(10):849-53.
37. Tanis PJ, Nieweg OE, Merkus JW, Peterse JL, Kroon BB. False negative sentinel node procedure established through palpation of the biopsy wound. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Nov;26(7):714-5.
38. Nieweg OE, Jansen L, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 1999 Apr;26(4 Suppl):S11-6.
39. Krag DN. The Sentinel Node for Staging Breast Cancer: Current Review. *Breast Cancer*. 1999 Jul 25;6(3):233-6.

40. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg*. 2001 Sep;234(3):292-9; discussion 9-300.
41. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Dec;34(12):1277-84.
42. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer*. 2009 May;45(8):1381-8.
43. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Ann Surg*. 2010 Feb 26.
44. Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg*. 2001 Apr;192(4):545-50.
45. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):467-75.
46. Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg*. 2000 Dec;180(6):434-7; discussion 7-8.
47. D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V, Massa ST, de Carne F, Fabiano G. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003 Oct;10(8):942-7.

48. Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am J Surg*. 2004 Oct;188(4):423-5.
49. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3374-80.
50. Cipolla C, Vieni S, Fricano S, Cabibi D, Graceffa G, Costa R, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. *World J Surg*. 2008 Nov;32(11):2483-7.
51. Wrixon AD. New ICRP recommendations. *J Radiol Prot*. 2008 Jun;28(2):161-8.
52. Nejc D, Wrzesien M, Piekarski J, Olszewski J, Pluta P, Kusmierek J, et al. Sentinel node biopsy in patients with breast cancer--evaluation of exposure to radiation of medical staff. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Mar;32(2):133-8.
53. Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;6(1):75-82.
54. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med*. 2001 Aug;42(8):1198-215.
55. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg*. 2000 May;231(5):724-31.

56. Sun X, Liu JJ, Wang YS, Wang L, Yang GR, Zhou ZB, et al. Roles of Preoperative Lymphoscintigraphy for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Apr 29.
57. Xavier NL, Amaral BB, Cerski CT, Fuchs SC, Spiro BL, Oliveira OL, et al. Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using 99m Tc labelled dextran 500 and patent blue V dye. *Nucl Med Commun*. 2001 Oct;22(10):1109-17.
58. Masiero PR, Xavier NL, Spiro BL, Detanico MF, Xavier Mda C, Pinto AL. Scintigraphic sentinel node detection in breast cancer patients: paired and blinded comparison of 99mTc dextran 500 and 99mTc phytate. *Nucl Med Commun*. 2005 Dec;26(12):1087-91.
59. Carvalho SM, Mourao Netto M, Lima EN, Pimentel AM, Makdissi FB, Osorio CA, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: results in a large series. *Braz J Med Biol Res*. 2010 May 28.
60. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun*. 2001 May;22(5):579-86.
61. Law M, Cheng KC, Wu PM, Ho WY, Chow LW. Patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a study using a female humanoid phantom and thermoluminescent dosimeters. *Br J Radiol*. 2003 Nov;76(911):818-23.
62. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):78-83.
63. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2154-9.

64. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(4):350-3.
65. Viale G, Sonzogni A, Pruneri G, Maffini F, Masullo M, Dell'Orto P, et al. Histopathologic examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *J Surg Oncol*. 2004 Mar;85(3):123-8.
66. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz 50-1.
67. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998 Dec;5(8):689-94.
68. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, Perrier ND, Shen P, Ann Shaw J, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol*. 2002 Nov;15(11):1140-7.
69. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT, Johnson AT, Mancino AT, Massol N, et al. Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2002 May;9(4):333-9.
70. Cox C, Centeno B, Dickson D, Clark J, Nicosia S, Dupont E, et al. Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma. *Cancer*. 2005 Feb 25;105(1):13-20.
71. Clarke D, Leung E, Chachlani N, Rowlands D, Simon J, Hero I, et al. Intraoperative assessment of sentinel node using imprint cytology. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):55-61.

72. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002 Mar-Apr;8(2):88-91.
73. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):13-9.
74. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10;26(32):5213-9.
75. Cronin-Fenton DP, Ries LA, Clegg LX, Edwards BK. Rising incidence rates of breast carcinoma with micrometastatic lymph node involvement. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jul 4;99(13):1044-9.
76. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003 Dec;10(10):1140-51.
77. Christiansen P, Friis E, Balslev E, Jensen D, Moller S. Sentinel node biopsy in breast cancer: five years experience from Denmark. *Acta Oncol.* 2008;47(4):561-8.
78. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrida S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2001 Sep 15;92(6):1378-84.
79. Langer I, Guller U, Viehl CT, Moch H, Wight E, Harder F, et al. Axillary lymph node dissection for sentinel lymph node micrometastases may be safely omitted in early-stage breast cancer patients: long-term outcomes of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2009 Dec;16(12):3366-74.

80. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, et al. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4679-84.
81. de Boer M, van Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 17;102(6):410-25.
82. Pernas S, Gil M, Benitez A, Bajen MT, Climent F, Pla MJ, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastases of breast cancer: a prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010 Mar;17(3):772-7.
83. Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mannie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer: 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2009 Mar;208(3):333-40.

8 ARTIGO EM INGLÊS

INTRAOPERATIVE INJECTION OF TECHNETIUM-^{99m}Tc-DEXTRAN 500 FOR THE IDENTIFICATION OF SENTINEL LYMPH NODE IN BREAST CANCER

Gerson Jacob Delazeri¹, Nilton Leite Xavier², Carlos Henrique Menke², Ana Cristina Bittelbrunn²,
Bernardo Leão Spiro³, Márcia Silveira Graudenz^{1,4}

¹ Postgraduate Course in Medicine and Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil;

² Breast Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil;

³ Unit of Nuclear Medicine, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil;

⁴ Pathology Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

Correspondence:

Gerson Jacob Delazeri

Breast Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Z. Faraco

CEP: 90035-903 – Porto Alegre – RS - Brasil

Phone: (51) 2101-8232 Fax: (51) 3333-3572

E-mail: gersonjacob@terra.com.br

Place of Accomplishment:

Breast and Nuclear Medicine Units - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

Financial support by Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA)

Abstract

Introduction: The intraoperative injection for the biopsy of the sentinel lymph node (SLN) in breast cancer has been described in recent publications. The advantages of this approach would be the better logistic – avoiding scheduling and visit of the patient to Nuclear Medicine; decrease of cost; and elimination of pain and anxiety related to the procedure preoperatively.

Objectives: To determine the identification of sentinel lymph node (SLN) in breast cancer after intraoperative injection of Dextran 500-^{99m}Tc and blue dye. To analyze if the doses of the radioisotope, body mass index (BMI) and breast volume influence the migration time of the SLN.

Methodology: Prospective study between april 2008 and june 2009, which included 74 biopsies of SLN in patients with breast cancer in stages T1N0 and T2N0. Intraoperative injection after induction of general anesthesia, 0.5 to 1.5 mCi of dextran 500-^{99m}Tc filtered 0.22 µm in the subareolar region in a volume of 5 ml and 2 ml of blue dye.

Results: We identified the SLN in 100% of cases. In one case (1.35%) the SLN was marked only with the blue dye. The SLN identification rate with the probe was 98% (73/74 cases). The mean dose of radioisotope injected was 0.97 ± 0.22 mCi. The average time to mark the SLN was 10.7 minutes (± 5.7 min). We identified an average 1.66 SLN with the radioisotope. The dose had no effect on the time to capture ($p = 0.73$). A larger breast volume causes longer capture time in the axillary region (Pearson Correlation $r=0.393$ $p<0.01$). The same correlation was observed with BMI ($r=0.469$ $p< 0.01$).

Conclusion: Intraoperative injection of the radioisotope is effective for the identification the SLN in breast cancer. Time to mark the SLN is higher in patients with high BMI and large breasts. Higher doses of radioisotope do not decrease the migration time.

