

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA INGUINAL EM PACIENTES COM  
CÂNCER DE RETO INVADINDO CANAL ANAL**

**GUSTAVO CORADINI TOLFO**

**ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL DE CARVALHO DAMIN**

**PORTO ALEGRE**

**2009**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA INGUINAL EM PACIENTES COM  
CÂNCER DE RETO INVADINDO CANAL ANAL**

**GUSTAVO CORADINI TOLFO**

**ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL DE CARVALHO DAMIN**

Dissertação de mestrado apresentada ao PPG em Medicina: Ciências Cirúrgicas como pré-requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas.

**PORTO ALEGRE**

**2009**

**T649p** Tolfo, Gustavo Coradini

Pesquisa do linfonodo sentinela inguinal em pacientes com câncer de reto invadindo canal anal / Gustavo Coradini Tolfo ; orient. Daniel de Carvalho Damin. – 2009.

86 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Cirurgia. Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Neoplasias retais 2. Biópsia de linfonodo sentinela 3. Canal anal  
4. Metástase linfática 5. Adenocarcinoma I. Damin, Daniel de Carvalho  
II. Título.

NLM: WI 610

*À minha esposa Larissa,*

*Por dedicar seu amor com grande intensidade em nossas vidas e pelo incansável  
companheirismo.*

*Aos meus pais Elio e Tereza,*

*pela vida maravilhosa que sempre me proporcionaram, e em especial a meu pai (in  
memorian) pelo grande exemplo de caráter, persistência e luta na vida.*

*Ao meu irmão Marcos,*

*Pelo grande parceiro e melhora amigo que és.*

*Ao professor orientador,*

*Daniel Damin,*

*A quem realmente agradeço pela orientação na minha formação e grande ajuda  
para conclusão desta dissertação.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a algumas pessoas que foram muito importantes para a realização deste trabalho:

À professora Lúcia M. Kliemann do departamento de patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), que realizou a análise histológica dos linfonodos sentinelas.

Ao professo Bernardo L. Spiro, do departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que colaborou para a aquisição das cintilografias dos pacientes estudados.

À equipe técnica e aos residentes do departamento de Medicina Nuclear do HCPA por ter dedicado seu tempo no preparo do material radioativo nas vésperas das cirurgias.

Ao Professor Mário A. Rosito, do serviço de Coloproctologia do HCPA, por ter sido um grande incentivador e colaborador crítico do trabalho.

Ao Dr. Cláudio Tarta, do serviço de Coloproctologia do HCPA, por ter colaborado na obtenção de linfonodos e ter sido incentivador do trabalho.

Ao Dr. Paulo Contu, do serviço de Coloproctologia do HCOA, por ter colaborado na obtenção de linfonodos e ter sido incentivador do trabalho.

Ao Dr. Frederico S. Santos, ex-residente do serviço de Coloproctologia do HCPA, por ter colaborado na obtenção dos linfonodos e ter sido incentivador na continuação do projeto.

Ao Dr. Tiago DeDavid, ex-residente do serviço de coloproctologia do HCPA,  
por ter colaborado na obtenção de linfonodos.

Às funcionárias Ana e Adriana do Bloco Cirúrgico do HCPA por terem sido  
grandes incentivadoras e colaboradoras nos dias de cirurgia.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: .....	18
Figura 2: .....	49
Figura 3 .....	50
Figura 4 .....	51
Figura 5 .....	51
Figura 6 .....	52
Figura 7 .....	53
Figura 8 .....	53

## **LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS**

Figure 1: Anteroposterior lymphoscintigraphic image showing the injection site (large blot) and bilateral inguinal SLNs (smaller blots). .....	70
Figure 2: Identification of a blue-stained inguinal SL .....	71

## **LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS**

Figura 1. 1: Imagem anterior da cintilografia mostrando a local de injeção (ponto maior) e o LSN inguinal bilateral (pontos menores). .....	88
Figura 1. 2: Identificação do linfonodo sentinela marcado de azul. ....	89

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação TNM.....	21
----------------------------------	----



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACE</b>	Antígeno Carcinoembrionário
<b>AJCC</b>	American Joint Commeetee on Cancer
<b>HCPA</b>	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
<b>HE</b>	Hematoxilina-eosina
<b>IH</b>	Imunohistoquímica
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>IUAC</b>	União Internacional Contra o Câncer
<b>LNS</b>	Linfonodo Sentinela
<b>LP</b>	Linha Pectínea
<b>mCi</b>	MilliCurie
<b>PLNS</b>	Pesquisa de Linfonodo Sentinela
<b>RAP</b>	Ressecção Abdominopreineal
<b><sup>99m</sup>Tc</b>	Tecnésio

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	4
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	6
<b>LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	6
<b>LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	6
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	7
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	8
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
2.1. Anatomia do reto e canal anal.....	16
2.2 Aspectos Clínicos.....	19
2.3 Tratamento.....	22
2.4 Metástases Envolvendo Região Inguinal.....	22
2.5 Pesquisa do Linfonodo Sentinela.....	25
2.6 Micrometástases Linfonodais.....	26
2.7 Aplicação Clínica da PLNS.....	28
2.8 PLNS no Câncer de Ânus.....	31
<b>3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	33
<b>4. OBJETIVO</b> .....	43
4.1 Objetivo geral.....	44
4.2 Objetivos Específico.....	44
<b>5. MATERIAS E MÉTODOS</b> .....	45
5.1 Delineamento do Estudo.....	46
5.2 População Estudada.....	46

5.3 Amostra Estudada.....	47
5.4 Avaliação Clínica e Estadiamento Tumoral.....	47
5.5 Metodologia do PLNS .....	47
5.6 Mapeamento Pré-Operatório.....	48
5.7 Localização Intra-operatória.....	49
5.8 Avaliação Histopatológica .....	54
5.9 Aspectos Éticos.....	54
<b>6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS .....</b>	<b>55</b>
<b>7. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS .....</b>	<b>72</b>

---

## INTRODUÇÃO

---

## **1. INTRODUÇÃO**

### **CÂNCER DE RETO E MESTÁSTASES PARA CADEIA DE LINFONODOS INGUINAIS**

O câncer colorretal é o terceiro tipo de câncer mais comum no mundo e o quarto em causa de morte por neoplasia (1-3). É mais comum em países desenvolvidos, onde é o segundo tumor em frequência, do que em países em desenvolvimento, com uma expectativa de incidência durante a vida que chega a 5%. Apesar da alta incidência e prevalência tem demonstrado uma leve diminuição do número de casos nos últimos anos (4-7). Segundo os dados do INCA, no Brasil também é a terceira neoplasia mais freqüente tanto em homens quanto em mulheres.

No Rio Grande do Sul e Porto Alegre há diferença em relação às mulheres, nas quais é o segundo câncer mais freqüente, atrás apenas do câncer de mama (8).

A maioria dos casos é esporádica, ou seja, não hereditária. Há diversos fatores de risco para doença, tais como idade maior de 50 anos, dieta rica em gorduras, pobres em fibras, tabagismo e álcool. Outra parcela dos casos está relacionada a hereditariedade e uma parte ainda a doença inflamatória intestinal (2, 3).

Dos tumores colorretais 40 a 62% se localizam no reto (9, 10). O diagnóstico do câncer de reto é realizado através do exame clínico, retossigmoidoscopia, colonoscopia e exame anatomopatológico (11-14). O tratamento é primordialmente cirúrgico (1, 3) e varia de acordo com a localização do tumor em relação ao esfíncter

anal (15-17). A inclusão de neoadjuvância é especialmente considerada para as neoplasias T2 e T3 (3).

O prognóstico da doença apresenta variabilidade ao redor do mundo e depende do acesso a especialistas, disponibilidade de modernas drogas quimioterápicas, programas de rastreamento, entre outros fatores. A sobrevida geral em 5 anos ultrapassa os 60% nos Estados Unidos mas está em menos de 40% em países subdesenvolvidos (2, 3).

Metástases são comuns para os linfonodos perirretais, mesocólicos, para o fígado e para o pulmão. Metástases inguinais a partir do câncer de reto são consideradas não usuais, sendo geralmente creditadas à doença localmente avançada causando um bloqueio da drenagem linfática cranial e uma inversão do fluxo linfático em direção às cadeias linfáticas inguinais (18). Entretanto, alguns pacientes apresentam-se com metástases inguinais isoladas sem evidência de metástase à distância, ou doença localmente avançada. Nesses casos, acredita-se que a disseminação ocorra por invasão direta do canal anal e conseqüente disseminação linfática inguinal (19-21).

O tratamento de escolha para os tumores de reto com metástases inguinais é controverso. Alguns autores recomendam que, no momento da adjuvância e da neoadjuvância, os campos inguinais sejam incluídos como parte do tratamento radioterápico (22, 23). Em contrapartida, outros grupos, como o da Universidade do Texas (MD Anderson Câncer Center) não incluem o tratamento da região inguinal como parte do manejo inicial dos pacientes com câncer de reto de localização mais distal (18, 20).

A frequência, importância prognóstica e tratamento de escolha para as metástases inguinais de câncer de reto não estão ainda bem definidas (18, 20, 24, 25). A linfadenectomia inguinal uni ou bilateral combinada com quimiorradioterapia pode ser considerada para pacientes cuja avaliação clínica, laboratorial e de imagem não documentem metástases em outros órgãos. Mesmo sendo considerada paliativa por alguns autores, a linfadenectomia pode melhorar o controle local da doença e potencializar a resposta a terapia adjuvante (18).

Nesta dissertação, apresentamos os resultados do primeiro estudo prospectivo analisando a utilização do conceito do linfonodos sentinela para a avaliação da região inguinal em pacientes com adenocarcinoma de reto invadindo o canal anal. Nossos principais objetivos foram verificar a aplicabilidade do método neste tipo específico de tumor e determinar sua eficácia na detecção de metástases inguinais subclínicas.

---

## **REVISÃO DA LITERATURA**

---



## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. Anatomia do reto e canal anal**

O reto está localizado na pelve, estendendo-se desde a linha superior do canal anal até o cólon sigmóide junto à reflexão peritoneal. Pela retossigmoidoscopia rígida o reto mede de 10 a 15 cm a partir da margem anal (26). A localização do tumor é usualmente indicada pela distância até a margem anal, a linha pectínea ou o anel anorretal até o bordo mais distal do tumor, com medidas que podem variar de acordo com o uso do retossigmoidoscópio rígido ou flexível durante o exame (12). A distância do tumor em relação à musculatura esfíncteriana tem implicações sobre a possibilidade de cirurgia com preservação do esfíncter (26).

O canal anal é a porção terminal do trato gastrointestinal e tem em média 4 cm (27, 28). Começa onde a ampola retal estreita-se abruptamente ao nível da alça em “U”, formada pelo músculo puborretal e termina na margem anal. O canal anal é circundado pelos esfíncteres interno e externo do ânus, desce posteroinferiormente entre o ligamento anococcígeo e o corpo perineal. Também é circundado pelos músculos levantadores do ânus que formam a parte principal do diafragma pélvico (29).

A linha anorretal é indicada pela extremidade superior das colunas anais, onde o reto se une ao canal anal. As extremidades inferiores dessa linha são unidas entre si por válvulas anais que são pregas semilunares do epitélio. O limite inferior em forma de pente, das válvulas anais, forma a conhecida linha pectínea (29).

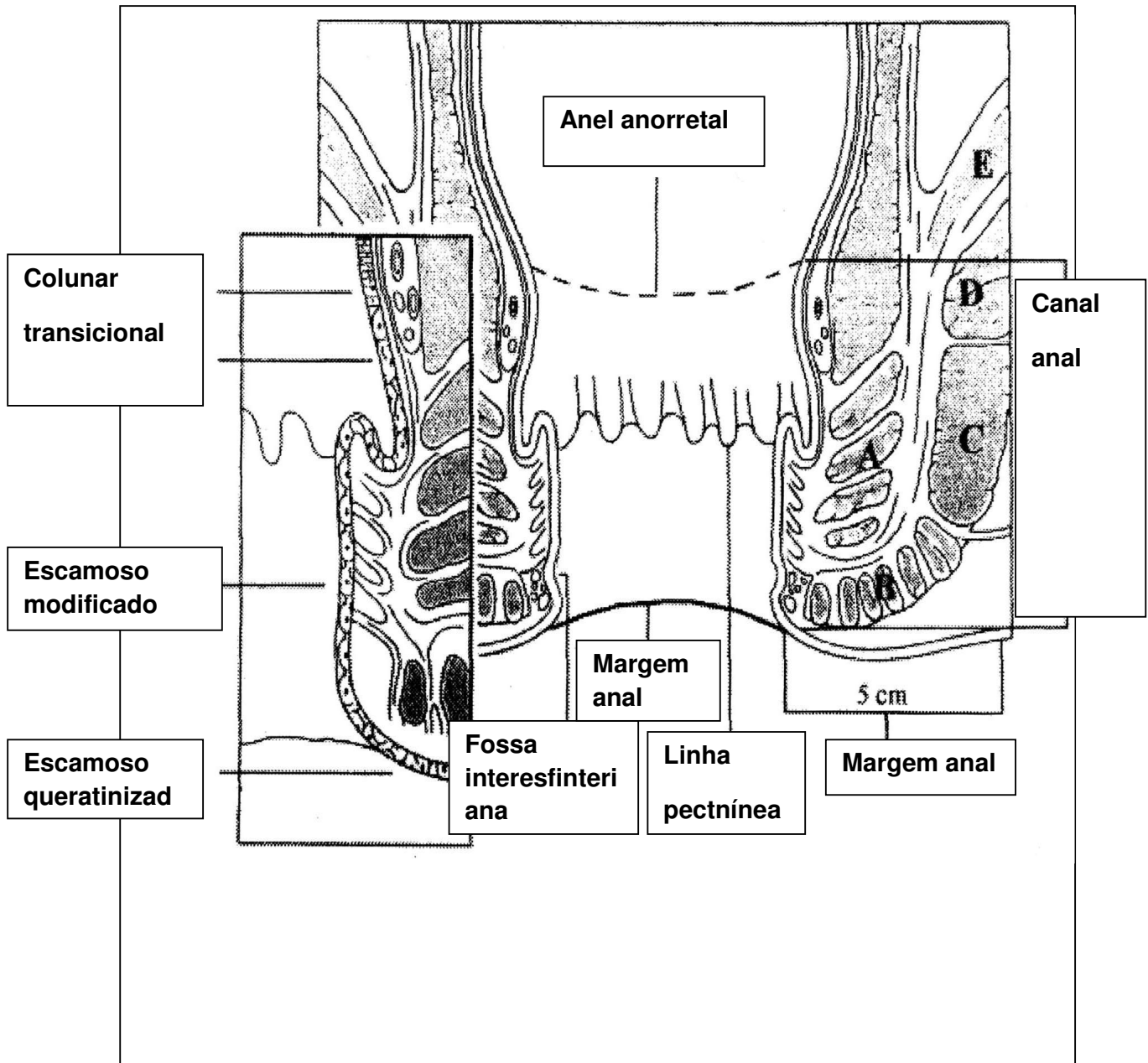
A linha pectínea indica a junção da parte superior do canal anal (derivada do intestino posterior embrionário) e a parte inferior do canal anal (derivada da depressão anal embrionária). A linha pectínea também aproxima a linha de junção

do epitélio cilíndrico da parte superior do canal anal e o epitélio escamoso estratificado da parte inferior. O canal anal acima da linha pectínea difere da parte inferior em seu suprimento arterial, inervação, drenagem venosa e linfática. Essas diferenças resultam de origens embriológicas distintas (5, 29).

