

# Técnica de pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço com pescoços N0

Artigo Original

Artigo recebido em 28/06/2005 e aprovado em 18/07/2005

*Technique of sentinel node search in patients with head and neck cancer with N0 neck*

Carlos T. Chone<sup>1</sup>, Marcelo H. Sampaio, Elba Etchehebere, Alan O. Santos, Albina Altemani<sup>1</sup>, Agrício N. Crespo<sup>2</sup>  
Otorrinolaringologistas

1) Doutores em Otorrinolaringologia, professores assistentes da UNICAMP

2) Doutor em Otorrinolaringologia, chefe de departamento de Otorrinolaringologia da UNICAMP

Instituição: Disciplina de Otorrinolaringologia Cabeça e Pescoço, Disciplina de Medicina Nuclear, Departamento de Anatomia Patológica, UNICAMP  
Endereço para correspondência: Carlos T. Chone - Rua Major Sólton, 685, Campinas, São Paulo. CEP 13024-091. Tel/Fax: (0xx19)32551966.  
E-mail: carloschone@uol.com.br

## RESUMO

**Introdução:** O esvaziamento cervical eletivo (ELET) no paciente com carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço está indicado quando a probabilidade de metástase linfática é maior que 20%, de acordo com a localização e estágio do tumor primário. Porém, se o risco de metástase linfática de 20% justifica o ELET em todos pacientes com este risco, muitas das peças cirúrgicas, até 80%, serão histopatologicamente negativas. A ausência de uma metodologia em que se possa determinar qual paciente realmente apresenta metástase linfática ou não, ainda não nos permite deixar de realizar o ELET quando há alto risco de metástase linfática. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi utilizar a técnica de detecção e biópsia de linfonodo sentinela (LS) com linfocintilografia e “gamma probe” em pacientes com CEC de CO e OROF. **Material e métodos:** Estudou-se vinte pacientes com CEC de CO e OROF e pescoços clinicamente negativos (cN0), sem tratamento prévio, com indicação de ELET. Todos foram submetidos a duas injeções peritumorais de 0,2 MCI de fitato<sup>99m</sup>-TC, duas horas antes da cirurgia e linfocintilografia duas horas após a injeção. A seguir, o tumor primário foi ressecado e elevado retalho cutâneo para esvaziamento cervical. Com utilização de “gamma probe” manual foi localizado o LS e dissecado-o. Após, prosseguiu-se com o ELET proposto. O LS foi encaminhado para exame histopatológico (HISTO) com hematoxilina-eosina e imunohistoquímica para avaliação de doença metastática por CEC. **Resultados:** Houve 17 pacientes com CEC da CO e três da OROF, elegíveis para o estudo, todos com LS detectáveis com a técnica proposta. Houve 33 pescoços avaliados, dos quais 24 apresentaram LS negativos ao exame HISTO. Nove pescoços apresentaram LS positivos ao exame HISTO.

**Descritores:** cabeça e pescoço, linfonodo sentinela, carcinoma espinocelular

## SUMMARY

**Introduction:** Elective neck dissection (ELEC) in the patient with squamous cell carcinoma (SCC) of head and neck is suitable when the probability of lymphatic metastasis is greater than 20%. However, to be considered this risk, many of the surgical specimens of ELEC will be histopathologically negative. The absence of a methodology to search which patient really presents with lymphatic metastasis, does not allow us to not perform the ELEC. **Objective:** To observe the technique of detection and biopsy of sentinel node (SN) with lymphoscintigraphy and handheld gamma probe in patients with SCC of oral cavity (OC) or oropharynx (ORO). **Material and methods:** Twenty patients with necks clinically negative, without previous treatment were studied. All were submitted to peri-tumoral injection of radioactive material, two hours before the surgery and lymphoscintigraphy after. To proceed, the primary tumor was resected and flaps were raised and the SN was identified with handheld gamma probe and dissected off. SN was sent for histopathological exam (HISTO) and proposed ELEC was done. **RESULTS:** There were 17 patients with primaries of OC and three of ORO. All patients presented with SN detected with the proposal technique. Thirty and three necks were evaluated. Twenty four necks were SN negatives on HISTO. Nine necks had positive SN on HISTO.