Uniterms: Breast Cancer, Sentinel Lymph Node, Dextran 500-^{99m}Tc

Introduction

The biopsy of the sentinel lymph node (SLN) is considered as the standard procedure for the evaluation of the axillary status in patients in the initial stages of breast cancer (1). The histological analysis of the sentinel lymph node predicts the axillary status, which is the main prognostic factor for breast cancer. The biopsy technique for the sentinel lymph node has not yet been standardized and various approaches are described (2). Many works mention the injection of blue dye and radioisotope in different locations: peritumoral, subareolar, intratumoral, subdermic and/or a combination of both (3). Another variation is related to the radiopharmaceutical (4). Recently, some works used the intraoperative injection of the radioisotope (5-9). The advantages of this approach would be the logistic, avoiding scheduling and visit of the patient to Nuclear Medicine; decrease of costs (8); and elimination of pain and anxiety related to the preoperative procedure (5). The non-carrying out of the lymphoscintigraphy in these cases is justified by works that show that the exam does not increase the LS detection rates (10-11). The aim of this work was to evaluate the efficiency of the intraoperative injection to identify the LS in breast cancer by means of the Tc99m-Dextran 500 and to analyze if the doses of the radiopharmaceutical and breast volume influence the migration time to the sentinel lymph node.

Materials and Methods

This is a prospective study aiming to evaluate the efficiency of the intraoperative injection of Dextran 500-^{99m}Tc in doses of 0.5 to 1.5 mCi. Patients with breast cancer in stages T1N0 and T2N0 were chosen, according to the classification TNM(12). We used the administration of neoadjuvant chemotherapy as exclusion criteria. After anesthesia, 0.5 to 1.5 mCi (18 to 55 MBq) of filtered Tc99-

Dextran 500 0.22 μm (Millex GV Filter Unit 0.22 μm – Durapore PVDF Membrane) was injected in the subareolar region in a volume of 5 ml. Doses varied at random. Regardless of the localization of the tumor, the injections were applied to the upper areolar border. Lymphoscintigraphy was not carried out. The dose applied was calculated according to 6 hour-half-life of the radiopharmaceutical. The doses prepared, time of preparation and time of injection were recorded. When two procedures were scheduled for the same day, the doses were prepared at the same time. Capture measures were obtained with the radiation detection probe (EuroProbe) of the subareolar and axillary regions. The measures were carried out in the first minute after injection and repeated every 5 minutes after migration of the radiopharmaceutical to the axillary region. The minimum count to consider the migration was 80 cps (count per second). The maximum wait time was 20 minutes. In case the determined minimum count was not reached the procedure was continued by injecting 2 ml of the blue dye. When the minimum count was reached 2 ml of blue dye was injected also in the subareolar region. After 5 minutes of wait for the marking of the LS the operation was began. The lymph nodes stained by the blue dye, the ones marked with the probe and the suspect lymph nodes due to palpation were removed. The axillary dissection was carried out in SLN positive for metastasis. As regards the exposure to radiation in the surgery room, the dose required for the biopsy of the SLN is below required levels, and is not prohibited in surgical centers (13). The safety was shown by the author that first described the technique (5) and by others that implemented changes (6-8). We have used safe methods for the transportation of the radiopharmaceutical to the surgical center, and the material used returned to be discarded according to the routine of the Nuclear Medicine Service.

The SLN were examined during transoperative by means of the cytological techniques “imprint” and/or “rasprint”, and the smears were stained with quick Hematoxylin and Eosin (HE). The anatomic-pathology protocol used for the analysis of the LS was: total inclusion of the specimen after 3mm width macroscopic cuts along the longitudinal axis of the lymph node. Scaled histological cuts with intervals of 200 micra stained with HE were obtained until complete wear of the embedded

material. Cuts for IHC were collected at 1000 micra intervals. The SLN were subjected to immunohistochemistry (IHC) only to confirm suspected metastases. The metastases were described as micrometastases (0.2 to 2 mm) or macrometastases (larger than 2 mm), prevailing the larger one in cases where more than one LS were identified.

We recorded the age of the patients, IMCI and breast volume. The breast volume was calculated according to the following formula $[0.973 \times (\text{circumference}/6.28)^3]$, measured in supine position (14). The aim was to evaluate if these variables influence the capture time of the LS. Surgical procedure details, dose applied, migration time, reading with the probe and histopathologic data were recorded, including tumor size, type and histological degree, result of the axillary dissection and IHC.

The Project was financed by Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA) and approved by Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. All patients of this study signed the Term of Informed Consent (IC).

The statistical analysis was carried out by means of SPSS, version 18. The size sample calculated was 73 cases, for confidence interval of 95%, considering the LS identification rate of 95%. The descriptive analysis was carried out by means of standard and median deviation and minimum and maximum values for the continuous variables and absolute and relative frequencies for the categorical. The radiochemical dose was divided into 4 groups from the quartiles. The comparison of the continuous variables (Age, BMI, Breast Volume) between the 4 groups was made by means of the Analysis of Variance (ANOVA). The relationship between the capture time and the breast volume and BMI was verified by means of the Pearson correlation coefficient (r) and coefficient of determination (r^2). The significance level considered was 0.05.

Results

In the period of the study, from April 2008 to June 2009, we carried out 74 biopsies of SLN in 73 patients. One patient presented bilateral breast cancer. One of the cases was carried out in a man. We identified the SLN in 100% of the cases. The identification rate with the probe was 98% (73/74 cases). In one case (1.35%) the SLN was marked only with the blue. In 97.3% of the cases (72/74), the sentinel lymph node was marked by radiopharmaceutical and by the blue. The average age of the patients of the study was 58 years old (SD 14), with BMI of 27.79 (SD 5.74) and breast volume of 492 cm³ (SD 273). In 10.8% of the cases (8/74) the patients had been submitted to previous surgical biopsies on the same breast; the diagnoses of the remaining patients were made by means of core needle biopsy. The majority (70.3%) of the patients received conservative treatment (52 cases) (Table 01). In 03 cases of mastectomy the patients were submitted to breast reconstruction at the same time. The average dose of radiopharmaceutical applied was 0.97 mCi + 0.22. The time for marking in the axillary region after subareolar injection was 10.7 minutes (\pm 5.7 min) (Table 02). An average of 1.66 lymph nodes was identified, stained with radioisotope and 1.53 with blue dye (Table 03). The average size was 2.19 + 0.96 cm (Table 04). 48.6% of the cases (36/74) were T1 according to the TNM classification. Among these, 25% (9/36) presented metastases: 8 macrometastases and one micrometastase. From the 38 T2 cases, 47% presented metastases (18/38): 17 macrometastases and one micrometastase (Table 05). In two cases, the lymph node with metastasis was identified by means of transoperative palpation. The patients with metastases were submitted to axillary dissection, with the exception of the two cases in which micrometastases were identified in the definitive AP. Due to the comorbidity and low metastasis risks in other lymph nodes it was decided that these patients would not be submitted to a new treatment. Among the 24 cases submitted to axillary dissection, in 62.5% (15/24) only the SLN presented metastasis.

The dose applied did not present statistical significance in relation to the capture time ($p=0.73$). In a subdivision into 4 groups according to the radiopharmaceutical dose, we have not observed decrease of the capture time with the increase of the doses ($p=0.079$) (Table 06). The largest the breast volume, the largest the capture time in the axillary region ($r = 0.393$; $p<0.01$). The same correlation was observed with BMI ($r = 0.469$; $p< 0.01$) (Figure 01).

Discussion

The biopsy of the sentinel lymph node decreased the morbidity of the axillary approach and improved the life quality of the patients treated with breast cancer in comparison with the axillary dissection (15). On a recent publication, Veronesi (2010) 10-year follow-up concluded that the preservation of the healthy lymph nodes may be beneficial to the patients submitted to SNB, finding a larger global survival time that of the group submitted to axillary dissection (16). With the intraoperative approach, the cost (8), pain and anxiety (5) caused by the preoperative procedure are decreased. Thompson et al (2008) related this cost with the obtaining and analysis of the image. This work tested the efficiency of the intraoperative injection in our field by means of the Dextran-500^{99m}Tc, which showed a better efficiency for the identification of the LS in comparison with the phytate (17). The subareolar injection was applied according to the technique by Kern(18). Kern (2002) using subareolar injection of blue dye and radiopharmaceutical obtained an identification rate of 98.4% (184/187 cases), a false negative rate of 0% (0 of 20 cases), and prediction precision of the axillary status of 100% (70 out of 70 cases) (19). The technique is defended by other authors with works that show high LS identification rate, low or absent rate of false negatives and fast learning curve (20-21). Gray (2004) published a study with 730 patients that showed that there is no significant difference in the identification rates or the number of lymph nodes identified with the subareolar or subcutaneous injections, concluding that both techniques seem to result in the identification of the same lymph node(22). The subareolar injection may also be safely used in patients with multicentric breast tumors (23). In our work the identification rate obtained with the radiopharmaceutical subareolar injection associated with blue dye was 100%. We must stress the importance of the intraoperative palpation for the search of suspect lymph nodes. In our series, in 2.7% (2/74) of the cases the lymph node with metastasis was not marked by the radiopharmaceutical or the blue dye. Straver (2010) revealed that in 11 (3%) patients of a series of 2000 cases the positive