A artéria retal superior, ramo terminal da mesentérica inferior irriga acima da LP e as retais inferiores, ramos das pudendas irrigam abaixo.

Quanto a drenagem venosa, acima da LP o plexo interno drena principalmente para veia retal superior, tributária da veia mesentérica inferior. Abaixo da LP o plexo retal interno drena para as veias retais inferiores (tributárias da veia pudenda) ao redor da borda do esfíncter externo do ânus. As veias retais médias formam anastomoses com as veias retais superiores e inferiores (5, 29).

O canal anal possui uma rede linfática complexa, que drena para cadeias ganglionares de diferentes regiões anatômicas de acordo com a localização primária da lesão. Tumores situados acima da linha pectínea são drenados pelos linfáticos distribuídos ao longo dos vasos retais inferiores, médios e superiores para os gânglios pudendos internos, ilíacos internos e mesentéricos inferiores. Tumores localizados ao nível ou abaixo da linha pectínea são drenados preferencialmente para os linfonodos inguinais (Figura 1) (30-32).



**Figura 1:** Anatomia da região anal. O canal se estende do anel anorretal (proximal) à margem anal (distal). A margem anal corresponde a 5 cm de pele perianal a partir da borda anal externa. (A) Esfíncter anal interno. (B) Esfíncter anal externo subcutâneo. (C) Esfíncter anal externo superficial. (D) Esfíncter anal externo profundo e músculo puborretal. (E) Músculo levantador do ânus. Em detalhe à esquerda, estão os tipos de epitélio da região anal. Adaptado de Fuchshuber et. al (30).

## 2.2 Aspectos Clínicos

Os tumores de reto representam 40 a 60% dos tumores malignos colorretais (9, 10). A literatura não deixa claro qual a parcela dos tumores de reto invade o canal anal. Em nosso serviço, no período entre janeiro de 2005 e abril de 2008, foram identificados 15 pacientes nos quais a lesão invadia o canal anal dentre 190 pacientes operados por tumor de reto (7,9%)

O sangramento através ânus é o sinal mais freqüente da neoplasia maligna do reto, seguido por alteração do hábito intestinal, seja obstipação ou diarreia. A dor anal é um sinal menos freqüente, e denota invasão da linha pectínea pelo tumor. Outros sinais e sintomas incluem a perda de muco, junto com sangue ou isoladamente, perda de peso, anemia, obstrução (33).

O diagnóstico da neoplasia de reto com invasão do canal anal pode ser facilmente realizado através da inspeção do ânus e do toque retal. Para obtenção de material para análise anatomopatológica é necessário uma biópsia que pode ser obtida já no ambulatório. Complementa-se o estudo do reto e do cólon através da colonoscopia.

Dentre os inúmeros fatores prognósticos descritos, o estadiamento tumoral pelo sistema TNM (8, 34) é o principal determinante de sobrevida e tempo livre de doença nestes pacientes. A tabela 1 apresenta o estadiamento segundo AJCC.

Por convenção o sistema TNM classifica o comprometimento inguinal como metástase à distância, entretanto há discordância na literatura. Graham (20) considera que os pacientes com comprometimento inguinal isolado devem ser tratados de maneira diferente daqueles com doença em outros órgãos e não os considera como metástases à distância. Bardia (35) em estudo recente avaliou 6 pacientes com linfonodos inguinais com metástase isolada e percebeu um

comportamento diferente da doença e uma sobrevida consideravelmente superior. Ele considera que o comprometimento inguinal isolado não deve ser considerado como metástase à distância, baseado no fato de que os tumores de reto muito baixos podem apresentar um comportamento semelhante aos tumores de canal anal onde metástase inguinais não são consideradas  $M_1$ . Já Tocchi (18) considera que a presença de metástases inguinais representa, salvo raras exceções, doença avançada e portanto metástases à distância.

**Tabela 1:** Classificação TNM

**T (tumor primário)**

Tx: o tumor primário não pode ser avaliado

T0: não há evidência de tumor primário

Tis: carcinoma in situ, intraepitelial ou invasão da lâmina própria

T1: tumor invade a submucosa

T2: tumor invade a muscular própria

T3: tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericolicos ou perirretais não peritonizados.

T4: tumor que invade diretamente outro órgão ou estrutura ou que perfura o peritônio visceral.

**N (linfonodos regionais)**

Nx: os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0: ausência de metástases em linfonodos regionais

N1: metástases em 1 a 3 linfonodos regionais

N2: metástases em 4 ou mais linfonodos regionais.

**M (metástases à distância)**

Mx: a presença de metástases não pode ser avaliada

M0: ausência de metástases à distância

M1: presença de metástases à distância

## **2.3 Tratamento**

Devido ao elevado risco de recidiva local e um prognóstico geral pior, o manejo do câncer de reto difere em diversos aspectos do câncer de cólon. As diferenças incluem a técnica cirúrgica, o uso de radioterapia, o modo de administração da quimioterapia neoadjuvante (15, 16). A abordagem cirúrgica do câncer de reto varia de acordo com a localização do tumor, estágio, invasão linfovascular, invasão perineural e diferenciação histológica (15-17).

Embora a quimioterapia e radioterapia pós-operatória para pacientes em estágio II e III com câncer de reto sejam opções aceitáveis a terapia neoadjuvante, utilizando quimioradioterapia pré operatória é atualmente a opção preferida para esses estágios. Os benefícios incluem a regressão do tumor, “dowstaging” e melhora da ressecabilidade e uma taxa mais alta de preservação do esfíncter (36). Resposta patológica completa pode ser alcançada em 10 a 25% dos pacientes submetidos à neoadjuvância (37, 38).

Nas neoplasias malignas do reto distal onde não é possível se obter uma margem distal de segurança ou nos casos onde há invasão direta do canal anal e comprometimento da musculatura esfíncteriana a alternativa cirúrgica é a ressecção abdominoperineal do reto com confecção de colostomia definitiva (15, 16).

## **2.4 Metástases Envolvendo Região Inguinal**

Segundo alguns autores, metástases para linfonodos inguinais a partir do adenocarcinoma de reto são uma manifestação pouco usual de doença sistêmica. Acredita-se que ocorram por inversão da drenagem linfática proximal secundária ao

bloqueio por doença localmente avançada e fluxo retrógrado aos linfonodos da cadeia inguinal (21).

Entretanto, alguns pacientes apresentam metástase de linfonodo inguinal sem evidência de doença sistêmica. Essas metástases parecem originar-se a partir da invasão direta dos linfáticos do reto distal e canal anal (18, 20, 24).

Tocchi et. al. (18) revisaram os prontuários de 863 pacientes com câncer de reto tratados no departamento de cirurgia da Universidade de Roma entre 1965 e 1990. Vinte e um apresentavam metástases de linfonodos inguinais. Os pacientes foram divididos em quatro grupos conforme o tempo de surgimento das metástases inguinais. Grupo A sincrônicos (5 pacientes), grupo B até seis meses (4 pacientes), grupo C entre 6 e 12 meses (6 pacientes) e grupo D após 12 meses (6 pacientes). Houve diferença significativa para todos os grupos com a média de sobrevida aumentando de acordo com o tempo de surgimento das metástases. Cinco pacientes foram submetidos à linfadenectomia inguinal acompanhados de quimiorradioterapia, pois não apresentavam metástases em outros locais. Entretanto, nenhum dos pacientes sobreviveu além de três anos. Segundo os autores, esses dados sugerem que o surgimento de metástase inguinal correlaciona-se fortemente com o surgimento de doença sistêmica.

Graham e Hohn (20) revisaram históricos médicos de 3215 pacientes com câncer de reto entre 1949 e 1987 que foram atendidos no M.D. Anderson Cancer Center na Universidade do Texas. Quarenta pacientes apresentaram metástases inguinais positivas para adenocarcinoma de reto. Eles foram divididos em 3 grupos. No grupo um pacientes com doença irresecável e metástase sincrônica e nos grupos dois e três lesões ressecáveis e metástases metacrônicas. No grupo dois havia doença à distância e no grupo três metástases inguinais isoladas. A distância do



tumor em relação a margem anal era em média 3 cm no grupo três (enquanto no grupo dois variava de 4 a 10 cm da margem anal) e portanto isso justifica a possibilidade de invasão direta dos linfáticos distais e disseminação inguinal. Logo, é possível desenvolver metástase linfonodais isoladas à distância na ausência de doença em outros órgãos ou envolvimento dos linfonodos perirretais. Esses autores recomendam as seguintes estratégias: tratamento paliativo para doença irresecável. Quimiorradioterapia para os pacientes com doença inguinal e em outros órgãos e, para os pacientes com doença inguinal isolada (grupo 3), a linfadenectomia é indicada com a proposta para controle local da doença e possível cura.

Segundo Mesko et. al. (24) metástases em linfonodos inguinais a partir do adenocarcinoma de reto são um evento raro o que se explica pelo fato de a drenagem linfática ser predominantemente cranial. Em estudo publicado em 1994 os autores avaliaram 18 pacientes que foram referenciados ao serviço por metástase dos linfonodos inguinais a partir de adenocarcinoma de reto. A sobrevida média daqueles pacientes com diagnóstico de metástase inguinal sincrônica ou que desenvolveram a metástase em até 12 meses após foi significativamente menor do que naqueles pacientes com metástases metacrônicas que surgiram após 12 meses. Também obtiveram uma sobrevida significativamente maior aqueles quatro pacientes que apresentaram metástases inguinais isoladas.

Luna-Pérez (39) realizou uma análise retrospectiva de 32 pacientes com câncer do terço inferior do reto no Hospital de Oncologia, Instituto Nacional do Seguro Social, México.

## 2.5 Pesquisa do Linfonodo Sentinela

A PLNS é uma técnica emergente particularmente aplicável a tumores malignos que se disseminam primariamente através do sistema linfático <sup>(38)</sup>. Ela incorpora o princípio de disseminação ganglionar seqüencial postulado por William S. Halsted no final do século XIX (40). O método foi inicialmente descrito em 1977 para aplicação em pacientes com câncer de pênis pelo urologista Ramon Cabañas, que denominou de linfonodo sentinela (LNS) o primeiro gânglio a receber a drenagem linfática de um tumor (41).

Em conceito, um determinado sítio anatômico terá uma via linfática específica de drenagem para um linfonodo primário. Este geralmente é identificado como o primeiro a receber a drenagem em uma cadeia ganglionar, agindo como a principal barreira para a disseminação das células tumorais. Deste modo, o LNS será aquele com maior chance de apresentar comprometimento metastático. Se sua análise histopatológica for negativa, o risco de doença metastática nos demais gânglios da mesma cadeia anatômica será mínimo (42, 43).

Uma das principais vantagens da técnica é a de permitir a determinação mais precisa do estadiamento tumoral. Sabe-se que a análise histopatológica convencional através de um corte único corado com hematoxilina-eosina (HE) avalia menos de um 1% do tecido linfonodal (44). Em contrapartida, estudos realizados em pacientes com câncer de mama demonstraram que a combinação de cortes histológicos seriados e coloração imuno-histoquímica (IH) detecta a presença de metástases em 25 a 31% dos pacientes cujos linfonodos axilares eram considerados negativos à HE (45, 46).

Infelizmente, estas técnicas de detecção não podem ser empregadas de rotina para análise de um grande número de linfonodos, como no caso da

linfadenectomia axilar por carcinoma mamário, já que têm custo elevado e demandam um tempo excessivamente longo para serem executadas. A PLNS surge então como uma alternativa lógica, permitindo ao patologista investigar detalhadamente o gânglio com maior probabilidade de comprometimento neoplásico<sup>(45)</sup>. A aplicação clínica da PLNS está, portanto, diretamente relacionada ao desenvolvimento de técnicas de análise histológica mais precisas e à detecção de micrometástases.

## **2.6 Micrometástases Linfonodais**

Segundo a definição adotada pela União Internacional Contra o Câncer (*IUAC*) e pela Comissão Americana em Câncer (*AJCC*), micrometástase é um depósito de células malignas menor que 2 mm de diâmetro detectado em um único linfonodo de uma determinada cadeia ganglionar (47, 48). O termo é hoje empregado para depósitos que podem variar de uma única célula até uma colônia de milhares de células, embora subclassificações já tenham sido propostas (44, 48). Qualquer depósito de mais de 2 mm e/ou presença de metástase em 2 ou mais linfonodos deve ser classificado como macrometástase (48, 49).

A identificação de micrometástases depende de uma investigação histopatológica mais detalhada e extensiva, sendo a realização de cortes teciduais seriados indispensável para a avaliação de toda a extensão do linfonodo. O número e o intervalo destes cortes, no entanto, não estão ainda padronizados, havendo inúmeros protocolos propostos para a preparação das lâminas (49).