**Key words:** head and neck, sentinel node, squamous cell carcinoma

## INTRODUÇÃO

Carcinoma espinocelular (CEC) da cabeça e pescoço dissemina-se preferencialmente por via linfática para os linfonodos cervicais<sup>1</sup>, mas a controvérsia permanece sobre os melhores meios para determinar quais seriam os pacientes que realmente apresentam metástases linfáticas cervicais e quais seriam os linfonodos acometidos. Exame clínico e técnicas radiológicas são relativamente inexatos com aproximadamente 30% de falsos negativos e falsos positivos na determinação pescoços que realmente sejam livres de metástases linfáticas ou não<sup>2-10</sup>. O único método preciso para estadiamento do pescoço ainda é o exame histopatológico do espécime cirúrgico após um esvaziamento cervical<sup>11</sup>. No campo de melanoma maligno cutâneo, um debate semelhante foi centralizado na investigação e tratamento de linfonodos regionais e, neste respeito, a técnica de biópsia de linfonodo sentinela (LS) está ganhando popularidade<sup>12</sup>. Nesta técnica, um radiocolóide é injetado ao redor de um tumor ou no local de sua excisão. O radiocolóide é drenado para a primeira cadeia de drenagem linfática, esta denominada LS. O uso de linfocintilografia pré-operatória e “gamma probe” (GP) intra-operatória ajudam na localização dos LS radioativos que podem conter depósitos microscópicos de tumor<sup>13</sup>. Em melanoma maligno foi demonstrado que os pacientes sem doença linfonodal palpável e com LS livre de doença metastática é altamente improvável a presença de doença metastática em outros grupos de linfonodos<sup>14</sup>.

O esvaziamento cervical eletivo (ELET) no paciente com CEC de cabeça e pescoço está indicado quando a probabilidade de metástase linfática é maior que 25%, de acordo com a localização e estágio do tumor primário. Pacientes com CEC de cavidade oral (CO) em estádios iniciais quando apresentam infiltração maior que dois a quatro milímetros, já podem apresentar risco considerável para metástase linfática cervical, com indicação de ELET<sup>15-17</sup>. Porém, se o risco de metástase linfática de pelo menos 25% justifica o ELET em todos pacientes com este risco, muitas das peças cirúrgicas, pelo menos 75%, serão histopatologicamente negativas. A ausência de uma metodologia em que se possa determinar qual paciente realmente apresenta metástase linfática ou não ainda não nos permite deixar de realizar o ELET quando há alto risco de metástase linfática. Estudos prévios demonstraram que a taxa de falso negativo, metástase linfática em outros linfonodos não sentinelas e LS sem metástase, para a pesquisa e biópsia de linfonodo sentinela para CEC de cabeça e pescoço, variou de 0% a 40%<sup>18-31</sup> (Tabela 1). Este artigo tem por objetivo demonstrar a técnica da pesquisa e biópsia de LS. Foi utilizada a técnica de detecção e biópsia de LS com linfocintilografia e GP em pacientes com CEC de CO, lábio e orofaringe (OROF).

**Tabela 1** - Resultados de pesquisas e biópsias de linfonodos sentinelas em CEC de cabeça e pescoço.

Autor	Pais	Ano	Nº de pacientes	Falso negativo
Koch et al <sup>18</sup>	EUA	1998	5	40%
Shoaib et al <sup>19</sup>	Escócia	1999	13	0%
Zitsch et al <sup>30</sup>	EUA	2000	8	0%
Alex et al <sup>31</sup>	EUA	2000	8	0%
Fang et al <sup>24</sup>	China	2001	51	5%
Mozzillo et al <sup>25</sup>	Italia	2001	41	0%
Dunne et al <sup>26</sup>	Holanda	2001	38	0%
Kovács et al <sup>27</sup>	Alemanha	2001	15	2.5%
Stoekli et al <sup>28</sup>	Suíça	2001	19	0%
Taylor et al <sup>29</sup>	EUA	2001	9	0%
Stoekli et al <sup>20</sup>	Suíça	2002	12	0%
Werner et al <sup>21</sup>	Alemanha	2002	100	10%
Nieuwenhuis et al <sup>22</sup>	Holanda	2002	39	21%
Altinyollar et al <sup>23</sup>	Turquia	2002	20	0%
Chone et al	Brasil	2005	24	8%

CEC, carcinoma espinocelular

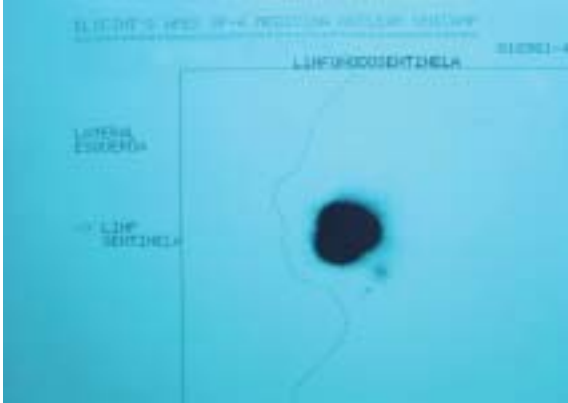
## MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes com CEC de CO e OROF que necessitariam de esvaziamento cervical como parte do tratamento cirúrgico e sem metástase linfática palpável e sem tratamento prévio no pescoço, foram convidados a entrar no estudo entre fevereiro de 2003 e março de 2004. Todos os pacientes tiveram confirmação histopatológica de CEC. Cada lado do pescoço foi considerado separadamente quando o ELET foi indicado bilateralmente, devido à drenagem linfática bilateral do local da lesão. Todos foram submetidos a duas injeções peri-tumorais de 0,2 MCl de fitato<sup>99m</sup>-TC (Figura 1), duas horas antes da cirurgia e linfocintilografia duas horas após a injeção (Figura 2 e 3). Uma atividade de 25.6 MBq foi injetada ao longo da mucosa normal que cerca o tumor e submucosa no aspecto profundo do tumor em um volume de aproximadamente 0.2 ml. Tomou-se o cuidado de prevenir extravasamento inadvertido de colóide na boca. Foram realizadas imagens estáticas em projeções laterais e ântero-posteriores (Figura 2 e 3) e os linfonodos radioativos foram marcados na pele com tinta (Figura 4). A seguir, o tumor primário foi ressecado (Figura 5) e elevado retalho cutâneo para esvaziamento cervical. Foram expostos os níveis II, III e IV com dissecação do músculo esternocleidomastóideo de sua fáschia medial e retraído posteriormente. Com utilização de GP manual (Figura 6 e 7) foi localizado o LS e dissecado-o (Figura 8). Após, o restante do pescoço foi reavaliado quanto à presença de radioatividade e confirmada radioatividade no linfonodo