lymph node was not marked both by the blue or by the radioisotope(24), however, as in our study, it was not possible to calculate the rate of false negative, because the axillary dissection was not carried out in patients with negative LS. The results of SLN technical validation studies presented an identification rate of 85 to 99%, with false negative of 6.7 to 8.8% (15, 25-27). Our 100% identification rate was similar to another published work on intraoperative injection (7). Other studies on intraoperative injection found rates of 96% to 99% (5-6, 8). Dauphine (2006) emphasized that different factors contribute to a high identification rate and fast radiopharmaceutical migration (7): the subareolar injection, the size of filtered particles and the injection volume. In our work we sought to associate the three factors, using filtered Dextran-500 0.22 μm , which allows faster migration by eliminating larger particles, subareolar according to Kern's (18) technique and larger injection volume (5 ml of saline solution with the radiopharmaceutical and 2 ml of blue dye). Another factor that contributes in the identification rate is the association of the radiopharmaceutical with the blue dye (28). The migration time is the major factor for the success of the technique because the patient is anesthetized. The average time for the marking of the axillary region after subareolar injection was 10.7 minutes ($\pm 5,7$ min). Layeeque (2004) observed an average time between injection and axillary incision of 19.9 min (5) by means of the intraoperative injection. Maza (2003) showed that after subareolar injection, in 2 to 15 minutes the migration of the radiopharmaceutical to the lymph node (29). We must consider that although superficial injections increase the success of the biopsy of the axillary LS, they will rarely drain to the internal breast chain. For the mapping of the internal breast chain the injection must be deep, intratumoral or peritumoral. As only 1% of the patients will have isolated metastases in these lymph nodes, the importance of this approach is still a theme for debate (1). We must also consider the rare cases of relapse in the internal breast chain and the surgical morbidity of this procedure.

The number of lymph nodes removed in each case was 02 (range of 01 – 08), with 36.5% of global positivity rate, being 25% in T1 tumors and 47% in T2 tumors. The study Almanac (2006) found an

average of 02 lymph nodes per patient with variation of 01-11 with 26% of lymph nodes with metastasis, and 72% of the tumors were ≤ 2.0 cm (30). Martin (2000) reports that both filtered or non-filtered radiopharmaceutical did not impact the number of identified lymph nodes (31). Leidenius (2006) also found an average of 02 lymph nodes and variation of 01-14 (32) with 41% of axillary metastasis. In works with intraoperative injection, Layeeque (2004) removed an average of 1.7 lymph nodes per patient (range of 01 to 06), with positivity rate of 11% in T1 tumors, 40% in T2 tumors and 67% in T3 (5). Zogakis (2005) identified an average of 1.8 lymph nodes per patient, with positivity rate of 16.8% in T1 tumors and 44% in T2 tumors (6). Thompson (2008) identified an average of 1.6 ± 0.8 lymph nodes per patient with positivity rate of 11% in T1 tumors, 29% in T2 tumors and 37% in T3 tumors (8).

Advanced age and high BMI are considered risk factors for failures in the identification of SLN. The increase of fatty tissue in older patients may cause a decrease of lymphatic drainage (33). It is also suggested that the liposubstitution of the lymph nodes decrease their ability to keep the radiopharmaceutical in their interior (24). In this work age did not increase the migration time to the axillary region, and the identification rates were not smacker in this group. The injection in a subareolar region – rich in lymphatic – and the identification soon after injection may justify the efficiency in this group of patients. As regards BMI and breast volume, we identified that the larger breasts and BMI increase migration time. We must be prepared to wait for periods of 20 to 25 minutes in these cases; however we do not consider this interval as counter indication to the procedure.

The dose applied for the identification of the LS varies from 0.1 mCi (3.7 MBq) to 3 mCi (111 MBq) (2). A work published by Valdés Olmos (2001), in a study with 151 patients divided into 2 groups, reported that the visualization rate of the LS increased from 93% in group A (average dose of 93.4 MBq - 57-130 MBq) to 99% (75/76) in group B (average dose of 106.5 MBq - 74-139 MBq) (34). However, recent works show that smaller doses may be used. Law (2003) reports that the dose of 0.5

mCi is effective for the identification of the LS, when the protocol demands the carrying out of the procedure on the day of the injection (35). Guidelines for SNB published in 2007 emphasizes the low doses, between 5 and 20 MBq are enough for the identification of the LS (36). In this work we tested the doses from 0.5 to 1.5 mCi with intraoperative injection and there was no difference in the identification rate, as well as in the capture time, between the different doses, showing that the doses between 0.5 and 0.8 mCi are enough for the identification of the LS, with adequate migration time.

Conclusion

Intraoperative injection of the radioisotope is effective for the identification the SLN in breast cancer. The migration of tracer to the LS is fast. Time to mark the SLN is higher in patients with high BMI and large breasts. Higher doses of radioisotope do not decrease the migration time.

References

1. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008 Nov;20(6):621-6.
2. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J*. 2002 May-Jun;8(3):124-38.
3. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg*. 1999 Jun;229(6):860-4; discussion 4-5.
4. Cody HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104-08.
5. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):841-5; discussion 5-8.
6. Zogakis TG, Wetherille RE, Christensen RD, Ose KJ, Friedman JD, Colbert M, et al. Intraoperative subareolar injection of 99mTc-labeled sulfur colloid results in consistent sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol*. 2005 Feb;12(2):167-72.
7. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2006 Oct;192(4):423-6.
8. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Smith M, et al. Intraoperative radioisotope injection for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3216-21.
9. Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White RL, Jr. Effect of intraoperative radiocolloid injection on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2300-4.
10. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg*. 2000 May;231(5):724-31.

11. Mathew MA, Saha AK, Saleem T, Saddozai N, Hutchinson IF, Nejm A. Pre-operative lymphoscintigraphy before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast*. 2009 Nov 11.
12. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz 50-1.
13. Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;6(1):75-82.
14. Mahmoud EO, Hosnia AM, Bothaina A, Mohamed ES. Assessment of the breast volume by a new simple formula. *Indian J Plast Surg*. [Original]. 2006;39(1):14-7.
15. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Sep;99(2):203-8.
16. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Ann Surg*. 2010 Feb 26.
17. Masiero PR, Xavier NL, Spiro BL, Detanico MF, Xavier Mda C, Pinto AL. Scintigraphic sentinel node detection in breast cancer patients: paired and blinded comparison of 99mTc dextran 500 and 99mTc phytate. *Nucl Med Commun*. 2005 Dec;26(12):1087-91.
18. Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg*. 2001 Apr;192(4):545-50.
19. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):467-75.
20. D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V, Massa ST, de Carne F, Fabiano G. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003 Oct;10(8):942-7.
21. Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg*. 2000 Dec;180(6):434-7; discussion 7-8.
22. Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am J Surg*. 2004 Oct;188(4):423-5.

23. Cipolla C, Vieni S, Fricano S, Cabibi D, Graceffa G, Costa R, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. *World J Surg.* 2008 Nov;32(11):2483-7.
24. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol.* 2010 Mar 19.
25. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546-53.
26. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeister H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Apr;30(3):252-9.
27. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2553-9.
28. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):13-9.
29. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 May;30(5):651-6.
30. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609.
31. Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery.* 2000 Aug;128(2):139-44.

32. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 Mar;13(3):321-6.
33. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J*. 2002 Mar-Apr;8(2):88-91.
34. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun*. 2001 May;22(5):579-86.
35. Law M, Cheng KC, Wu PM, Ho WY, Chow LW. Patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a study using a female humanoid phantom and thermoluminescent dosimeters. *Br J Radiol*. 2003 Nov;76(911):818-23.
36. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2154-9.