No estudo de Fisher e colaboradores, foi sugerido que, para avaliação de linfonodos axilares em pacientes com câncer de mama, um intervalo de secção de 20  $\mu\text{m}$  seria adequado, uma vez que este é o tamanho médio de uma célula tumoral. O tamanho das metástases variou entre 0,1 e 1,3 mm (média de 0,3 mm), sendo detectadas metástases ocultas em 24% dos pacientes (50).

Com base nestas informações e considerando a relação entre custo e efetividade, Jannink e colaboradores propuseram a realização de cortes seriados em intervalos de 500  $\mu\text{m}$  que devem ser corados por HE e IH (51). Em contraste, Dowlatshahi e colaboradores sugerem a realização de IH com citoqueratina em intervalos de 250  $\mu\text{m}$ . Uma vez que a dimensão máxima média das células tumorais é 20  $\mu\text{m}$ , uma colônia de 20 a 30 células teria grande probabilidade de ser detectada com este esquema de cortes (44).

Apesar da divergência entre os autores, se aceita como um protocolo prático para aplicação de rotina, a secção de todo o LNS em intervalos de 2 a 3 mm de espessura e coloração com HE. Quando a análise inicial das lâminas for negativa, deve ser realizada a reação IH. Com esta sistemática, a probabilidade de falha na identificação de depósitos celulares menores que 2 mm estará dentro de limites aceitáveis (52, 53).

A utilização da IH aumenta significativamente os índices de detecção de micrometástases, diminuindo o tempo de análise de cada lâmina (49). A técnica se baseia na utilização de anticorpos contra a proteína citoqueratina, um constituinte essencial do citoesqueleto de células normais e malignas de origem epitelial, que agem como marcadores para presença destas células (54). O tamanho médio dos depósitos celulares detectados com a IH é de 0,1 mm, enquanto com a HE o tamanho médio é de 1 mm (55).

O estudo realizado por Guiliano e colaboradores em pacientes com câncer de mama serve para ilustrar a superioridade da IH sobre o exame histopatológico de rotina. Foi relatado que 26 de 28 LNSs positivos para presença de células malignas apresentavam apenas micrometástases, sendo que 11 destas só foram identificadas através da IH (56). Semelhantes resultados foram descritos em pacientes com tumores gastrointestinais (56-58). Apesar do significado clínico das micrometástases ainda não ter sido inteiramente determinado, estudos com diferentes tipos de câncer sugerem que a positividade para estas lesões se correlaciona com a diminuição da sobrevida pós-operatória e do tempo livre de doença (42, 49, 53, 58, 59). Em nosso estudo, apesar do tamanho de amostra relativamente pequeno não houve acréscimo do número de linfonodos positivos com a aplicação da técnica de IH naqueles casos onde a HE foi negativa.

## **2.7 Aplicação Clínica da PLNS**

No início da década de 1990, o cirurgião Donald L. Morton do Centro John Wayne para o Tratamento do Câncer (Santa Mônica, Califórnia) propôs a utilização da PLNS como parte do manejo inicial dos pacientes com melanoma cutâneo. O método empregado consistia da injeção peritumoral do azul vital, um corante com capacidade de difusão pelo sistema linfático, com subsequente localização intra-operatória do gânglio no qual a substância primeiramente se concentrava. Foram estudados 237 pacientes, sendo identificados LNSs em 194 deles. No total, 259 LNSs foram removidos, dos quais 47 (18%) continham depósitos metastáticos ao exame histopatológico de rotina com HE ou à IH. Foram removidos 3079 linfonodos não-sentinelas como espécimes das 194 linfadenectomias realizadas. Destes,

apenas dois gânglios apresentavam metástases isoladamente, correspondendo a menos de 1% de falso-negativos (60).

Estes resultados foram reproduzidos em diversos estudos posteriores, confirmando a hipótese de que pacientes com melanoma cutâneo e LNS negativo apresentam um risco mínimo de desenvolver recidiva nos demais gânglios linfáticos. Com isso, a linfadenectomia, procedimento com alto índice de complicações, deixou de ser sistematicamente realizada em pacientes com a neoplasia, sendo a PLNS adotada como procedimento padrão para o estadiamento da doença (60-62).

Em 1993, um avanço técnico importante foi acrescentado à PLNS. O procedimento passou a ser realizado através da injeção peritumoral de um composto coloidal radiomarcado ( $^{99m}\text{Tc}$ ) no período pré-operatório. Essa substância, com capacidade de difusão linfática, concentra-se no LNS que passa a apresentar alta contagem de radiação, o que possibilita sua localização no trans-operatório utilizando-se um detector gama manual (*gamma probe*) (63). Com essa variação técnica, a identificação de LNSs foi possível em mais de 95% dos pacientes com melanoma (63).

Gershenwald e colaboradores estudaram a efetividade da PLNS em pacientes com melanoma em estágio I e II. O mapeamento linfático com corante azul patente, realizado em 252 pacientes, foi comparado com a utilização da combinação do corante e  $^{99m}\text{Tc}$  em 374 pacientes. O índice de detecção de LNS foi de 87% com o uso isolado do corante, elevando-se para 99% com a combinação de substâncias e ( $p<0,001$ ) (64).

De forma semelhante ao que ocorreu com o melanoma cutâneo, a PLNS foi extensivamente investigada em pacientes com câncer de mama. Conforme demonstrado em inúmeros estudos, a técnica possibilita o estadiamento mais

preciso das pacientes, com índices de falso-negativos em torno de 1% (56, 65, 66). Vários autores sugeriram que a linfadenectomia axilar e o tratamento sistêmico adjuvante poderiam ser evitados em pacientes com LNSs negativos (48, 67, 68). Apesar dos múltiplos estudos publicados, o papel da PLNS como padrão para o estadiamento e definição de tratamento no câncer de mama ainda está sob investigação, devendo ser estabelecido após o término de ensaios clínicos randomizados já em andamento (49, 69).

De Hullu estudou a PLNS no carcinoma de vulva. O procedimento consistia de linfocintilografia pré-operatória e radiolocalização intra-operatória com *gamma probe* em combinação com o azul patente. Em 59 pacientes investigados, foram realizadas 107 linfadenectomias inguinais (11 unilaterais e 48 bilaterais), sendo identificados 95 LNSs. A análise histopatológica de rotina revelou metástases em 27 espécimes de linfadenectomias. Todos os LNSs correspondentes a estas peças cirúrgicas foram positivos. O valor preditivo negativo de um LNS sem metástases foi de 100% (intervalo de confiança de 97,5%). Os autores concluíram, com isso, que PLNS é altamente acurada para estabelecer a presença de metástases inguinais em pacientes com câncer de vulva, embora reconhecendo a necessidade de confirmação dos resultados por estudos mais amplos (70).

A PLNS tem sido estudada em diferentes tipos de câncer, como os carcinomas de pulmão, epidermóide de cabeça e pescoço, estômago, cólon e reto, colo uterino e pênis. Embora com muitos resultados positivos, a indicação sistemática da técnica como parte do manejo inicial destas neoplasias, especialmente nos tumores de origem visceral, permanece controversa (71, 72).

## 2.8 PLNS no Câncer de Ânus

Com relação a investigação da técnica de PLNS para região inguinal no adenocarcinoma de reto com invasão do canal anal, não há qualquer estudo publicado na literatura indexada até o momento.

Damin e colaboradores, do Serviço de coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul) publicaram em 2003 um estudo prospectivo a respeito da PLNS no carcinoma epidermóide de ânus. Baseado da drenagem linfática do ânus para cadeia de linfonodos inguinais o grupo demonstrou a aplicabilidade da técnica do linfonodo sentinela para o câncer anal tendo obtido sucesso na identificação de 100% dos linfonodos sentinelas e identificando metástase inguinal oculta em 1 paciente através da análise imunohistoquímica. A drenagem inguinal bilateral ocorreu em nove pacientes com tumores localizados na linha média do canal anal. Em seis pacientes em que o tumor não atingia a linha média a drenagem linfática foi ipsilateral ao tumor (73).

Em 2005 Damin, Rosito e Swartsmann publicaram uma revisão dos estudos até então disponíveis avaliando a PLNS no câncer anal. Foram analisados 5 estudos com o número de pacientes variando de 8 a 33. Apenas no trabalho de Perera et. al. os tumores de margem anal foram incluídos, nos demais apenas foram avaliados os canal anal. Três dessas publicações excluíram os casos de linfonodos clinicamente detectáveis e a taxa de sucesso na detecção dos linfonodos inguinais variou de 67% para Perera et. al. até 100 % para outros 3 autores descritos na revisão. A taxa de detecção de metástases nos linfonodos inguinais variou de 7,1% a 42% (74).

Mistrangelo e Morino, mais recentemente (2009) publicaram uma nova revisão sobre a PLNS na câncer anal (75). Segundo esses autores a abordagem ideal para os linfonodos inguinais no carcinoma de ânus permanece em debate.



Alguns autores incluem a região inguinal rotineiramente no campo de radioterapia, enquanto outros preferem o seguimento próximo destes pacientes e reservam a terapia de resgate para àqueles casos que apresentem doença metacrônica. Nos últimos anos a PLNS melhorou o estadiamento da região inguinal nestes pacientes. Foram avaliados 8 estudos envolvendo 161 pacientes submetidos a PLNS. Demonstrou-se que não houve desenvolvimento de metástases inguinais no seguimento dos pacientes que não realizaram radioterapia por terem apresentado PLNS negativos. Mistrangelo e Morino concluem que a biópsia do linfonodo sentinela inguinal deve ser o procedimento de escolha para o estadiamento da região inguinal nos pacientes com câncer anal, pois tem baixa morbidade, é fácil de realizar e pode detectar a presença de metástases ocultas (75).

Tendo em vista que o adenocarcinoma de reto que invade o canal anal, especialmente quando ultrapassa distalmente a linha pectínea tem potencial de disseminação para a cadeia linfática inguinal uni ou bilateral e que não há consenso entre autores e instituições quanto à indicação terapêutica nesses pacientes, a PLNS pode representar um método potencial para auxiliar nas decisões clínico-terapêuticas. No presente estudo, apresentamos o resultado da primeira série de pacientes com adenocarcinoma de reto com invasão do canal anal investigada através da PLNS inguinal.

---

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA**

---

### 3. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. National Cancer Institute. Colorectal Cancer (PDQ). [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
2. Steward BW, Kleihues P, editors. Colorectal Cancer. World Cancer Report. Lyon2003.
3. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. Lancet. 2005 Jan 8-14;365(9454):153-65.
4. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T, et al. Cancer mortality in the United States by education level and race. J Natl Cancer Inst. 2007 Sep 19;99(18):1384-94.
5. Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus. 3th ed. St Louis: QMP 2006.
6. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004 Jan-Feb;54(1):8-29.
7. Kauh J, Brawley OW, Berger M. Racial disparities in colorectal cancer. Curr Probl Cancer. 2007 May-Jun;31(3):123-33.
8. Instituto Nacional do câncer (INCA). [www.gov.br/cancer-retal](http://www.gov.br/cancer-retal) 2008.
9. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, Vol 1951. New York: American Cancer Society; 2007.
10. Qing SH, Rao KY, Jiang HY, Wexner SD. Racial differences in the anatomical distribution of colorectal cancer: a study of differences between American and Chinese patients. World J Gastroenterol. 2003 Apr;9(4):721-5.
11. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. Cancer. 2007 May 1;109(9):1750-5.

12. DeVita Jr VT, Hellman S, Rosberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
13. Schmidt CR, Gollub MJ, Weiser MR. Contemporary imaging for colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Apr;16(2):369-88.
14. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:36.
15. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol*. 2006 May 28;12(20):3186-95.
16. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):1014-20.
17. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5):505-13.
18. Tocchi A, Lepre L, Costa G, Liotta G, Mazzoni G, Agostini N, et al. Rectal cancer and inguinal metastases: prognostic role and therapeutic indications. *Dis Colon Rectum*. 1999 Nov;42(11):1464-6.
19. Dukes CE, Bussey HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer*. 1958 Sep;12(3):309-20.
20. Graham RA, Hohn DC. Management of inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1990 Mar;33(3):212-6.
21. Grinnell RS. The Lymphatic and Venous Spread of Carcinoma of the Rectum. *Ann Surg*. 1942 Aug;116(2):200-16.
22. Henderson RH, Parsons JT, Morgan L, Million RR. Elective ilioinguinal lymph node irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984 Jun;10(6):811-9.

23. Lee WR, McCollough WM, Mendenhall WM, Marcus RB, Jr., Parsons JT, Million RR. Elective inguinal lymph node irradiation for pelvic carcinomas. The University of Florida experience. *Cancer*. 1993 Sep 15;72(6):2058-65.
24. Mesko TW, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum. *Am J Surg*. 1994 Sep;168(3):285-7.
25. Taylor N, Crane C, Skibber J, Feig B, Ellis L, Vauthey JN, et al. Elective groin irradiation is not indicated for patients with adenocarcinoma of the rectum extending to the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Nov 1;51(3):741-7.
26. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2007 May-Jun;57(3):168-85.
27. Milligan ETC, Morgan CNI. Surgical anatomy of the anal canal. *Lancet* 1934;2:1150-6.
28. Nivativongs S, Stern HS, Fryd DS. The length of the anal canal. *Dis Colon Rectum*. 1982;24:600-1.
29. Moore KL. *Anatomia orientada para a clínica*. 3<sup>a</sup> ed 1994.
30. Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*. 1997 Nov;185(5):494-505.
31. Nigro ND. Neoplasms of the anus and anal canal. In: Zuidema GD, editor. *Schackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 3th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company; 1995. p. 319-30.
32. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):792-800.
33. Beart RW, Melton LJ, 3rd, Maruta M, Dockerty MB, Frydenberg HB, O'Fallon WM. Trends in right and left-sided colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983 Jun;26(6):393-8.

34. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer staging.
35. Bardia A, Greeno E, Miller R, Alberts S, Dozois E, Haddock M, et al. Is a solitary inguinal lymph node metastasis from adenocarcinoma of the rectum really a metastasis? *Colorectal Dis.* 2009 Feb 25.
36. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
37. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, Minsky BD, Paty PB, Guillem JG, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg.* 2002 Feb;194(2):131-5; discussion 5-6.
38. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jul 15;44(5):1027-38.
39. Luna-Perez P, Corral P, Labastida S, Rodriguez-Coria D, Delgado S. Inguinal lymph node metastases from rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 1999 Mar;70(3):177-80.
40. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Report* 1894.
41. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456-66.

42. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GC, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *Br J Surg.* 2000 Dec;87(12):1629-39.
43. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jul;8(6):538-41.
44. Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Snider HC, Jr. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: A preliminary study. *Cancer.* 1999 Sep 15;86(6):990-6.
45. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer.* 1996 Jan;73(1):88-95.
46. Nasser IA, Lee AK, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma. *Hum Pathol.* 1993 Sep;24(9):950-7.
47. Fleming ID, Cooper JS, Henson D. Breast. *AJCC Cancer Staging Manual.* 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott-Raven; 1997. p. 171-80.
48. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer.* 1999 Dec 15;86(12):2668-73.
49. Noguchi M. Therapeutic relevance of breast cancer micrometastases in sentinel lymph nodes. *Br J Surg.* 2002 Dec;89(12):1505-15.
50. Fisher ER, Swamidoss S, Lee CH, Rockette H, Redmond C, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer.* 1978 Oct;42(4):2025-31.

51. Jannink I, Fan M, Nagy S, Rayudu G, Dowlatshahi K. Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: a pilot study. *Ann Surg Oncol*. 1998 Jun;5(4):310-4.
52. Silverberg SG. Sentinel node processing: recommendations for pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):383-5.
53. Timar J, Csuka O, Orosz Z, Jeney A, Kopper L. Molecular pathology of tumor metastasis. II. Molecular staging and differential diagnosis. *Pathol Oncol Res*. 2002;8(3):204-19.
54. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*. 1982 Nov;31(1):11-24.
55. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):574-81.
56. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg*. 1995 Sep;222(3):394-9; discussion 9-401.
57. Cutait R, Alves VA, Lopes LC, Cutait DE, Borges JL, Singer J, et al. Restaging of colorectal cancer based on the identification of lymph node micrometastases through immunoperoxidase staining of CEA and cytokeratins. *Dis Colon Rectum*. 1991 Oct;34(10):917-20.
58. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer*. 1997 Oct 1;80(7):1188-97.



59. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzisek C, Houchens D, Martin EW, Jr. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer*. 1994 Feb 1;73(3):563-9.
60. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr;127(4):392-9.
61. Balch CM, Ross MI. Sentinel lymphadenectomy for melanoma--is it a substitute for elective lymphadenectomy? *Ann Surg Oncol*. 1999 Jul-Aug;6(5):416-7.
62. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2253-60.
63. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg*. 1995 Jun;130(6):654-8; discussion 9-60.
64. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Bouvet M, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*. 1998 Aug;124(2):203-10.
65. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol*. 1999 Mar;23(3):263-7.
66. 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.

67. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol*. 2001 Jul;77(3):165-70.
68. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001 Mar;37(4):454-8.
69. Ross MI. Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol*. 2001 Oct;8(9 Suppl):77S-81S.
70. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(15):2811-6.
71. Little AG. Sentinel node biopsy for staging lung cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Jun;82(3):561-71, vii.
72. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 1995 Dec;154(6):1999-2003.
73. Damin DC, Rosito MA, Gus P, Spiro BL, Amaral BB, Meurer L, et al. Sentinel lymph node procedure in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal: early experience. *Dis Colon Rectum*. 2003 Aug;46(8):1032-7.
74. Damin DC, Rosito MA, Schwartzmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Apr;32(3):247-52.
75. Mistrangelo M, Morino M. Sentinel lymph node biopsy in anal cancer: a review. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 May;33(5):446-50.

76. Morita ET, Chang J, Leong SP. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. Surg Clin North Am. 2000 Dec;80(6):1721-39.

---

## **OBJETIVOS**

---

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

- Estudar a aplicabilidade da PLNS em pacientes com adenocarcinoma de reto com invasão do canal anal.

### **4.2 Objetivos Específico**

- a. Padronizar a técnica de PLNS para investigação do carcinoma de canal anal.
- b. Determinar se a técnica proposta resulta em mapeamento, identificação e ressecção de LNS inguinais em pacientes com a doença.
- c. Verificar se o procedimento permite o diagnóstico de metástases inguinais que normalmente não seriam detectadas.

---

## MATERIAS E MÉTODOS

---

## **5. MATERIAS E MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento do Estudo**

Trata-se de um ensaio clínico não controlado, com unidade de estudo individual.

### **5.2 População Estudada**

A população estudada consistiu em 15 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de reto e com invasão do canal anal atendidos no ambulatório de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de janeiro de 2005 a abril de 2008.

Foram considerados elegíveis indivíduos de ambos os sexos com diagnóstico de adenocarcinoma de reto com invasão direta do canal anal comprovado por exame histopatológico, que concordaram em participar do estudo mediante a assinatura de termo de consentimento informado, previamente aprovado pela Comissão de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. Todos os pacientes tinham tumores que se estendiam além da linha pectínea e foram considerados candidatos a amputação abdominoperineal de reto. Pacientes com doenças malignas ou benignas anteriores que pudessem ter alterado a drenagem linfática inguinal foram excluídos do estudo. A avaliação médica pré-operatória incluiu história clínica completa, exame físico detalhado, medida sérica do ACE (antígeno carcinoembrionário), colonoscopia, radiografia de tórax e tomografia computadorizada de abdome e pélvis. Não houve nenhum caso de não concordância em participar do estudo por parte dos pacientes.

### **5.3 Amostra Estudada**

A amostra estudada consistiu efetivamente de 15 pacientes, pois não houve nenhuma desistência ou intercorrência que excluísse algum paciente após tornar-se elegível para o estudo. Todos os pacientes apresentavam linfonodos clinicamente insuspeitos.

### **5.4 Avaliação Clínica e Estadiamento Tumoral**

Todos os pacientes eram inicialmente avaliados por história clínica e exame físico completo. O exame proctológico era realizado em decúbito lateral esquerdo sendo determinado comprometimento do canal anal. Todos os nossos pacientes tinham extensão além da linha pectínea. No exame físico foi determinado tamanho do tumor, invasão de estruturas anatômicas adjacentes (vagina, próstata, fossa isquiorretal), fixação, envolvimento dos esfíncteres. Em seguida era realizada a palpação inguinal detalhada. O diagnóstico definitivo era realizado através de biópsia e confirmação anatomopatológica.

O estadiamento foi feito por tomografia computadorizada do abdome e pelve, RX de tórax, ACE, hemograma, provas de função hepática e hemograma. O estadiamento seguiu o sistema TNM.

### **5.5 Metodologia do PLNS**

O método de PLNS consiste de uma seqüência de várias etapas, desde o mapeamento pré-operatório até a ressecção do LNS e sua posterior análise



histopatológica. A seguir, serão descritas, separadamente, cada uma das técnicas envolvidas na realização do procedimento.

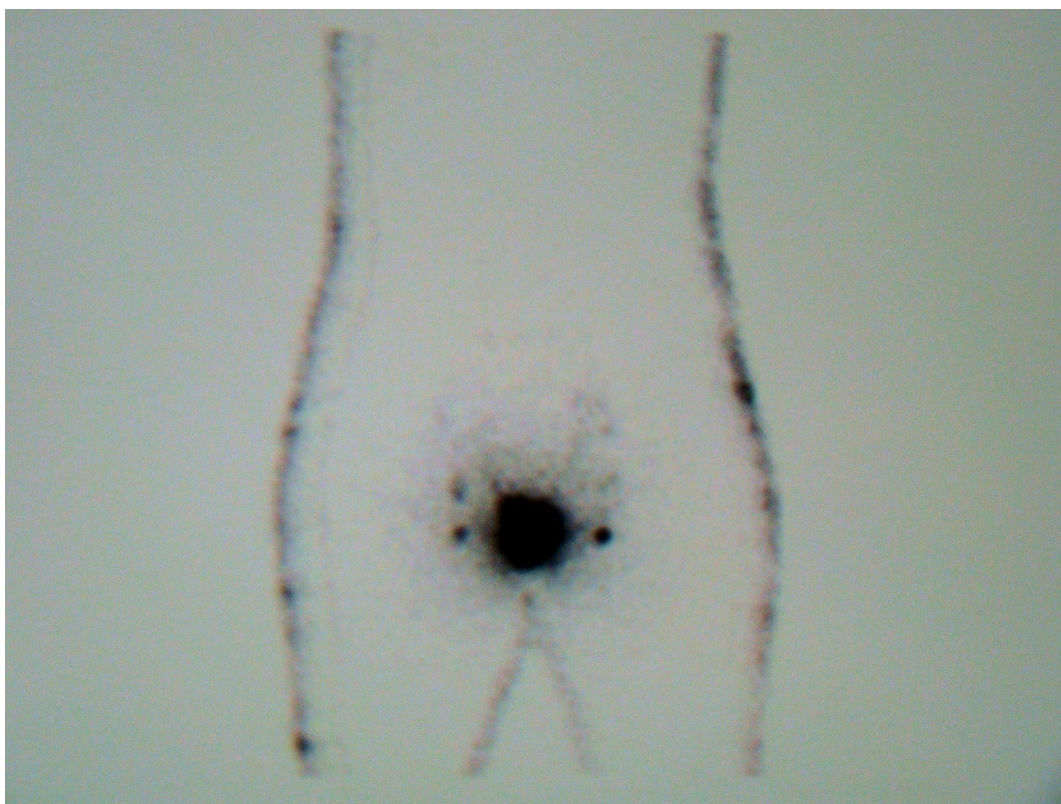
## 5.6 Mapeamento Pré-Operatório

A primeira etapa da PLNS era realizada no Serviço de Medicina Nuclear do HCPA. Aproximadamente 18 horas antes da cirurgia, um *milliCurie* (1mCi = 37 MBq) de uma solução de dextran 500 com tecnésio ( $Tc^{99m}$ ) era injetada em quatro alíquotas de 0,5 ml no parênquima ao redor do tumor primário. Estes dois ml de solução eram injetados por via perineal na periferia do tumor sob a orientação do toque retal, após anti-sepsia local, com o paciente em decúbito lateral esquerdo. Cuidados eram tomados para que não houvesse qualquer extravasamento do material radioativo e “contaminação” da pele perineal, o que poderia resultar em uma imagem linfocintilográfica alterada.

Em seguida, era realizada a linfocintilografia utilizando-se uma gama câmera com colimador de alta resolução com um detector retangular de 48 fotomultiplicadores, cristal com 9,0 mm de espessura e uma variação de energia de 55-400 KeV (*GE, Model Millenium, MPR System, Anger Camera*).

As imagens pélvicas eram obtidas 10 minutos, 1 hora e duas horas após a injeção. Imagens radiográficas eram registradas com o paciente estático, nas posições ântero-posterior e lateral direita e esquerda. Sempre era empregada a aquisição dinâmica das imagens em períodos de cinco minutos, sendo o contorno corporal na região pélvica sistematicamente demarcado para maior precisão na localização anatômica do LNS.

O LNS era identificado como a estrutura com maior concentração focal de material radioativo na região inguinal (figura 2). O ponto correspondente ao gânglio era então marcado na pele sobrejacente com tinta indelével para orientação da incisão cirúrgica posterior.



**Figura 2:** imagem anteroposterior de cintilografia

### **5.7 Localização Intra-operatória**

No dia seguinte, o paciente era levado ao Bloco Cirúrgico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para cirurgia de ressecção abdominoperineal de reto e ânus. O procedimento era realizado imediatamente antes do tempo cirúrgico principal. Primeiramente, era feita a injeção de 2 ml do corante azul patente V (corante vital) diluído em 10 ml de soro fisiológico (0,9%) na periferia do tumor, nos

mesmos sítios onde havia sido injetada a solução de dextran 500 e Tc<sup>99m</sup> (figura 3). Em seguida, o paciente assumia a posição de decúbito dorsal sendo realizada a anti-sepsia e colocação de campos esterilizados. O procedimento era realizado com o paciente já anestesiado para o tempo cirúrgico principal.



**Figura 3**

A área previamente marcada na região inguinal (figura 4) era então rastreada através do *gamma probe* (figura 5). Este é um dispositivo de controle manual simples, equipado com um detector de cristal com capacidade de interação com a radiação gama, o qual emite um sinal audível proporcional a radiação detectada. Além disso, o aparelho tem um contador de radiação que mostra numericamente a atividade registrada.



Figura 4



Figura 5

Após a identificação do “ponto quente” era realizada uma incisão de 3 a 5 cm na pele, sendo a dissecação dos tecidos e a localização do LNS guiada pelo *gamma probe*. A visualização de canais linfáticos corados de azul servia também de orientação para a identificação do gânglio (figura 6).