Tables

TABLE 01: CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

Variable	Data
Age (years)	
Average \pm SD	58 \pm 14
Median (Minimum/Maximum)	58 (30 – 88)
BMI	
Average \pm SD	27.79 \pm 5,74
Median (Minimum/Maximum)	27.34 (16.2 – 47.3)
Breast Volume	
Average \pm SD	492 \pm 273
Median (Minimum/Maximum)	462 (141 – 1657)
Biopsy	
Core	66 (89.2%)
Incisional	08 (10.8%)
Procedure	
Mastectomy	22 (29.7%)
Lumpectomy	40 (54.1%)
Oncologic Mammoplasty	12 (16.2%)

TABLE 02: DATA RELATED TO THE PROCEDURE

Variable	Average \pm SD	Median	Minimum - Maximum
Dose Applied (mCi)	0,97 \pm 0,22	0,97	0.56 - 1.55
Period between injection and marking of the axillary region (min)	10.7 \pm 5.7	11	01 - 25
Subareolar region after injection	14023 \pm 1476	14050	11300 - 22680
Subareolar region at the moment of incision	12800 \pm 1925	11900	10983 - 11998
Axillary region * at the moment of incision	202 \pm 281	130	45 - 2000
LS "in vivo" *	801 \pm 830	570	85 - 5100
LS "ex vivo" ***	895 \pm 801	620	53 - 3900
Final basin count	41 \pm 39	30	5 - 220

*CPS (count per second) at the moment of incision

** CPS of the LS (sentinel lymph node) after the incision, during the identification in the axillary region of the LS that presented higher reading with the probe

*** CPS of the LS after removal of LS

TABLE 03: NUMBER OF SLN PER PATIENT

Variable	Average	Median (range)
Radioactive	1.66	2.00 (1-8)
Blue	1.53	1.00 (1-3)

TABLE 04: CHARACTERISTICS OF THE TUMORS

Variable	Data
Tumor Size (cm)	
Average \pm SD	2.19 \pm 0.96
Median (range)	2.20 (0.2 - 5.0)
Histological Type	
Inv Ductal	56 (75.7%)
Inv Lobular	7 (9.5%)
Mixed	2 (2.7%)
Special Subtypes	8 (10.8%)
Microinvasive Ductal	1 (1.4%)
Degree	
1	13 (17.6%)
2	38 (51.4%)
3	23 (31.1%)
RE	
Positive	57 (77.0%)
Negative	16 (21.6%)
Not evaluated	1 (1.4%)
RP	
Positive	45 (60.8%)
Negative	28 (37.8%)
Not evaluated	1 (1.4%)
HER2/Neu	
Positive	5 (6.8%)
Negative	56 (75.7%)
Undetermined	11 (14.9%)
Not evaluated	2 (2.7%)

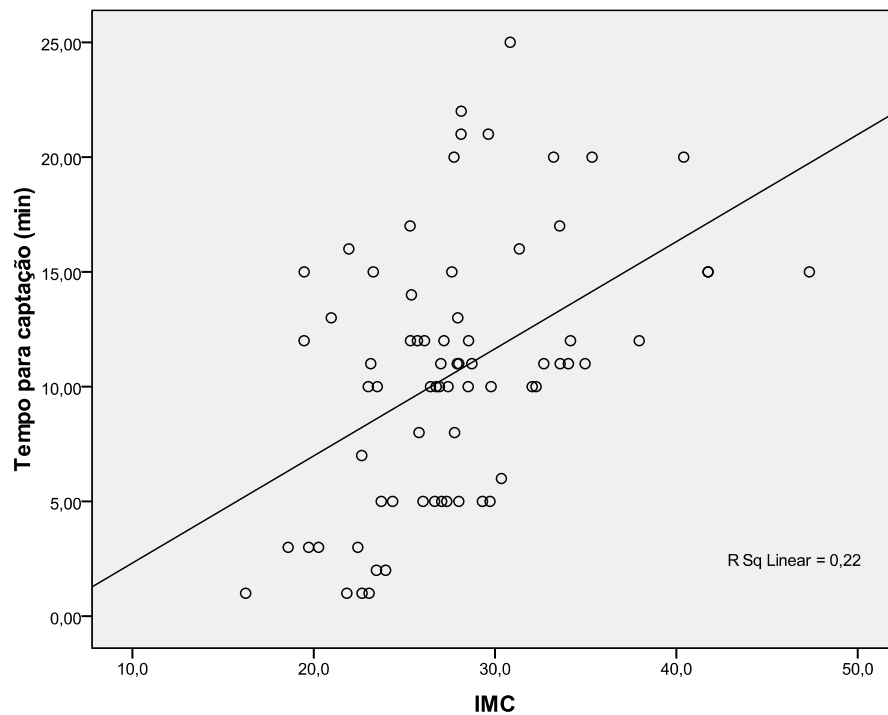
TABLE 05: PERCENTAGE OF POSITIVE SLN BY STAGE

Variable	Cases	Macrometastasis	Micrometastasis	%positive LFNs
T1	36	8	1	(9/36) 25%
T1mic	1	-	-	-
T1a	2	-	-	-
T1b	5	-	-	-
T1c	28	8	1	(9/28) 32%
T2	38	17	1	(18/38) 47%
Total	74	25	2	(27/74) 36.5%

TABLE 06: DATA ACCORDING TO THE DOSE OF THE RADIOPHARMACEUTICAL (mCi):

Variable	0.50 - 0.83	0.83 - 0.96	0.96 - 1.11	1.11 - 1.55	P
Cases	18	19	19	18	
Age	63 ± 13	55 ± 14	61 ± 15	53 ± 11	0.116
BMI	28.4 ± 7.14	26.9 ± 4.84	28.6 ± 4.85	27.1 ± 6.37	0.734
Breast Volume	478 ± 260	452 ± 269	559 ± 326	474 ± 230	0.670
CPS Subareolar	13385 ± 938	14643 ± 2461	13968 ± 434	14037 ± 797	0.068
Capture Time	10:43 ± 6:03	08:44 ± 4:44	13:25 ± 6:12	9:59 ± 5:17	0.079

Data presented in Mean ± SD
ANOVA

FIGURE 01: RELATION BETWEEN BMI AND CAPTURE TIME IN THE AXILLARY REGION

9 ARTIGO EM PORTUGUÊS

INJEÇÃO INTRAOPERATÓRIA DE DEXTRAN 500-^{99m}TECNÉCIO PARA IDENTIFICAÇÃO DO LINFONODO SENTINELA EM CÂNCER DE MAMA

Gerson Jacob Delazeri¹, Nilton Leite Xavier², Carlos Henrique Menke², Ana Cristina Bittelbrunn²,
Bernardo Leão Spiro³, Márcia Silveira Graudenz^{1,4}

¹ Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

² Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

³ Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

⁴ Departamento de Patologia (UFRGS), Porto Alegre.

Correspondência:

Gerson Jacob Delazeri

Serviço de Mastologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Z. Faraco

CEP: 90035-903 – Porto Alegre – RS - Brasil

Fone: (51) 2101-8232 FAX: (51) 3333-3572

E-mail: gersonjacob@terra.com.br

Local de Realização:

Serviços de Mastologia e Medicina Nuclear - Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA/UFRGS

Apoio financeiro do Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA)

Resumo

Introdução: A injeção intraoperatória para biópsia do linfonodo sentinela (LS) em câncer de mama vem sendo descrita em algumas publicações recentes. As vantagens desta abordagem seria a melhor logística, evitando-se o aprazamento e a ida da paciente à Medicina Nuclear, a diminuição do custo e a eliminação da dor e da ansiedade relacionadas ao procedimento no pré-operatório.

Objetivos: Avaliar a eficácia da injeção intraoperatória para identificação do LS em câncer de mama com o uso do Dextran 500-^{99m}Tc e analisar se as doses do radiofármaco e o volume da mama influenciam no tempo para migração ao linfonodo sentinela.

Metodologia: Estudo prospectivo que incluiu 74 biópsias de LS em pacientes com câncer de mama em estádios T1N0 e T2N0. Após a indução anestésica, injeta-se de 0,5 a 1,5 mCi (18 a 55 MBq) de Dextran 500-^{99m}Tc filtrado 0,22 µm na região subareolar num volume de 5 ml e 2 ml de azul patente.