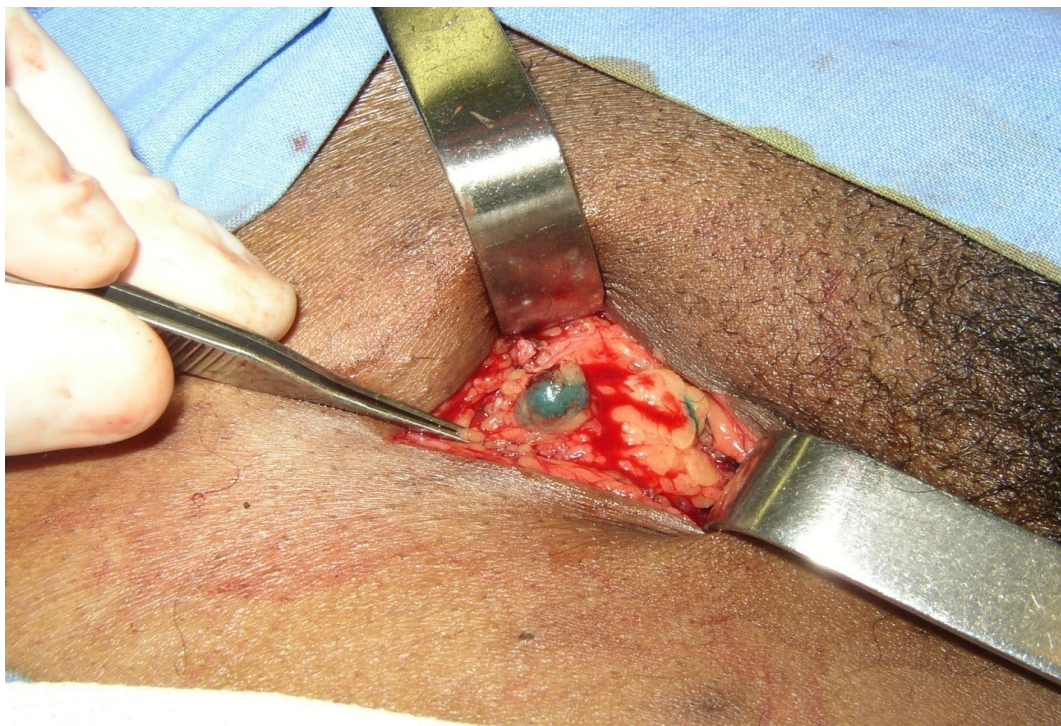


Figura 6

O LNS era considerado positivamente detectado quando estava corado de azul e/ou apresentava contagens de radiação pelo menos duas vezes maiores que as contagens verificadas na região adjacente (figura 8). Após a remoção do LNS a cadeia inguinal era reexaminada com o *gamma probe* com objetivo de verificar a possibilidade de LNS adicional (figura 7). Finalmente, a ferida operatória era fechada com pontos simples de mononylon 4.0. Os linfonodos ressecados eram identificados e enviados para a análise histopatológica com avaliação de linfonodo sentinela. O paciente era então submetido ao procedimento tradicional de ressecção abdominoperineal de reto.



Figura 7



Figura 8

## **5.8 Avaliação Histopatológica**

Cada LNS era fixado em formalina a 10% e embebido em parafina, sendo submetido a um protocolo de processamento no Serviço de Patologia do HCPA. Os LNSs eram seccionados perpendicularmente em seu eixo mais longo em intervalos de 3 mm de espessura ao longo de toda sua extensão. De cada secção eram retirados dois cortes de 3 µm para a confecção de uma lâmina a ser corada por HE e uma lâmina a ser submetida à IH com pancitoqueratina (antígenos A1 e A3 – Dako corp., Carpinteria, CA-USA). Quando a primeira análise por IH era negativa, duas lâminas adicionais eram realizadas.

O número médio de cortes examinados por LNS foi de 29. Todos os casos foram analisados por dois patologistas.

## **5.9 Aspectos Éticos**

Este estudo foi realizado após a aprovação da Comissão de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA sob o número 06-156, ano de 2006. Todos os pacientes concordaram formalmente em participar do estudo mediante a assinatura de termo de consentimento informado, tendo sido esclarecido o caráter experimental da pesquisa, bem como os riscos e potenciais benefícios do estudo.

---

**ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS**

---



## 6. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

### SENTINEL LYMPH NODE IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER INVADING THE ANAL CANAL

#### *Evaluation of the inguinal lymphatic basins*

Gustavo C. Tolfo, M.D.,\* Mário A. Rosito, M.D., Ph.D.,\* Bernardo L. Spiro, M.D,†  
Lúcia M. Kliemann, M.D.‡, Daniel C. Damin, M.D., Ph.D.,\*

*From the Departments of \* Surgery (Division of Coloproctology), †Nuclear Medicine,  
and ‡Pathology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio  
Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

**Address correspondence to:** Dr. Damin. Division of Coloproctology (sala 600),  
Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos 2350, 90.035-  
930 Porto Alegre, RS, Brazil.

Telephone: +55-21-51-96020442. Fax: +55-21-51-33598001

E-mail: damin@terra.com.br

*Word count for the text: 3.000*

*Word count for the abstract: 250*

**Running head:** Sentinel node in low rectal cancer

**Financial Disclosure:** None

## ABSTRACT

**PURPOSE:** To assess the feasibility of the sentinel lymph node procedure in patients with rectal cancer extending to the anal canal. **METHODS:** Between January 2005 and April 2008, 15 patients with adenocarcinoma of the rectum with direct invasion of the anal canal and no clinical evidence of inguinal involvement were prospectively enrolled in the study. The sentinel node procedure consisted of a combination of preoperative radiocolloid lymphoscintigraphy and intraoperative detection of the inguinal sentinel node with a gamma probe. Patent blue dye was also used to facilitate direct identification of the blue-stained lymph node. After removal, the sentinel node was studied by hematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry. **RESULTS:** Detection and removal of inguinal sentinel nodes was possible in all patients. Four patients (26.7%) had sentinel nodes identified as positive for metastatic adenocarcinoma. All positive cases also had metastases detected in perirectal lymph nodes; three of them developed hepatic or pulmonary metastases within 6 months after surgery. Of the 11 patients with negative sentinel nodes, only four (36.4%) also presented metastatic perirectal lymph nodes. Although none of the negative cases developed late inguinal metastases, three developed systemic or pelvic recurrence within 12 months after surgery. **CONCLUSIONS:** The standardized procedure was highly effective in sampling inguinal sentinel nodes in very low rectal cancers, allowing the detection of subclinical metastatic disease. Although this technique can be potentially useful for a subgroup of patients with isolated inguinal metastases, it cannot be routinely recommended for patients with rectal tumors invading the anal canal at this moment.

**Key words:** Sentinel lymph node; Inguinal nodes; Rectal cancer; Anal canal; Lymphatic Metastases; Adenocarcinoma.

## INTRODUCTION

Inguinal lymph node metastases from rectal adenocarcinoma are relatively rare (1). They usually occur as the result of a locally advanced primary or recurrent rectal tumor that causes proximal lymphatic obstruction and retrograde lymphatic drainage to the inguinal basins. In general, these metastases are associated with extensive systemic disease and poor prognosis (1-3).

A subset of patients with low rectal cancer, however, presents with isolated inguinal metastases and no evidence of systemic dissemination. In these cases, similar to what occurs in anal cancer, the inguinal involvement is associated with direct tumor invasion of the anal canal and the dentate line. It seems not to represent an advanced stage of a systemic disease, but rather a locoregional spread of the tumor (4; 5).

The ideal management of patients with very low rectal adenocarcinoma and clinically negative inguinal nodes is controversial. While some authors have proposed the use of prophylactic groin irradiation as part of the initial management of these patients, others advocate a watch-and-see policy, reserving treatment for patients who eventually develop groin metastasis during close follow-up (6; 7). Because there is no prospective study comparing these two distinct approaches, therapeutic decisions regarding treatment of the inguinal basins have been empirically made according to institutional routines rather than based on objective parameters.

In this context, sentinel lymph node (SLN) mapping can represent an objective method to evaluate the lymph nodal status of these patients. In a previous study undertaken at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, we prospectively assessed the feasibility of the SLN procedure in patients

with epidermoid carcinoma of the anal canal. The proposed technique proved to be safe and highly effective in sampling inguinal sentinel nodes in that type of cancer, allowing the detection of occult micrometastatic deposits in clinically normal nodes (8).

In the present study, we report the first experience with the SLN procedure in a series of patients with rectal adenocarcinoma invading the anal canal. Our main purposes were to evaluate the feasibility of this method in this type of tumor and to investigate its efficacy in detecting subclinical inguinal metastases. The potential role of the procedure in guiding individual therapeutic decisions is discussed.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Patients**

Patients were enrolled prospectively in the study between January 2005 and April 2008, after signing an informed consent form. The inclusion criteria consisted of patients with histologically confirmed primary adenocarcinoma of the rectum with direct invasion of the anal canal. All patients had tumors extending below the dentate line and were considered candidates for abdominoperineal resection (APR). Patients with prior malignant or benign diseases, which could interfere with the lymphatic drainage to the groins, were excluded. Pretreatment assessment included a complete medical history and physical examination, carcinoembryonic antigen measurement, colonoscopy, chest radiograph, and computed tomography of abdomen and pelvis.

The study was performed after it was approved by the Ethics and Scientific Committee of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil.

### **Mapping of the Lymphatic Drainage Basin**

Fourteen to 18 hours before abdominoperineal resection, 37 MBq (1mCi) of technetium 99m (99mTc) dextran 500 was injected in four aliquots of 0.5 ml each in the parenchyma around the primary tumor. Thereafter, lymphoscintigraphy was performed with a gamma camera with a high-resolution collimator and a rectangular detector with 48 photomultipliers, 9-mm crystal thickness, and energy variation of 55 to 400 KeV (Millennium™ MPR System, Anger camera, GE, Milwaukee, WI). Pelvic imaging was obtained ten minutes, 30 minutes, and one hour after the injection. The SLNs were identified by anteroposterior and lateral static radiographic images as the spot with focal accumulation of radioactivity and marked on the overlying skin.

### **Operative Procedure**

On the following day, the SLN biopsy was conducted immediately before performing APR. Under general anesthesia, 2 ml of patent blue V dye was injected at the same sites at the periphery of the tumor. Approximately five minutes after injection of the dye, the previously marked area was scanned with a hand-held gamma probe, and an incision measuring 3 to 5 cm was made over the hot spot. The gamma probe covered with a sterile plastic sheath was then placed in the surgical wound to guide removal of the sentinel node. The dissection was also oriented by identification of afferent lymphatic channels stained by the blue coloration and traced

to the sentinel node. The SLN was considered positively identified when it was blue stained, it showed *in vivo* counts of at least twice the background of normal lymph nodes, or both. After removal of the SLN, the groin was reexamined for radioactivity and detection of additional sentinel nodes.

### **Histopathology Examination**

The SLNs were studied by hematoxylin and eosin–stained levels. If metastases were not detected, immunohistochemistry studies for pancytokeratins (antigen A1 and A3) were applied to tissue slides. In case immunohistochemistry failed to show the presence of metastatic foci on the first slides, two additional series of slides were again sent for confirmatory immunohistochemistry tests.

### **RESULTS**

Fifteen patients were included in the study. There were 6 males and 9 females (mean age 65.5 years, range 44 to 84). None of them showed evidence of distant metastases at the time of diagnosis. After APR and histological examination of the surgical specimen, the patient's TNM stage was determined. The distribution was as follows: 6 patients classified as stage II (40%), 8 as stage III (53.3%), and 1 as stage IV (6.6%).

All patients had inguinal nodes clearly seen on lymphoscintigraphy approximately ten minutes after the radiocolloid injection (Fig. 1). The subsequent images obtained within 30 and 60 minutes were similar to the first image, providing no additional information. In two cases, only one node was seen (unilateral

drainage), whereas two nodes were seen in 11 cases, and three nodes were seen in two cases. Probe radiolocalization was possible in all patients in the operating room. The success rate for detection and removal of the previously marked SLN was 100 percent. All the resected lymph nodes were stained blue and had radioactive counts at least three times higher than the lymphatic basin.

Four patients (26.7%) had inguinal SLNs identified as positive for metastatic adenocarcinoma on hematoxylin-eosin staining. Immunohistochemistry performed in the remaining 11 negative cases failed to detect additional micrometastases. All positive cases also had metastases detected in perirectal or inferior mesenteric lymph nodes. Three of these patients developed multiple hepatic or pulmonary metastases within 6 months of the surgery. In contrast, a 44 year-old female who had bilateral positive SLNs was subsequently submitted to bilateral inguinal lymphadenectomy. The surgery resulted in excision of two additional positive nodes from the right groin and one additional positive node from the left groin. She also received complementary chemotherapy, remaining free of disease after two years of follow-up.

Of the 11 patients with negative SLNs, only four (36.4%) presented metastatic perirectal lymph nodes. One patient died in the hospital, three weeks after APR, in consequence of respiratory complications. Ten patients were followed-up for a mean period of 24.2 months (range 8 to 52 months). None of them developed methachronous inguinal metastases. However, three patients developed systemic or pelvic recurrence within 12 months after surgery.

A total of 30 SLNs were removed. Nine SLNs (30%) were positive for metastasis. There was no correlation between tumor size and presence of metastasis in SLNs. Complications from the sentinel node dissection were minimal.

Only one patient developed an inguinal lymphocele that were resolved with conservative measures. There was no breakdown of surgical wound or edema in the corresponding limb.

## **DISCUSSION**

Inguinal lymph node metastases from rectal adenocarcinoma are rare, being generally associated with advanced systemic disease (1; 2). Most data regarding their biological behavior come from retrospective studies analyzing a limited number of patients (1-5). To date, the largest published series included 40 patients with inguinal metastasis identified out of the 3215 rectal carcinoma patients treated at MD Anderson Cancer Center from 1949 to 1987 (2).

In contrast to most previously reported series, our study analyzed prospectively a group of rectal cancer patients with the potential risk of developing inguinal metastases, before any clinical sign of groin involvement could be detected. It has been postulated that inguinal metastases from rectal carcinoma occur through two distinct pathogenic mechanisms: (1) lymphatic obstruction by an advanced rectal tumor causing retrograde dissemination to inguinal nodes through the external iliac and femoral lymphatic vessels; and (2) tumor invasion of the anal canal below the dentate line with direct lymphatic spread to the inguinal basins (1-5).

Although the latter pattern of dissemination is less common, it has been associated with a more favorable prognosis. According to Bardia et al. (5), it seems biologically plausible that isolated solitary groin metastasis may be appropriately considered as local node involvement, rather than distant metastatic spread. In the series from MD Anderson Cancer Center, patients were divided into three groups:



group 1(10 patients) presented with unresectable primary disease and synchronous inguinal metastasis, group 2 (22 patients submitted to APR) with both inguinal lymph node metastasis and extranodal metastasis, and group 3 (8 patients submitted to APR) with isolated inguinal metastasis. Out of the eight patients in group 3, six survived more than two years and one patient was still alive 15 years after diagnosis, a notably better clinical evolution as compared with the other two study groups <sup>(2)</sup>. Similarly, Avill reported one patient who was alive and free of disease 12 years after APR and bilateral inguinal dissection (9).

In our study, all patients had tumors located in the distal rectum with extension to the anal canal, but none of them had evidence of inguinal involvement at diagnosis. In this specific clinical situation, there are two different proposed treatments that have not been compared in prospective trials. The first one is systematic groin irradiation. In a study by the University of Florida (10), all patients who had pelvic tumors and a perceived high incidence of groin failure received radiotherapy that included coverage of the bilateral inguinal regions. Thirty-two patients with low rectal adenocarcinoma treated with adjuvant radiotherapy were analyzed; none of them experienced groin failure after elective irradiation. The authors concluded that elective irradiation of the groin is indicated and can be delivered with acceptable morbidity.

In opposition to this management, other authors advocate exclusion of the inguinal basins from the initial radiotherapy fields, reserving treatment for those patients who eventually develop groin metastasis during follow-up. In a well-designed study, Taylor et al (7) used this approach in 184 patients with rectal cancer involving the anal canal (<4 cm from the anal verge on rigid proctoscopy) and clinically negative inguinal nodes. After a median follow-up of 50 months, only six patients

developed inguinal nodal recurrence (5-year actuarial rate 4%); 4 of the 6 cases were isolated. Two patients underwent successful salvage. Only 1 died of uncontrolled groin disease. According to the authors, inguinal nodal failure in these patients is not high enough to justify routine elective groin irradiation.

These clinical controversies point out the need for a more selective approach for very low rectal adenocarcinomas. Ideally, we should be able to distinguish patients that really would have a benefit from inguinal irradiation or from inguinal dissection from those that would be unnecessarily exposed to the risks of these treatments. In that sense, we decided to investigate whether the SLN procedure could represent a useful means to assess the inguinal lymph nodal status of these patients. As recently demonstrated by Mistrangelo and Morino (11), the method has been increasingly used to stage patients with anal cancer. After analyzing the results from the studies investigating SLN in that malignancy (8; 12-18), they recommend that SLN biopsy should be considered the procedure of choice for staging the inguinal basins in patients with anal cancer. In addition, they suggested that patients with negative SLN should be spared prophylactic inguinal radiotherapy.

In the present study, we used the same SLN procedure we had previously investigated in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal (8; 16). The proposed technique, which consisted of a combination of blue dye and radiocolloid, was highly effective and precise in mapping inguinal SLNs in patients with low rectal adenocarcinoma. Moreover, it allowed the detection of metastatic deposits in nodes otherwise considered clinically negative, corresponding to 26.7% percent of our cases. In contrast to what we had observed in anal cancer, all metastases were detected by the initial hematoxylin and eosin staining, rather than by the complementary immunohistochemical analysis.

The presence of metastases in SLNs was clearly associated with signs of poor prognosis. All patients with positive SLNs also presented synchronous metastatic perirectal or inferior mesenteric lymph nodes. These findings are in line with the study conducted by Tocchi et al, (3) from the University of Rome. They retrospectively analyzed 21 patients with rectal adenocarcinoma metastasizing to the inguinal nodes diagnosed between 1965 and 1990. None of their patients was found to have negative mesorectal lymph nodes, having a mean survival of 14.8 months. The best results were seen in those patients in whom the inguinal metastases were detected 12 months or more after the diagnosis of rectal cancer.

We observed that three out of the four positive cases developed hepatic or pulmonary metastases within 6 months of the surgery. In this context, a SLN metastasis appears as a potential marker for systemic dissemination of the disease. However, the follow-up of our patients suggests that, in most cases, the presence a positive SLN does not influence the disease outcome, which is mainly determined by the emergence of metastases in distant organs. On the other hand, we had a patient on whom detection of positive SLNs was considered an indication for a subsequent bilateral inguinal lymphadenectomy, resulting in resection of additional metastatic inguinal nodes. She had a notably favorable clinical evolution, remaining free of disease after two years of follow-up. In this particular case, it is valid to assume that the SLN procedure potentially contributed to the favorable outcome observed, as no other distant metastasis was detected.

The present study is a relatively small report showing the results obtained from a limited number of cases, which precludes accurate statistical comparisons between patients with positive SLNs and patients with negative SLNs. Despite this limitation, the latter group of patients seems to have a more favorable prognosis, as only 30%

developed systemic or pelvic recurrence. These findings reinforce the concept that inguinal involvement is usually associated with advanced systemic disease.

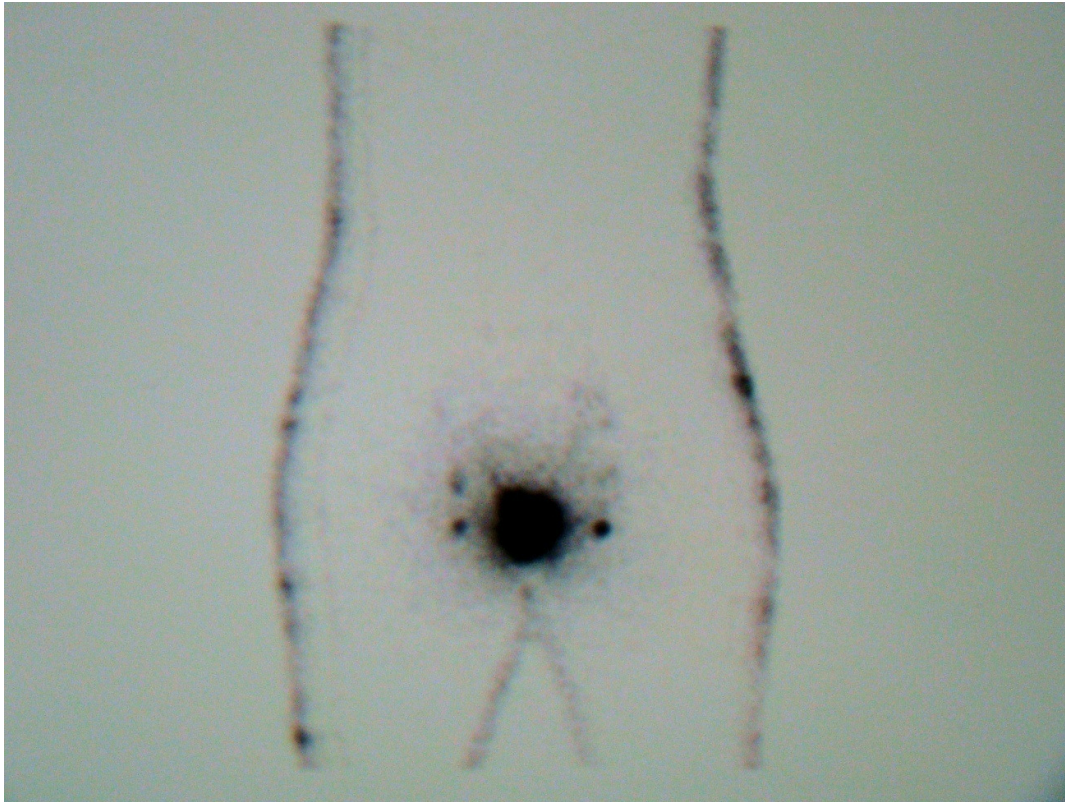
In summary, we report the results of the first series of patients with very low rectal adenocarcinomas on whom the SLN procedure was performed. The standardized technique proved to be highly successful in sampling inguinal sentinel nodes with low morbidity, allowing the detection of subclinical metastatic disease. Our findings provide further insight into the biological behavior of these tumors and confirm that patients with inguinal metastases from a rectal adenocarcinoma generally have a grave prognosis. Although the SLN procedure can be potentially useful for a subgroup of patients with isolated inguinal metastases, it cannot be recommended as part of the routine management of patients with rectal tumors invading the anal canal at this moment.

## REFERENCES

1. Mesko TW, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ, *et al.* Inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum. *Am J Surg* 1994;168:285–7.
2. Graham RA, Hohn DC. Management of inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1990;33:212–6.
3. Tocchi A, Lepre L, Costa G *et al.* Rectal cancer and inguinal metastases: Prognostic role and therapeutic indications. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1464–6.
4. Luna-Perez P, Corral P, Labastida S, Rodríguez-Coria D, Delgado S. Inguinal lymph node metastasis from rectal adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1999; 70:177–80.
5. Bardia A, Greeno E, Miller R, *et. al.* Is a solitary inguinal lymph node metastasis from adenocarcinoma of the rectum really a metastasis? *Colorectal Dis* 2009, Accepted Article; doi: 10.1111/j.1463- 1318.2009.01821.x.
6. Henderson RH, Parsons JT, Morgan L, *et al.* Elective ilioinguinal lymph node irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:811–19.
7. Taylor N, Crane, C, Skibber J, *et al.* Elective groin irradiation is not indicated for patients with adenocarcinoma of the rectum extending to the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 741-7.
8. Damin DC, Rosito MA, Gus P, *et al.* Sentinel lymph node procedure in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal: early experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1032-7.
9. Avill R. Carcinoma of the rectum and anal canal with inguinal lymph node metastases: Long term survival. *Br J Clin Pract* 1984;28:324–5.

10. Lee WR, McCollough WM, Mendenhall MM, Marcus Jr RB, Parsons JT, Million RR. Elective inguinal lymph node irradiation for Pelvic Carcinomas. The University of Florida experience. *Cancer* 1993; 72:2058-65.
11. Mistrangelo M, Morino M. Sentinel lymph node biopsy in anal cancer: a review. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009; 33:446-50.
12. Peley G, Farkas E, Sinkovics I, et al. Inguinal sentinel node biopsy for staging anal cancer. *Scand J Surg* 2002;91:336–8.
13. Perera D, Pathman-Nathan N, Rabbitt P, Hewett P, Rieger N. Sentinel node biopsy for squamous-cell carcinoma of the anus and anal margin. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1027–9.
14. Bobin JY, Gerard JP, Chapet O, Romestaing P, Isaac S. Lymphatic mapping and inguinal sentinel lymph node in anal cancers to avoid prophylactic inguinal irradiation. *Cancer Radiother* 2003;(Suppl 1): 85s–90s.
15. Ulmer C, Bembenek A, Gretschel S, et al. Refined staging by sentinel lymph node biopsy to individualize therapy in anal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11: 259s–62s.
16. Damin DC, Rosito MA, Schwartsmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:247—52.
17. Gretschel S, Warnick P, Bembenek A, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:890—4.
18. Mistrangelo M, Bellò M, Mobiglia A, et al. Feasibility of the sentinel node biopsy in anal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:3-8.

## Legends to figures



**Figure 1:** Anteroposterior lymphoscintigraphic image showing the injection site (large blot) and bilateral inguinal SLNs (smaller blots).



**Figure 2: Identification of a blue-stained inguinal SL**



---

**ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS**

---

## 7. ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

### LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM CÂNCER DE RETO INVADINDO O CANAL ANAL

#### Avaliação da cadeia linfática inguinal

Gustavo C. Tolfo, M.D.,\* Mário A. Rosito, M.D., Ph.D.,\* Bernardo L. Spiro, M.D.,†  
Lúcia M. Kliemann, M.D.‡, Daniel C. Damin, M.D., Ph.D.,\*

Departamento de \* cirurgia (setor de Coloproctologia), † Medicina Nuclear, e ‡ Patologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Endereço para correspondência: Dr. Damin, setor de Coloproctologia (sala 600), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos 2350, Caixa Postal 90.035-930 Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone: +55-21-51 96020442. Fax: +55-21-51-33598001

E-mail: [damin@terra.com.br](mailto:damin@terra.com.br)

Contagem de palavras no artigo: 3.000

Contagem de palavras para o resumo: 250

**Título:** linfonodo sentinela em câncer de reto baixo

**Financiamento:** Não

## RESUMO

**OBJETIVO:** Determinar a praticabilidade da pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes com câncer de reto comprometendo o canal anal. **MÉTODOS:** Entre Janeiro de 2005 a Abril de 2008, 15 pacientes com adenocarcinoma de reto com invasão direta do canal anal e sem evidência clínica de envolvimento inguinal foram prospectivamente incluídos no estudo. A pesquisa de linfonodo sentinela consistiu da combinação pré-operatória de linfocintilografia radiocolóide e a detecção intraoperatória do linfonodos sentinela inguinal com um gama probe. Azul patente também foi utilizado para facilitar a identificação direta do linfonodo marcado de azul. Depois da remoção, o linfonodo sentinela foi estudado pela técnica de hemtatoxilina-eosina e imunohistoquímica. **RESULTADOS:** A detecção e remoção dos linfonodos sentinelas foi possível em todos os pacientes. Quatro pacientes (26,7%) tiveram linfonodo sentinela identificado como positivo para metástase de adenocarcinoma. Todos os casos positivos também tiveram metástases detectadas nos linfonodos perirretais; três destes pacientes desenvolveram metástase hepática ou pulmonar dentro de seis meses depois da cirurgia. Dos 11 pacientes com linfonodos sentinela negativos somente 4 (36,4%) também apresentaram metástase em linfonodos perirretais. Embora nenhum dos casos negativos tenha desenvolvido metástases inguinais tardias, três desenvolveram doença sistêmica ou recidiva pélvica dentro de 12 meses após a cirurgia. **CONCLUSÕES:** O procedimento padronizado foi altamente efetivo em captar o linfonodo sentinela inguinal em cânceres de reto muito baixo, permitindo a detecção de doença metastática subclínica. Embora essa técnica possa ser potencialmente útil para um subgrupo de pacientes com metástases inguinais isoladas, ele não pode ser recomendado rotineiramente para pacientes com tumores de reto invadindo o canal anal até esse momento.

**PALAVRAS CHAVE:** Linfonodo sentinela; Linfonodos inguinais; Câncer de reto; Canal anal; Metástases linfáticas; Adenocarcinoma.

## INTRODUÇÃO

Metástases de linfonodos inguinais a partir de adenocarcinoma de reto são relativamente raras <sup>(1)</sup>. Eles usualmente ocorrem como resultado de um tumor primário localmente avançado ou uma recidiva local que causa obstrução linfática proximal e drenagem linfática retrógrada para as cadeias inguinais. Em geral essas metástases são associadas com doença sistêmica extensa e mau prognóstico (1-3).