Resultados: A taxa de identificação com o “probe” foi de 98% (73/74 casos). A dose média de radiofármaco aplicada foi 0,97 mCi ± 0,22. O tempo para marcação na região axilar, após a injeção subareolar, foi de 10 minutos e 43 segundos (± 5:43s). Foram identificados, em média, 1,66 linfonodos marcados com o radioisótopo e 1,53 com o azul patente. A dose aplicada não apresentou significância estatística em relação ao tempo para captação (p=0,73). Quanto maior o volume da mama, maior o tempo para captação na região axilar (Pearson Correlation 0,393 p<0,01). A mesma correlação observou-se com o IMC (Pearson Correlation 0,469 p< 0,01).

Conclusão: A injeção intraoperatória de Dextran 500-^{99m}Tc é eficaz para identificação do LS em câncer de mama. Pacientes com IMC elevado e mamas mais volumosas necessitam de maior tempo para marcação do LS. Doses maiores de radiofármaco não diminuem o tempo de migração.

Unitermos: Neoplasias da Mama, Biópsia de Linfonodo Sentinela, Dextran 500-^{99m}Tecnécio

Introdução

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é considerada o procedimento padrão para avaliar o “status” axilar em pacientes com câncer de mama em estádios iniciais (1). A análise histológica do linfonodo sentinela prediz o “status” axilar, o qual é o principal fator prognóstico em câncer de mama. A técnica para a biópsia do linfonodo sentinela ainda não foi padronizada e várias abordagens são descritas(2). Muitos trabalhos citam a injeção de azul patente e radioisótopo em várias localizações: peritumoral, subareolar, intratumoral, subdérmica e/ou a combinação de ambas (3). Outra variação está relacionada com o radiofármaco (4). Recentemente, alguns trabalhos utilizaram a técnica de injeção intraoperatória do radioisótopo(5-9). As vantagens desta abordagem seria a melhor logística, evitando-se o aprazamento e a ida da paciente à Medicina Nuclear, a diminuição do custo(8) e a eliminação da dor e ansiedade relacionadas ao procedimento no préoperatório(5). A não realização da linfocintigrafia, nestes casos, está justificada pelos trabalhos que demonstram que o exame não aumenta os índices de detecção do LS(10-11). O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da injeção intraoperatória para identificação do LS em câncer de mama com o uso do Dextran 500-^{99m}Tc e analisar se as doses do radiofármaco e o volume da mama influenciam no tempo para migração ao linfonodo sentinela.

Materiais e Métodos

Este é um estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia da injeção intraoperatória de Dextran 500-^{99m}Tc na dose de 0,5 a 1,5 mCi. Foram elegíveis as pacientes com câncer de mama em estádios T1N0 e T2N0, de acordo com a classificação TNM(12). Utilizou-se, como critério de exclusão, a administração de quimioterapia neoadjuvante. Após a indução anestésica, injetou-se de 0,5 a 1,5 mCi (18 a 55 MBq) de Dextran 500-^{99m}Tc filtrado, 0,22 µm (Millex GV Filter Unit 0.22 µm – Durapore PVDF Membrane) na região subareolar, num volume de 5 ml. As doses variavam aleatoriamente. Independente da localização do tumor, aplicaram-se as injeções na borda superior externa da aréola. Não se realizou a linfocintigrafia. A dose aplicada foi calculada de acordo com meia vida de 06 horas do radiofármaco. Anotaram-se as doses preparadas, a hora do preparo e a do momento da injeção. Quando estavam programados 02 procedimentos para o mesmo dia, preparavam-se as doses no mesmo momento. Obtiveram-se medidas da captação com a sonda de detecção de radiação probe (EuroProbe) da região subareolar e da região axilar. Realizaram-se as medidas no primeiro minuto após a injeção, e posteriormente, a cada 5 minutos, até ocorrer a migração do radiofármaco para a região axilar. A contagem mínima para considerar migração foi 80 cps (contagem por segundo). O tempo estimado máximo de espera foi de 20 minutos. Caso não ocorresse a contagem mínima estipulada, continuava-se o procedimento, injetando-se 2 ml de azul patente. Quando a contagem mínima era atingida, procedia-se a injeção de 2 ml de azul patente, também na região subareolar. Aguardava-se mais 5 minutos para a marcação do LS, e então iniciava-se a operação. Retiraram-se os linfonodos corados pelo azul patente, os marcados pelo probe e os linfonodos suspeitos à palpação. A dissecação axilar era feita nos casos de LS positivos para metástase. Com relação a exposição à radiação, na sala cirúrgica, a dose requerida para a biópsia do LS fica abaixo dos níveis exigidos, não sendo proibida nos centros cirúrgicos(13). A biossegurança foi demonstrada pelo autor que primeiro descreveu a técnica(5), e pelos que a reproduziram com algumas modificações(6-8). Utilizou-se

método seguro para transporte do radiofármaco ao bloco cirúrgico, e o material utilizado retornou para ser descartado, conforme rotina do Serviço de Medicina Nuclear.

Examinaram-se os LS no trans-operatório através da técnica citológica de “imprint” e/ou “rasprint”, sendo os esfregaços corados pela Hematoxilina e Eosina (HE) Rápida. O protocolo anátomo-patológico para análise do LS foi a inclusão total do espécime, após cortes macroscópicos de 3 mm de espessura ao longo do eixo longitudinal do linfonodo. Obtiveram-se cortes histológicos escalonados, com intervalo de 200 micras, corados pelo HE, até o desgaste total do material embocado. Colheram-se cortes para IHC a intervalos de 1000 micras. Os LS foram submetidos a imuno-histoquímica (IHC) somente para confirmação de metástases suspeitas. As metástases foram descritas como micrometástases (0,2 a 2 mm) ou macrometástases (maior de 2 mm), prevalecendo a de maior tamanho para a análise nos casos em que foram identificados mais de um LS.

Registrou-se a idade das pacientes, o IMC e o volume da mama. Calculou-se o volume da mama com a seguinte fórmula: $[0.973 \times (\text{circunferência}/6,28)^3]$, medida em decúbito dorsal (14). O objetivo foi avaliar se estas variáveis influenciam no tempo de captação do LS. Anotaram-se detalhes do procedimento cirúrgico, dose aplicada, tempo para migração, leitura com o “probe” e dados histopatológicos, incluindo-se tamanho do tumor, tipo e grau histológico, resultado da dissecação axilar e IHC.

O projeto foi financiado pelo Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA) e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Todas as pacientes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A análise estatística foi realizada pelo SPSS, versão 18. O tamanho da amostra calculada foi de 73 casos, para um intervalo de confiança de 95%, considerando-se a taxa de identificação do LS de 95%. A análise descritiva foi feita através de média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimo e máximo para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para as categóricas. A dose do

radiofármaco foi dividida em 4 grupos a partir de seus quartis. A comparação das variáveis contínuas (Idade, IMC, Volume da Mama) entre os 4 grupos foi feita através da Análise de Variâncias (ANOVA). Também foi verificada a relação entre o tempo para captação e volume da mama e IMC através do coeficiente de correlação de Pearson (r) e o coeficiente de determinação (r^2). O nível de significância considerado foi de 0,05.

Resultados

No período do estudo, entre abril de 2008 e junho de 2009, realizaram-se 74 biópsias de linfonodo sentinela em 73 pacientes. Uma paciente apresentava câncer de mama bilateral. Um dos casos foi realizado em homem. Identificou-se o linfonodo sentinela em 100% dos casos. A taxa de identificação com o “probe” foi de 98% (73/74 casos). Em um caso (1,35%), o linfonodo estava marcado apenas com o azul. Em 97,3% dos casos (72/74), o linfonodo sentinela estava marcado pelo radiofármaco e pelo azul. A média de idade das pacientes do estudo foi 58 anos (DP 14), com IMC de 27,79 (DP 5,74) e volume da mama de 492 cm³ (DP 273). Em 10,8 por cento dos casos (8/74), as pacientes haviam sido submetidas à biópsias cirúrgicas prévias na mesma mama; nas demais, o diagnóstico foi com biópsia por agulha grossa (*core biopsy*). A maioria (70,3%) das pacientes recebeu tratamento conservador (52 casos) (Tabela 01). Em 03 casos de mastectomia, as pacientes foram submetidas à reconstrução mamária no mesmo ato. A dose média de radiofármaco aplicada foi 0,97 mCi \pm 0,22. O tempo para marcação na região axilar, após a injeção subareolar, foi de 10,7 minutos (\pm 5,7 min) (Tabela 02). Identificaram-se, em média, 1,66 linfonodos marcados com o radioisótopo e 1,53 com o azul patente (Tabela 03). A média de tamanho foi de 2,19 \pm 0,96 cm (Tabela 04). 48,6 por cento dos casos (36/74), na classificação TNM eram T1. Destes, 25% (9/36) apresentaram metástases, sendo em 8 casos, macrometástases, e num caso micrometástase. Dos 38 casos T2, 47%

apresentaram metástases (18/38), sendo 17 macrometástases e uma micrometástase (Tabela 05). Em dois casos, o linfonodo com presença de metástase foi identificado pela palpação transoperatória. As pacientes com metástases foram submetidas a esvaziamento axilar, com exceção de dois casos em que as micrometástases foram identificadas no AP definitivo. Devido às comorbidades e pelo baixo risco de metástase em outros linfonodos, optou-se por não submetê-las a novo procedimento. Dentre os 24 casos submetidos a esvaziamento axilar, em 62,5% (15/24) apenas o LS apresentava metástase.