Um subgrupo de pacientes com câncer de reto muito baixo, entretanto, apresenta-se com metástases inguinais isoladas e sem evidência de disseminação sistêmica. Nesses casos, semelhante ao que ocorre com o câncer anal, o envolvimento inguinal é associado com invasão direta do tumor no canal anal e linha denteada. Nessa situação parece não representar um estágio avançado de uma doença sistêmica, e sim uma disseminação locorregional do tumor (4; 5).

O manejo ideal desses pacientes com adenocarcinoma de reto muito baixo e linfonodos inguinais clinicamente negativos é controverso. Enquanto alguns autores tem proposto o uso de radioterapia profilática da região inguinal como parte da terapia inicial destes pacientes, outros defendem uma conduta de aguardar e observar, reservando tratamento para pacientes que eventualmente desenvolverem metástases inguinais durante o seguimento (6; 7). Por não haver estudos prospectivos comparando essas duas diferentes abordagens, a decisão terapêutica a respeito do tratamento da cadeia linfática tem sido feito empiricamente de acordo com a rotina institucional ao invés de baseado em parâmetros objetivos.

Nesse contexto, pesquisa do linfonodo sentinela (LNS) pode representar um método objetivo de avaliar o status dos linfonodos desses pacientes. Em um estudo

prévio realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, nós pesquisamos prospectivamente a praticabilidade do procedimento de pesquisa do LNS em pacientes com carcinoma epidermóide do canal anal. A técnica proposta provou ser segura e altamente efetiva em identificar e remover o linfonodo sentinela inguinal nesse tipo de câncer, permitindo a detecção de depósitos micrometastáticos ocultos em linfonodos clinicamente normais (8).

No presente estudo, não relatamos a primeira experiência com procedimento do LNS numa série de pacientes com adenocarcinoma de reto com invasão do canal anal. Nossa principal proposta foi avaliar a aplicabilidade deste método nesse tipo de tumor e investigar a eficácia em detectar metástases inguinais subclínicas. A importância potencial do procedimento em guiar a decisão terapêutica individual é discutida.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Pacientes**

Os pacientes foram incluídos prospectivamente no estudo entre Janeiro de 2005 a Abril de 2008, depois de assinarem um termo de consentimento informado. O critério de inclusão consistiu de pacientes com adenocarcinoma primário de reto e invasão direta do canal anal confirmado histologicamente. Todos os pacientes tinham tumores estendendo-se além da linha denteada e foram considerados candidatos a ressecção abdominoperineal (RAP). Pacientes com doença prévia, maligna ou benigna, que pudesse interferir com a drenagem linfática da cadeia inguinal foram excluídos. A avaliação do paciente antes do tratamento incluiu uma história médica e exame físico completo, mensuração do antígeno

carcinoembrionário, colonoscopia, RX de tórax e uma tomografia computadorizada de abdome e pelve.

O estudo foi realizado depois de ter sido aprovado pelo Comitê de Ética e Ciência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

### **Mapeamento da Cadeia Linfática**

Quatorze a 18 horas antes da ressecção abdominoperineal, 37 MBq (1mCi) de tecnésio 99m (99mTc) e dextran 500 foram injetados em 4 partes de 0,5 ml cada ao redor do parênquima do tumor primário. Após, a linfocintilografia foi realizada com uma câmera gama com um colimador de alta resolução e um detector retangular com 48 fotomultiplicadores, espessura do cristal 9 mm, e uma variação da energia de 55 a 400 KeV (Millennium™ MPR System, Anger Camera, GE, Milwaukee,WI). A imagem pélvica foi obtida 10 minutos, 30 minutos e 1 hora depois da injeção. O LNS foi identificado por imagens radiográficas estáticas anteroposteriores e laterais através da acumulação focal de radioatividade e marcação do contorno da pele.

### **Procedimento cirúrgico**

No dia seguinte, a biópsia do LNS foi realizada imediatamente antes da RAP. Sob anestesia geral, 2 ml de azul patente foi injetado nos mesmos locais da periferia do tumor. Aproximadamente 5 minutos após a injeção do azul patente, as áreas previamente marcadas foram escaneadas com gamma probe portátil, e uma incisão de 3 a 5 cm foi feita sobre o ponto quente. O gamma probe retirada do linfonodo

sentinela. A disseção também foi orientada pela identificação do ducto linfático aferente marcado por coloração azul direcionado para o linfonodo sentinela. O LNS foi considerado positivamente identificado quando ele estava impregnado de azul, mostrava contagem *in vivo* pelo menos duas vezes ao do tecido subjacente ou linfonodos normais ou ambos. Depois da remoção do linfonodo sentinela a região inguinal foi reexaminada em relação a radioatividade e detecção de linfonodos sentinelas adicionais.

### **Exame histopatológico**

O linfonodo sentinela foi analisado por cortes marcados por hematoxilina-eosina. Se metástases não fossem detectadas, estudo imunohistoquímico com pancitoqueratinas (antígeno A1 e A3) foram aplicadas aos cortes teciduais. Caso a imunohistoquímica falhasse para mostrar a presença de foco metastático no primeiro corte, duas séries adicionais de eram obtidas para testes imunohistoquímicos adicionais.

### **RESULTADOS**

Quinze pacientes foram incluídos no estudo. Havia 6 homens e 9 mulheres (média de idade 65,5 anos, de 44 a 84). Nenhum deles mostrava evidência de metástase a distância no momento do diagnóstico. Depois da RAP e exame histopatológico da peça cirúrgica, o estágio TNM de todos os pacientes foi determinado. A distribuição foi a seguinte: 6 pacientes estágio II (40%), 8 estágio III (53,3%) e um estágio IV (6,6%).

Todos os pacientes tinham linfonodos inguinais claramente identificados na linfocintilografia aproximadamente 10 minutos depois da injeção do radiocolóide (Fig. 1). As imagens subseqüentes obtidas 30 e 60 minutos foram semelhantes à primeira imagem, não adicionando informação. Em dois casos, somente um linfonodo foi visto (drenagem unilateral), enquanto dois linfonodos foram vistos em 11 casos e três linfonodos foram identificados em dois casos. A radiolocalização com o gamma probe foi possível em todos os pacientes na sala cirúrgica. A taxa de sucesso para detecção e remoção do LNS previamente marcado foi de 100%. Todos os linfonodos ressecados foram marcados por azul patente e tiveram contagem radioativa pelo menos três vezes maior que a cadeia linfática.

Quatro pacientes (26,7%) tiveram LNS inguinal identificados como positivos para adenocarcinoma metastático no exame de hematoxilina-eosina. A imunohistoquímica realizada nos demais 11 pacientes falharam em detectar micrometástases adicionais. Todos os casos positivos também tinham também metástases detectadas nos linfonodos perirretais ou mesentéricos inferiores. Três desses pacientes desenvolveram múltiplas metástases hepáticas ou pulmonares dentro de seis meses da cirurgia. Em contraste, uma paciente feminina de 44 anos que teve LNS inguinal bilateral positivo para adenocarcinoma foi, na sequência, submetida à linfadenectomia inguinal bilateral. A cirurgia resultou na excisão de dois linfonodos positivos adicionais da cadeia inguinal direita e um linfonodos positivo adicional da cadeia inguinal esquerda. Ela também recebeu quimioterapia complementar, permanecendo livre de doença depois de dois anos de seguimento.

Dos 11 pacientes com LSN negativos, somente 4 (36,4%) apresentaram linfonodos perirretais positivos. Um paciente morreu no hospital três semanas depois da RAP em consequência de complicações respiratórias. Dez pacientes foram



acompanhados por um período médio de 24,2 meses (desde 8 a 52 meses). Nenhum desses pacientes desenvolveu metástase inguinal metacrônica. Entretanto, três desses pacientes desenvolveram recidiva pélvica ou sistêmica dentro de 12 meses depois da cirurgia.

Um total de 30 LNSs foram removidos. Nove LSN (30%) foram positivos para metástases. Não houve relação entre o tamanho do tumor e a presença metástases no LNS. Complicações decorrentes da dissecação do LNS foram mínimas. Somente um paciente desenvolveu uma linfocele inguinal que foi resolvida com medidas conservadoras. Não houve infecção da ferida operatória ou edema no membro correspondente em nenhum dos pacientes.

## **DISCUSSÃO**

Metástases de linfonodos inguinais a partir de adenocarcinoma de reto são raras, sendo geralmente associada com doença sistêmica avançada (1; 2). A maioria dos dados a respeito do seu comportamento biológico vem de estudos retrospectivos que analisaram um número limitado de pacientes. (1; 5) Até agora, a maior série publicada incluiu 40 pacientes com metástases inguinais identificadas em mais de 3215 pacientes com carcinoma de reto tratados no MD Anderson Cancer Center desde 1949 até 1987 (2).

Em contraste à maioria das séries relatadas anteriormente, nosso estudo analisou prospectivamente um grupo de pacientes com câncer de reto e risco potencial de desenvolvimento de metástases inguinais antes que qualquer sinal clínico pudesse ser detectado. Tem sido postulado que metástases inguinais de adenocarcinoma de reto ocorrem através de dois mecanismos distintos: (1)

obstrução linfática provocada por um tumor de reto avançado levando a disseminação retrograda para linfonodos inguinais através de vasos linfáticos femorais e ilíacos externos; e (2) invasão do canal anal pelo tumor abaixo da linha denteada com disseminação linfática direta para as cadeias inguinais (1-5).

Embora o último padrão de disseminação seja menos comum, ele foi associado com um prognóstico mais favorável. De acordo com Bardia et. al.(5), parece biologicamente plausível que metástases inguinais isoladas possam ser consideradas apropriadamente como envolvimento nodal local, ao invés de disseminação metastática à distância. Na série do Centro de Câncer do MD Anderson, os pacientes foram divididos em 3 grupos: grupo 1 (10 pacientes) apresentou-se com doença primária irresecável e metástases inguinais sincrônicas, grupo 2 (22 pacientes submetidos a RAP) com metástases inguinais e metástases extranodais, e grupo 3 (8 pacientes submetidos a RAP) com metástase inguinal isolada. Desses oito pacientes no grupo 3, seis sobreviveram mais de 2 anos e um permanecia ainda vivo 15 anos depois do diagnóstico, uma evolução clínica notadamente melhor quando comparado com os outros dois grupos (2). De maneira semelhante, Avill relatou um paciente que permaneceu vivo e livre de doença por 12 anos após a RAP e dissecação inguinal bilateral (9).

No nosso estudo, todos os pacientes tinham tumores localizados no reto distal com extensão para o canal anal, mas nenhum deles tinha evidência de envolvimento inguinal no diagnóstico. Nessa situação clínica específica, há duas diferentes propostas de tratamento que não foram comparadas em estudos prospectivos. A primeira é a irradiação sistemática da região inguinal. Num estudo na Universidade da Flórida (10), todos os pacientes que tinham tumores pélvicos uma possibilidade esperada de metástases inguinais receberam radioterapia que cobria as regiões

inguinais bilateralmente. Trinta e dois pacientes com adenocarcinoma de reto baixo tratados com radioterapia adjuvante foram analisados; nenhum deles apresentou metástase inguinal depois da radiação eletiva. Os autores concluíram que a radioterapia eletiva da região inguinal é indicada e pode ser empregada com morbidade aceitável.

A oposição a essa conduta, outros autores advogam a exclusão das cadeias inguinais do campo radioterápico inicial, reservando tratamento para àqueles pacientes que eventualmente desenvolvam metástases durante o seguimento. Num estudo bem desenhado, Taylor et. al (7) utilizou essa abordagem em 184 pacientes com câncer de reto envolvendo o canal anal (<4 cm a partir da margem anal na proctoscopia rígido) e com linfonodos inguinais clinicamente negativos. Depois de uma média de seguimento de 50 meses, somente 6 pacientes desenvolveram recorrência inguinal ( taxa atuarial de 4% em 5 anos); 4 desses 6 casos foram isolados. Dois pacientes foram submetidos à terapia de resgate com sucesso. Somente 1 morreu por doença inguinal incontrolável. De acordo com esses autores, a falha nos linfonodos inguinais desses pacientes não é alta o suficiente para justificar a radioterapia inguinal eletiva de rotina.

Esse ponto de controvérsia clínica aponta para a necessidade de uma abordagem mais seletiva para adenocarcinomas de reto muito baixo. Idealmente, nós devemos estar preparados para distinguir pacientes que realmente poderiam ter um benefício da radioterapia inguinal ou ressecção inguinal daqueles que seriam desnecessariamente expostos aos riscos destes tratamentos. Nesse sentido, nós decidimos investigar se o procedimento do LNS poderia representar um meio útil de abordar o estado dos linfonodos inguinais desses pacientes. Como recentemente demonstrado por Mistrangelo e Morino (11), o método tem sido usado de maneira

crescente para estadiar pacientes com câncer anal. Depois de analisar os resultados de estudos que investigam o LNS nessa malignidade (8; 12-18), eles recomendam que a biópsia do LNS deva ser considerada o procedimento de escolha para estadiamento das cadeias inguinais em pacientes com câncer anal. Além disso, eles sugerem que pacientes com LNS negativos não devem receber radioterapia inguinal profilática.

No presente estudo, nós usamos o mesmo procedimento para LNS que nós havíamos usado previamente para investigar pacientes com carcinoma epidermóide do canal anal (8; 16). A técnica proposta, a qual consistiu de uma combinação de azul patente e radiocolóide, foi altamente efetiva e precisa em mapear o LNS inguinal em pacientes com adenocarcinoma de reto baixo. Além disso, ele permitiu a detecção de depósitos metastáticos em linfonodos considerados clinicamente negativos, correspondendo a 26,7% dos nossos casos. Em contraste ao que havíamos observado no câncer anal, todas as metástases foram identificadas inicialmente pela técnica de hematoxilina-eosina sem acréscimo pela imunohistoquímica.

A presença de metástases nos LNS inguinais foi claramente associada com sinais de pior prognóstico. Todos os pacientes com LNS inguinais positivos também se apresentavam com comprometimento sincrônico dos linfonodos mesentéricos inferiores ou perirretais. Esses achados estão de acordo com o estudo conduzido por Tocchi et. al (3), da Universidade de Roma.