A dose aplicada não apresentou significância estatística em relação ao tempo para captação ($p=0,73$). Numa subdivisão em 4 grupos, de acordo com a dose do radiofármaco, não se observou diminuição do tempo de captação com o aumento da dose ($p=0,079$) (Tabela 06). Quanto maior o volume da mama, maior o tempo para captação na região axilar ($r = 0,393$; $p<0,01$). A mesma correlação observou-se com o IMC ($r = 0,469$; $p< 0,01$) (Figura 01).

Discussão

A biópsia do linfonodo sentinela diminuiu a morbidade da abordagem axilar e melhorou da qualidade de vida nas pacientes tratadas com câncer de mama em comparação com o esvaziamento axilar(15). Veronesi (2010) em publicação com 10 anos de seguimento, concluiu que a preservação dos linfonodos saudáveis pode ter consequências benéficas para as pacientes submetidas apenas à biópsia do LS, encontrando sobrevida global maior do que no grupo submetido a esvaziamento axilar(16). Com a abordagem intraoperatória, diminui-se o custo(8), a dor e a ansiedade(5) causados pelo procedimento no pré-operatório. Thompson (2008) relacionou este custo com a obtenção e análise da imagem. No presente trabalho testou-se a eficácia da injeção intraoperatória em nosso meio, com uso do Dextran 500-^{99m}Tc, pois este demonstrou melhor eficácia para identificação do LS em comparação com o fitato(17). A injeção subareolar foi aplicada segundo a técnica de Kern(18). Kern (2002) usando injeção subareolar do corante azul e do radiofármaco, obteve taxa de identificação de 98,4% (184/187 casos), uma taxa de falso-negativo de 0% (0 de 20 casos), e uma precisão de predição do “status axilar” de 100% (70 dos 70 casos) (19). A técnica é defendida por outros autores, baseada em trabalhos que demonstram alta taxa de identificação do LS, baixa ou ausente taxa de falso-negativos e curva de aprendizagem rápida (20-21). Gray (2004) publicou estudo com 730 pacientes, em que demonstrou não haver diferença significativa nas taxas de identificação ou no número de linfonodos identificados com as injeções subareolar ou subcutânea, concluindo que as duas técnicas parecem resultar na identificação do mesmo linfonodo (22). A injeção subareolar também pode ser usada com segurança em pacientes com tumores de mama multicêntrico (23). Em nosso trabalho, a taxa de identificação obtida com a injeção subareolar do radiofármaco, associada ao corante azul patente, foi de 100%. Deve-se ressaltar a importância da palpação intraoperatória em busca de linfonodos suspeitos. Em nossa série, em 2,7 por cento (2/74) dos casos, o linfonodo com metástase não estava marcado pelo radiofármaco ou pelo corante azul

patente. Straver (2010) relatou que em 11 (3%) pacientes, de uma série de 2000 casos, o linfonodo positivo não estava marcado pelo azul ou pelo radioisótopo(24), porém, assim como em nosso estudo, não foi possível calcular a taxa de falso-negativos, pois não foi realizado o esvaziamento axilar em pacientes com LS negativos. Os resultados de estudos de validação da técnica do LS apresentaram taxa de identificação de 85 a 99%, com falso-negativo de 6,7 a 8,8%(15, 25-27). Nossa taxa de identificação de 100% foi semelhante a outro trabalho publicado com injeção intraoperatória(7). Outros estudos com injeção intraoperatória encontraram taxas de 96% a 99%(5-6, 8). Dauphine (2006) enfatizou que importantes fatores contribuem para a alta taxa de identificação e rápida migração do radiofármaco(7): a injeção subareolar, o tamanho das partículas filtradas e o volume de injeção. Em nosso trabalho, procurou-se associar os três fatores: utilizando-se o Dextran 500-^{99m}Tc filtrado 0,22 µm, que permite migração mais rápida por eliminar as partículas maiores, a injeção subareolar de acordo com a técnica de Kern(18) e o maior volume de injeção (5 ml de solução salina com o radiofármaco e 2 ml de corante azul patente). Outro fator que contribui na taxa de identificação é a associação do radiofármaco com o corante azul(28). O tempo para migração é fator crucial para o sucesso da técnica, pois a paciente encontra-se anestesiada. O tempo médio para marcação na região axilar após a injeção subareolar foi de 10 minutos e 43 segundos (\pm 5:43s). Layeeque (2004) usando a injeção intraoperatória, observou tempo médio entre injeção e incisão axilar de 19.9 min(5). Maza (2003) demonstrou que, após injeção subareolar, em 2 a 15 minutos, ocorre migração do radiofármaco para o linfonodo (29). Deve-se considerar que, embora as injeções superficiais aumentam o sucesso da biópsia do LS axilar, raramente irão drenar para a cadeia da mama interna. Para o mapeamento da cadeia mamária interna, a injeção deve ser profunda, intratumoral ou peritumoral. Como apenas 1% dos pacientes terão metástase isolada nestes linfonodos, a importância desta abordagem continua como tema de debate(1). Deve-se considerar também os raros casos de recidiva na cadeia mamária interna e a morbidade cirúrgica deste procedimento.

O número de linfonodos removidos em cada caso foi 02 (variação de 01 – 08), com taxa de positividade global de 36,5%, sendo 25% nos tumores T1 e 47% nos tumores T2. O estudo Almanac (2006) encontrou média de 02 linfonodos por paciente com variação de 01-11, com 26% de linfonodos com metástase, sendo que 72% dos casos eram tumores $\leq 2,0$ cm(30). Martin, (2000), relata que o radiofármaco filtrado ou não-filtrado, não teve impacto sobre o número de linfonodos identificados(31). Leidenius (2006) também encontrou média de 02 linfonodos e variação de 01-14(32) com 41% de metástase axilar. Nos trabalhos com injeção intraoperatória, Layeeque (2004) removeu em média 1,7 linfonodos por paciente (variação de 01 a 06), com taxa de positividade de 11% nos tumores T1, 40% nos tumores T2 e 67% nos T3(5). Zogakis (2005) identificou, em média, 1,8 linfonodos por paciente, com taxa de positividade de 16,8% nos tumores T1 e 44% nos tumores T2(6). Thompson (2008) identificou, em média, $1,6 \pm 0,8$ linfonodos por paciente com taxa de positividade de 11% nos tumores T1, 29% dos T2 e 37% dos T3(8).

Pacientes idosas e com IMC elevados são considerados fatores de risco para falha na identificação do LS. O aumento do tecido adiposo na mama de pacientes idosas pode causar uma diminuição na drenagem linfática(33). Também é sugerido que a lipossubstituição dos linfonodos diminuem a capacidade de manter o radiofármaco em seu interior(24). Neste trabalho, a idade não aumentou o tempo para migração à região axilar, bem como as taxas de identificação não se mostraram menores neste grupo. A injeção subareolar, local rico em linfáticos, e a identificação, logo após a injeção, podem justificar a eficácia neste grupo de pacientes. Com relação ao IMC e volume da mama, identificou-se que, quanto maior o volume da mama e o IMC, maior o tempo para migração. Deve-se estar preparado para aguardar por períodos de até 20 a 25 minutos nestes casos, porém não se considera este intervalo uma contraindicação ao procedimento.

A dose aplicada para identificação do LS varia de 0,1 mCi (3,7 MBq) a 3 mCi (111 MBq)(2). Trabalho publicado por Valdés Olmos (2001), em estudo com 151 pacientes divididas em 2 grupos, relatou que a taxa de visualização do LS aumentou de 93% no grupo A (dose média de 93,4 MBq - 57-130 MBq)

para 99% (75/76), no grupo B (dose média de 106,5 MBq - 74-139 MBq)(34). Entretanto, trabalhos recentes demonstram que se pode utilizar doses menores. Law (2003) relata que a dose de 0,5 mCi é efetiva para identificação do LS, quando o protocolo é para realização do procedimento no dia da injeção(35). Diretrizes para biópsia do LS, publicado em 2007, enfatiza que doses baixas, entre 5 e 20 MBq são suficientes para identificação do LS(36). Neste trabalho, testaram-se doses de 0,5 a 1,5 mCi com injeção intraoperatória, e não houve diferença na taxa de identificação entre as diferentes doses, bem como no tempo para captação, demonstrando-se que doses entre 0,5 e 0,8 mCi são suficientes para a identificação do LS, com tempo de migração adequado.

Conclusão

A injeção intraoperatória do radiofármaco é eficaz para identificação do LS em câncer de mama. A migração do radiofármaco ao LS é rápida. O tempo para marcação do LS é maior em pacientes com IMC elevado e mamas volumosas. Doses maiores de radiofármaco não diminuem o tempo de migração.

Referências Bibliográficas

1. Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008 Nov;20(6):621-6.
2. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J*. 2002 May-Jun;8(3):124-38.
3. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg*. 1999 Jun;229(6):860-4; discussion 4-5.
4. Cody HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104-08.
5. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):841-5; discussion 5-8.
6. Zogakis TG, Wetherille RE, Christensen RD, Ose KJ, Friedman JD, Colbert M, et al. Intraoperative subareolar injection of 99mTc-labeled sulfur colloid results in consistent sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol*. 2005 Feb;12(2):167-72.
7. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *AmJSurg*. 2006 Oct;192(4):423-6.
8. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Smith M, et al. Intraoperative radioisotope injection for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3216-21.
9. Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White RL, Jr. Effect of intraoperative radiocolloid injection on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2300-4.
10. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg*. 2000 May;231(5):724-31.

11. Mathew MA, Saha AK, Saleem T, Saddozai N, Hutchinson IF, Nejm A. Pre-operative lymphoscintigraphy before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast*. 2009 Nov 11.
12. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006 Jan-Feb;56(1):37-47; quiz 50-1.
13. Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;6(1):75-82.
14. Mahmoud EO, Hosnia AM, Bothaina A, Mohamed ES. Assessment of the breast volume by a new simple formula. *Indian J Plast Surg*. [Original]. 2006;39(1):14-7.
15. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Sep;99(2):203-8.
16. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Ann Surg*. 2010 Feb 26.
17. Masiero PR, Xavier NL, Spiro BL, Detanico MF, Xavier Mda C, Pinto AL. Scintigraphic sentinel node detection in breast cancer patients: paired and blinded comparison of 99mTc dextran 500 and 99mTc phytate. *Nucl Med Commun*. 2005 Dec;26(12):1087-91.
18. Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg*. 2001 Apr;192(4):545-50.
19. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):467-75.
20. D'Eredita G, Ferrarese F, Cecere V, Massa ST, de Carne F, Fabiano G. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003 Oct;10(8):942-7.
21. Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg*. 2000 Dec;180(6):434-7; discussion 7-8.
22. Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am J Surg*. 2004 Oct;188(4):423-5.

23. Cipolla C, Vieni S, Fricano S, Cabibi D, Graceffa G, Costa R, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. *World J Surg.* 2008 Nov;32(11):2483-7.
24. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol.* 2010 Mar 19.
25. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546-53.
26. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeister H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004 Apr;30(3):252-9.
27. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2553-9.
28. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):13-9.
29. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 May;30(5):651-6.
30. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609.
31. Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery.* 2000 Aug;128(2):139-44.

32. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 Mar;13(3):321-6.
33. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J*. 2002 Mar-Apr;8(2):88-91.
34. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, et al. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun*. 2001 May;22(5):579-86.
35. Law M, Cheng KC, Wu PM, Ho WY, Chow LW. Patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a study using a female humanoid phantom and thermoluminescent dosimeters. *Br J Radiol*. 2003 Nov;76(911):818-23.
36. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2154-9.

Tabelas

TABELA 01: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES

Variável	Dados
Idade (anos)	
Média ± DP	58 ± 14
Mediana (Mínimo/Máximo)	58 (30 – 88)
IMC	
Média ± DP	27,79 ± 5,74
Mediana (Mínimo/Máximo)	27,34 (16,2 – 47,3)
Volume da Mama	
Média ± DP	492 ± 273
Mediana (Mínimo/Máximo)	462 (141 – 1657)
Biópsia	
Core	66 (89,2%)
Incisional	08 (10,8%)
Procedimento	
Mastectomia	22 (29,7%)
Setorectomia	40 (54,1%)
Mamoplastia Oncológica	12 (16,2%)

TABELA 02: DADOS RELACIONADOS AO PROCEDIMENTO

Variável	Média ± DP	Mediana	Mínimo - Máximo
Dose Aplicada (m Ci)	0,97 ± 0,22	0,97	0,56 – 1,55
Tempo entre injeção e marcação na região axilar (min)	10,7± 5,7	11	01 – 25
Região Sub-Areolar após a injeção	14023 ± 1476	14050	11300 – 22680
Região Sub-Areolar no momento da incisão	12800 ± 1925	12800	5700 – 14500
Região axilar* no momento da incisão	202 ± 281	130	45 - 2000
LS “in vivo” *	801 ± 830	570	85 – 5100
LS “ex vivo” ***	895 ± 801	640	53 - 3900
Contagem final (base)	41± 39	30	5 - 220

*CPS (contagem por segundo) no momento da incisão

** CPS do LS (linfonodo sentinela) após a incisão, no momento da identificação na região axilar do LS que apresentou maior leitura pelo “probe”

*** CPS do LS após a retirada do mesmo

TABELA 03: NÚMERO DE LINFONODOS SENTINELA POR PACIENTES

Variável	Média	Mediana	Mínimo - Máximo
Radioativo	1,66	2,00	1 – 8
Azul	1,53	1,00	1 – 3

TABELA 04: CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES

Variável	Dados
Tamanho do Tumor (cm)	
Média ± DP	2,19 ± 0,96
Mediana (Mínimo/Máximo)	2,20 (0,2 - 5,0)
Tipo Histológico	
Ductal Invasor	56 (75,7%)
Lobular Invasor	7 (9,5%)
Misto	2 (2,7%)
Subtipos Especiais	8 (10,8%)
Microinvasor	1 (1,4%)
Grau	
1	13 (17,6%)
2	38 (51,4%)
3	23 (31,1%)
RE	
Positivo	57 (77,0%)
Negativo	16 (21,6%)
Não avaliado	1 (1,4%)
RP	
Positivo	45 (60,8%)
Negativo	28 (37,8%)
Não avaliado	1 (1,4%)
HER2/Neu	
Positivo	5 (6,8%)
Negativo	56 (75,7%)
Indeterminado	11 (14,9%)
Não avaliado	2 (2,7%)