Eles analisaram retrospectivamente 21 pacientes com adenocarcinoma de reto e metástases para linfonodos inguinais diagnosticados entre 1965 e 1990. Nenhum desses pacientes tinha linfonodos perirretais negativos e tiveram uma

sobrevida média de 14,8 meses. Os melhores resultados foram vistos naqueles pacientes com metástases inguinais que foram detectadas 12 meses ou mais depois do diagnóstico de câncer de reto.

Nós observamos que três dos quatro casos positivos desenvolveram metástases hepáticas ou pulmonares dentro de 6 meses após a cirurgia. Nesse contexto, uma metástase de LNS aparece como um potencial marcador para disseminação sistêmica da doença. Entretanto o seguimento dos nossos pacientes sugere que, na maioria dos casos, a presença do LNS não influencia o curso da doença, o qual é principalmente determinado pelo surgimento de metástases em órgãos distantes. Por outro lado, nós tivemos uma paciente na qual a detecção do LNS foi considerada uma indicação para linfadenectomia inguinal bilateral subsequente, resultando na ressecção adicional de linfonodos inguinais metastáticos. Ela teve uma evolução clínica notadamente favorável, permanecendo livre da doença depois de 2 anos de seguimento. Nesse caso em particular, é válido assumir que o procedimento do LNS potencialmente contribuiu para o curso favorável observado, assim como metástases a distância não foram detectadas.

O atual estudo é relativamente um pequeno relato mostrando os resultados obtidos de um número limitado de casos, o qual carece de comparação estatística acurada entre pacientes com LNS positivo e pacientes com LNS negativo. Apesar desta limitação, o último grupo de pacientes parece ter um prognóstico mais favorável, pois somente 30% desenvolveram recorrência pélvica ou sistêmica. Esses achados reforçam o conceito de que o envolvimento inguinal é usualmente associado com doença sistêmica avançada.

Em resumo, nós relatamos os resultados da primeira série de pacientes com adenocarcinoma de reto muito baixo nos quais o procedimento do LNS foi realizado. A técnica padronizada provou ser altamente eficaz em captar o linfonodo sentinela inguinal com baixa morbidade, permitindo a detecção de doença metastática subclínica. Nossos achados acrescentam mais conhecimento sobre o comportamento biológico desses tumores e confirmam que pacientes com metástases inguinais de adenocarcinoma de reto geralmente tem um pior prognóstico. Embora o procedimento do LNS inguinal possa potencialmente ser útil para um subgrupo de pacientes com metástases inguinais isoladas, ele não pode ser recomendado como parte da rotina cirúrgica dos pacientes com tumor de reto que invade o canal anal até esse momento.

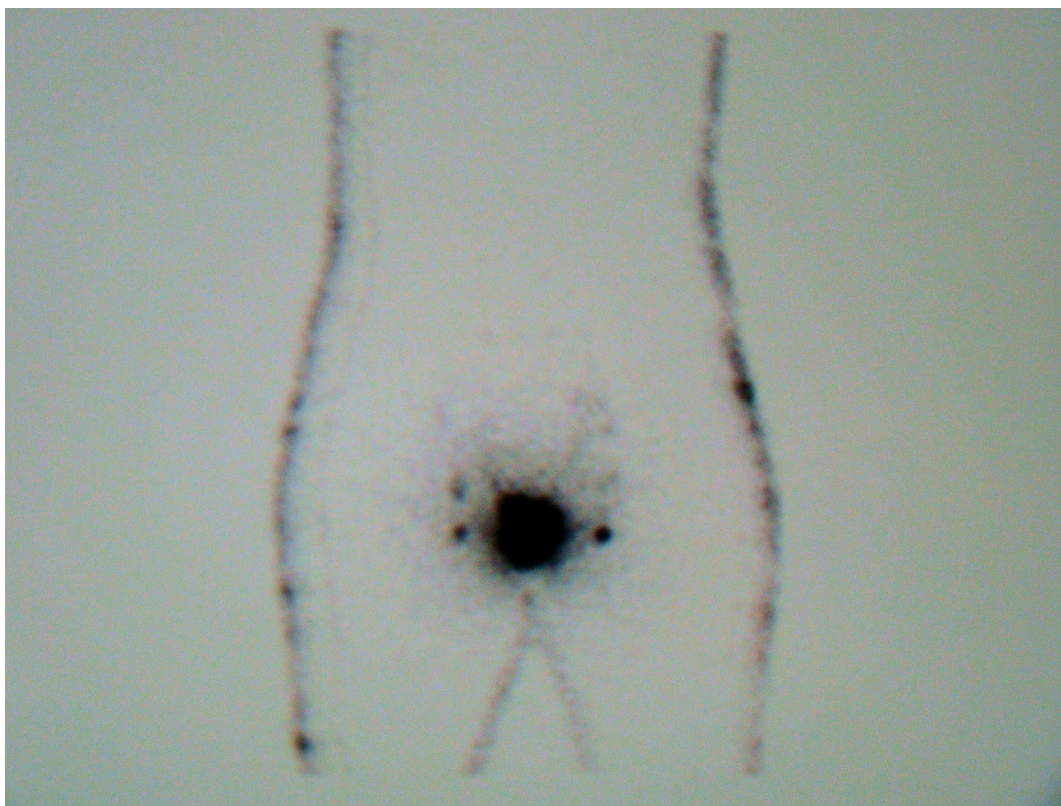
## REFERÊNCIAS

1. Mesko TW, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ, *et al.* Inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum. *Am J Surg* 1994;168:285–7.
2. Graham RA, Hohn DC. Management of inguinal lymph node metastases from adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1990;33:212–6.
3. Tocchi A, Lepre L, Costa G *et al.* Rectal cancer and inguinal metastases: Prognostic role and therapeutic indications. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1464–6.
4. Luna-Perez P, Corral P, Labastida S, Rodríguez-Coria D, Delgado S. Inguinal lymph node metastasis from rectal adenocarcinoma. *J. Surg. Oncol.* 1999;70:177–80.
5. Bardia A, Greeno E, Miller R, *et. al.* Is a solitary inguinal lymph node metastasis from adenocarcinoma of the rectum really a metastasis? *Colorectal Dis* 2009, Accepted Article; doi: 10.1111/j.1463- 1318.2009.01821.x.
6. Henderson RH, Parsons JT, Morgan L, *et al.* Elective ilioinguinal lymph node irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:811–19.
7. Taylor N, Crane, C, Skibber J, *et al.* Elective groin irradiation is not indicated for patients with adenocarcinoma of the rectum extending to the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51: 741-7.
8. Damin DC, Rosito MA, Gus P, *et al.* Sentinel lymph node procedure in patients with epidermoid carcinoma of the anal canal: early experience. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1032-7.
9. Avill R. Carcinoma of the rectum and anal canal with inguinal lymph node metastases: Long term survival. *Br J Clin Pract* 1984;28:324–5.

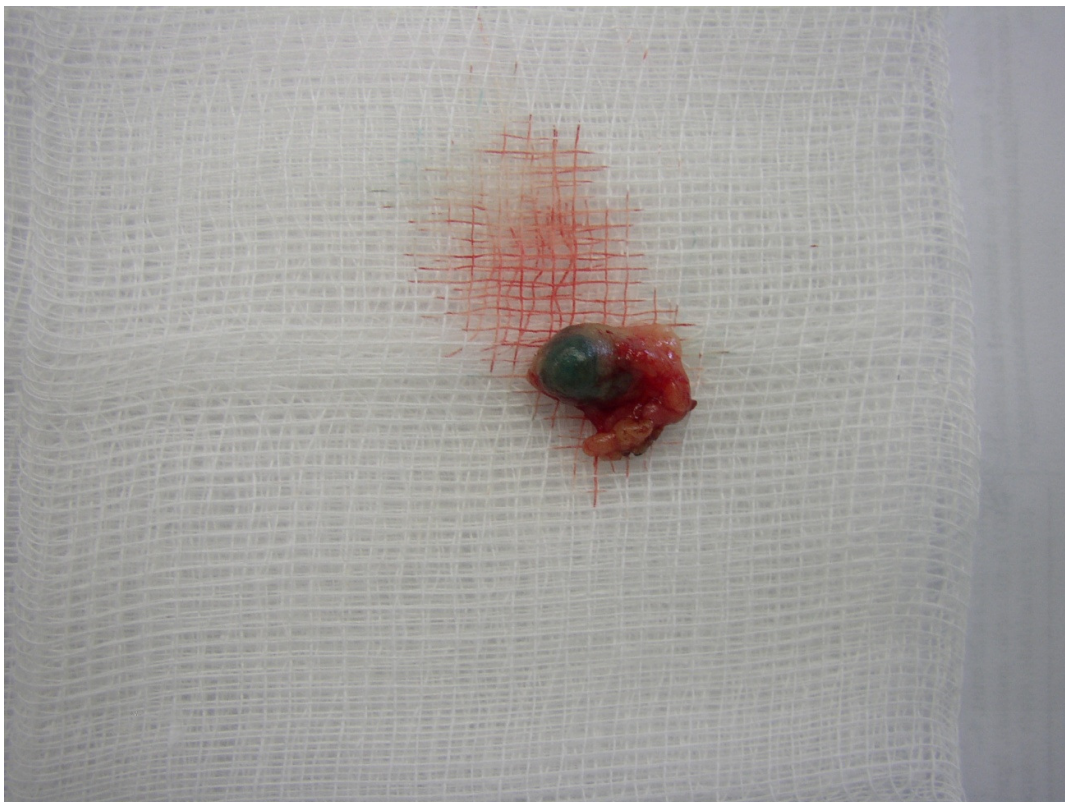
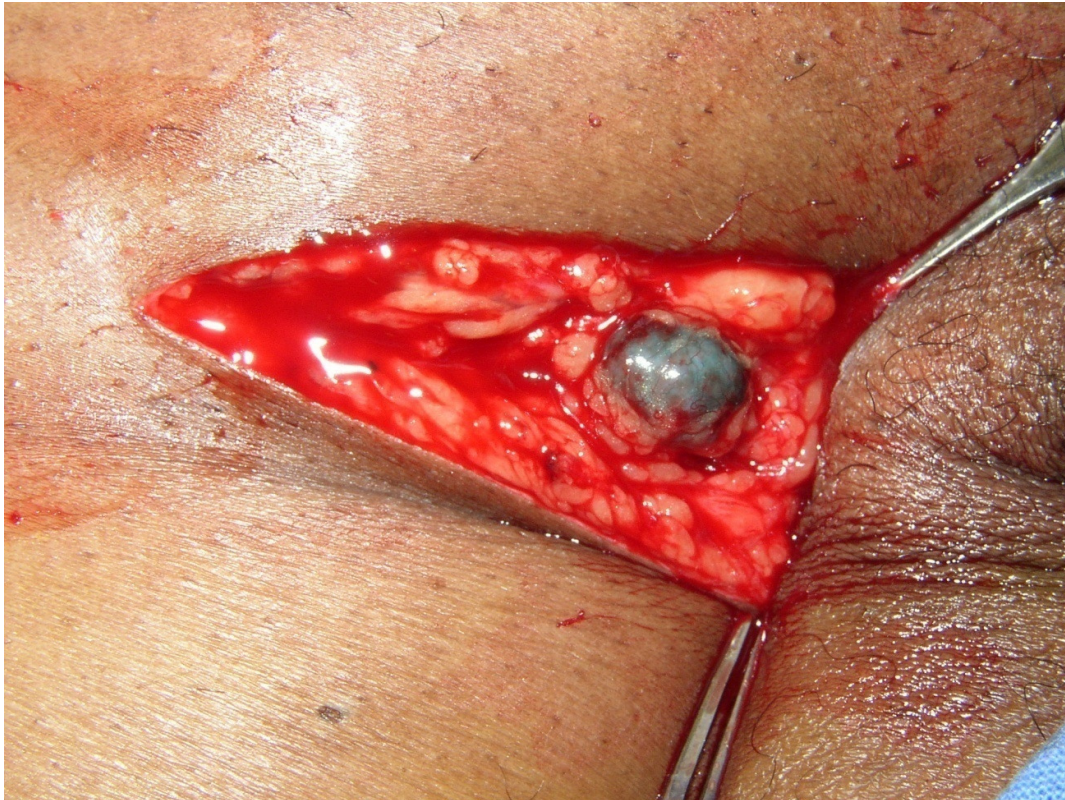
10. Lee WR, McCollough WM, Mendenhall MM, Marcus Jr RB, Parsons JT, Million RR. Elective inguinal lymph node irradiation for Pelvic Carcinomas. The University of Florida experience. *Cancer* 1993; 72:2058-65.
11. Mistrangelo M, Morino M. Sentinel lymph node biopsy in anal cancer: a review. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009; 33:446-50.
12. Peley G, Farkas E, Sinkovics I, et al. Inguinal sentinel node biopsy for staging anal cancer. *Scand J Surg* 2002;91:336–8.
13. Perera D, Pathman-Nathan N, Rabbitt P, Hewett P, Rieger N. Sentinel node biopsy for squamous-cell carcinoma of the anus and anal margin. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1027–9.
14. Bobin JY, Gerard JP, Chapet O, Romestaing P, Isaac S. Lymphatic mapping and inguinal sentinel lymph node in anal cancers to avoid prophylactic inguinal irradiation. *Cancer Radiother* 2003;(Suppl 1): 85s–90s.
15. Ulmer C, Bembenek A, Gretschel S, et al. Refined staging by sentinel lymph node biopsy to individualize therapy in anal cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11: 259s–62s.
16. Damin DC, Rosito MA, Schwartsmann G. Sentinel lymph node in carcinoma of the anal canal: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:247—52.
17. Gretschel S, Warnick P, Bembenek A, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in epidermoid carcinoma of the anal canal. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:890—4.
18. Mistrangelo M, Bellò M, Mobiglia A, et al. Feasibility of the sentinel node biopsy in anal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:3-8.



## Legenda das figuras



**Figura 1. 1:** Imagem anterior da cintilografia mostrando a local de injeção (ponto maior) e o LSN inguinal bilateral (pontos menores).



**Figura 1. 2: Identificação do linfonodo sentinela marcado de azul.**