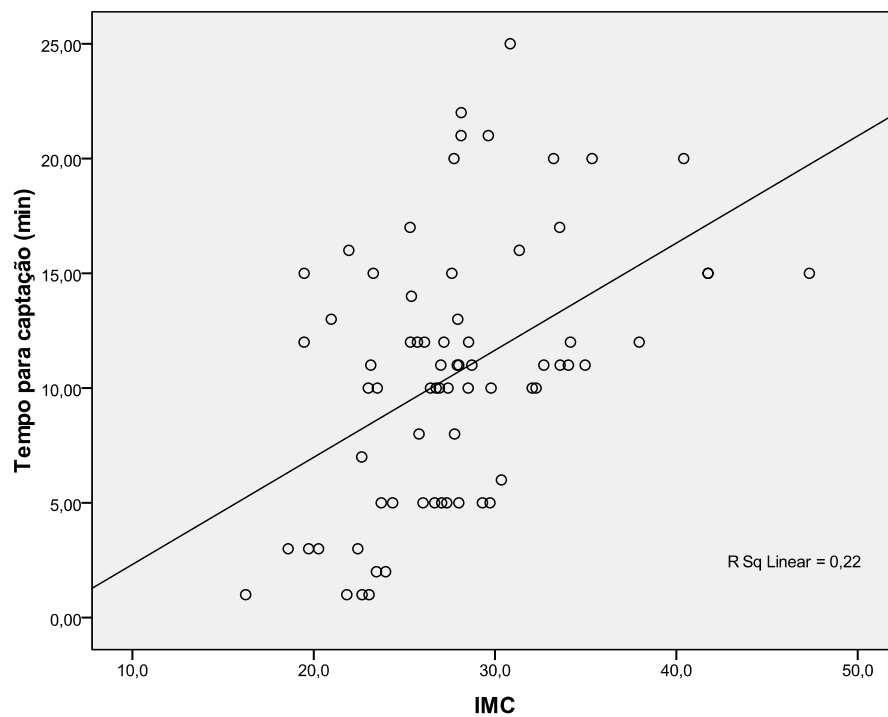
TABELA 05: PORCENTAGEM DE LS POSITIVOS POR ESTÁDIOS

Variável	Casos	Macrometástase	Micrometástase	% LFNs positivos
T1	36	8	1	(9/36) 25%
T1mic	1	-	-	-
T1a	2	-	-	-
T1b	5	-	-	-
T1c	28	8	1	(9/28) 32%
T2	38	17	1	(18/38) 47%
Total	74	25	2	(27/74) 36,5%

TABELA 06: DADOS CONFORME A DOSE DO RADIOFÁRMACO (mCi):

Variável	0,50 - 0,83	0,83 - 0,96	0,96 - 1,11	1,11 - 1,55	p
Casos	18	19	19	18	
Idade	63 ± 13	55 ± 14	61 ± 15	53 ± 11	0,116
IMC	28,4 ± 7,14	26,9 ± 4,84	28,6 ± 4,85	27,1 ± 6,37	0,734
Volume da Mama	478 ± 260	452 ± 269	559 ± 326	474 ± 230	0,670
CPS Sub-Areolar	13385 ± 938	14643 ± 2461	13968 ± 434	14037 ± 797	0,068
Tempo para Captação	10:43 ± 6:03	08:44 ± 4:44	13:25 ± 6:12	9:59 ± 5:17	0,079

Dados apresentados em Média ± DP
ANOVA

FIGURA 01: RELAÇÃO ENTRE IMC E TEMPO PARA CAPTAÇÃO NA REGIÃO AXILAR

10 Considerações Gerais

- a) A injeção intraoperatória de Dextran 500-⁹⁹Tecnécio é eficaz para a detecção do linfonodo sentinela em câncer de mama;
- b) O tempo para marcação do LS após injeção subareolar é adequado para o procedimento intraoperatório;
- c) O volume da mama apresentou correlação significativa com o tempo para captação na região axilar;
- d) O IMC apresentou correlação significativa com o tempo para captação na região axilar;
- e) A dose aplicada não apresentou correlação significativa em relação ao tempo para marcação na região axilar.

11 Anexos

Anexo 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Estamos convidando a Senhora para participar de um estudo sobre a identificação do linfonodo sentinela em Câncer de Mama com uma técnica nova. A identificação do linfonodo sentinela, ou seja, o primeiro gânglio da axila, evita o esvaziamento axilar e pode ser realizada utilizando um corante (azul patente) e/ou uma substância radioativa (radioisótopo).

Neste projeto, será utilizado o azul patente e o radioisótopo na região sob o mamilo, após a Sra estar anestesiada, o que evita o desconforto da injeção antes da anestesia e também o deslocamento para o serviço de medicina nuclear, onde o produto será preparado. Este trabalho pretende desenvolver uma técnica mais simples e segura de identificação do linfonodo sentinela, em que todo o procedimento será realizado no bloco cirúrgico.

O produto utilizado como rotina é o azul patente, porém ele não é isento de riscos, principalmente devido a reações alérgicas. A injeção da substância radioativa é segura quanto a exposição à radiação e há menos casos de reações alérgicas.

Sua participação, além da identificação do linfonodo sentinela, será fornecer algumas informações pessoais que são semelhantes aos dados fornecidos para qualquer médico e que constam normalmente do seu prontuário.

As informações que são similares às existentes no prontuário ficarão disponíveis, para você e para os médicos assistentes.

Não haverá identificação individual, com a garantia do anonimato, na divulgação dos resultados.

A recusa em não participar desta pesquisa não prejudicará o atendimento que você possa estar recebendo ou venha a receber na instituição.

O pesquisador responsável é o professor adjunto, Doutor Nilton Leite Xavier, do Serviço de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS, fone pessoal nº. 33340634.

Estou de acordo com os termos deste estudo e assino o consentimento.

Porto Alegre, / /

NOME: _____

Assinatura: _____

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

Anexo 2 - Planilha de dados pessoais

Nome:

Prontuário^o

Idade: |____| anos

DN.: /__|__|__ /

Peso:

Altura:

IMC:

Idade da menarca:

Idade quando do primeiro filho:

Gestações:

Idade quando da última gestação:

Abortos:

Idade da menopausa:

(anotar se espontânea, histerectomia, ooforectomia, quimioterapia, outro)

Tempo de uso de hormônios:

(ACO, TH)

História familiar de câncer:

(familiares de primeiro e segundo grau)

Tipo de câncer:

(mama, endométrio, ovário, colon, outros)

Idade do diagnóstico:

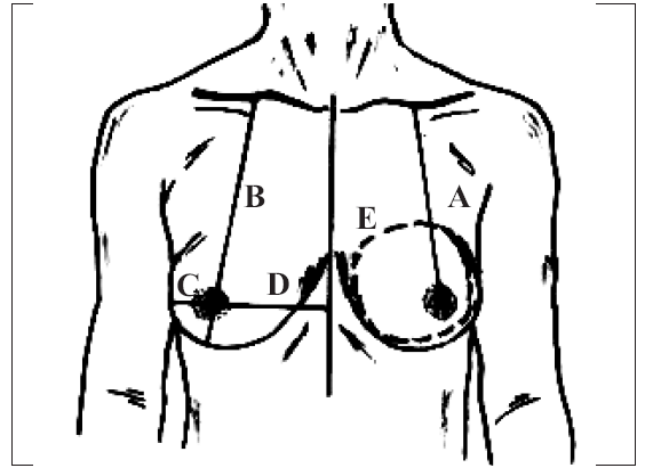


Figure 1: Linear breast measurements: (A) mid-clavicular to nipple, (B) mid-clavicular to infra-mammary crease, (C) lateral breast crease to nipple, (D) midline to nipple and (E) breast circumference

Medidas para cálculo do volume da mama:

A:

B:

C:

D:

E:

F: (mamilo-região axilar):

Observações:

Anexo 3 - Planilha de dados do procedimento

Data do procedimento: / / 20

Procedimento realizado:

- Dose de injeção de Dex-^{99m}Tc:

- Hora do preparo:

- Hora da injeção:

Medida com o "gama-probe"

Região subareolar:

Após injeção

5 minutos

10 minutos

15 minutos

20 minutos

Região axilar:

Após injeção:

5 minutos

10 minutos

15 minutos

20 minutos

Hora de injeção do azul patente:

Hora da Incisão:

Hora da identificação do LS:

Primeiro

Segundo

Histopatologia

Número de LFNs:

Primeiro: () positivo () negativo

Segundo: () positivo () negativo

Terceiro: () positivo () negativo

Esvaziamento Axilar () Sim () Não

Número de LFNs:

Número de LFNs comprometidos:

Linfonodo Sentinela

Primeiro LS:

Azul: () Forte () Fraco () Negativo

Probe "in vivo":

Probe "ex vivo":

Segundo LS:

Azul: () Forte () Fraco () Negativo

Probe "in vivo":

Probe "ex vivo":

Terceiro LS:

Azul: () Forte () Fraco () Negativo

Probe "in vivo":

Probe "ex vivo":

Quarto LS:

Azul: () Forte () Fraco () Negativo

Probe "in vivo":

Probe "ex vivo":

Background (base):

Localização do Tumor

Mama: () Esq () Dir

Tamanho do Tumor (clínico)

Imuno-histoquímica

RE: () Pos () Neg

RP: () Pos () Neg

HER 2: () Positivo +++

() Indeterminado ++

() Negativo