dissecado. Prosseguiu-se com o ELET proposto. O LS foi encaminhado para exame histopatológico (HISTO) com hematoxilina-eosina com cortes seriados do LS e foi realizado exame de imunohistoquímica nos LS que não apresentaram CEC ao exame HISTO com hematoxilina-eosina.



**Figura 1** - Lesão de borda lateral de língua onde foi injetado radiofármaco



**Figura 2** - Linfocintilografia em posição antero-posterior



**Figura 3** - Linfocintilografia em posição lateral



**Figura 4** - marcação na pele do local do linfonodo sentinela encontrado



**Figura 5** - Área do tumor primário ressecada



**Figura 6** - Gama probe portátil



**Figura 7** - Pescoço com retalhos elevados com utilização do probe para detecção do linfonodo sentinela



**Figura 8** - Linfonodo sentinela detectado

## DISCUSSÃO

Este estudo foi realizado para demonstrar um método para biópsia de LS em pacientes com CEC em cabeça e pescoço. Esta técnica foi inicialmente utilizada para CEC de supraglote<sup>32</sup>. Ao usar uma combinação de linfocintilografia pré-operatória com identificação intra-operatória de linfonodos radioativos com o GP os resultados deste estudo sugerem que o método proposto de biópsia de LS no pescoço clinicamente negativo parece ser promissor na identificação de metástase ocultas. Não foi utilizada a técnica de injeção de Azul Patente peri-tumoral intra-operatória, pois isto aumenta o tempo cirúrgico e pode ocorrer o extravazamento do contraste, o que torna o campo operatório no tumor primário todo azul podendo levar a dificuldades na análise de margens cirúrgicas pelo cirurgião durante a ressecção do tumor primário. A técnica de uso Azul Patente está relacionada ao insucesso, não apenas na identificação dos LS, mas também contrasta pouco os próprios linfonodos metastáticos<sup>19</sup>.

Em termos de identificação de linfonodos radioativos, seja durante linfocintilografia ou no intra-operatório, a dificuldade principal surge da proximidade dos linfonodos ao

local de injeção, o que aumenta a captação da radioatividade cervical, seja na câmara de linfocintilografia, seja com o GP. Desta forma, foi realizada a ressecção do tumor primário antes da pesquisa do LS e ELET.

Caso este método continue a demonstrar os mesmos resultados deste estudo, em grandes amostras de pacientes, com falso negativo menor que 20% (valor definido como risco máximo aceitável para não realizar ELET), poder-se-ia, assim, realizar a ressecção do tumor primário, especialmente nos tumores iniciais de boca, e apenas remoção dos LS para estadiamento e proceder ao ELET apenas quando estes LS forem histopatologicamente comprometidos por CEC. Desta forma pode-se poupar da realização de ELET, os pescoços com LS negativos ao exame, com diminuição considerável da morbidade cirúrgica. Baseado em dados deste estudo, com a taxa de falso negativo em 6,1%, significa que quando o LS é negativo histopatologicamente num pescoço, há ainda risco de 6% de metástases ocultas neste pescoço, risco este aceitável para apenas acompanhar este pescoço e não submetê-lo a ELET. Já que indica-se ELET quando o risco de metástases ocultas é maior que 20%.

Como o CEC de cavidade oral é o mais prevalente em cabeça e pescoço, e até a quinta neoplasia maligna mais freqüente na população masculina brasileira, a realização de programas preventivos e de diagnóstico precoce poderia melhorar o diagnóstico de lesões T1 a T3 que podem ser removidas até transoralmente e, quando estes pacientes apresentarem pescoços clinicamente negativos, poderiam se beneficiar da técnica do LS com diminuição da morbidade e custos de seu tratamento.

O exame histopatológico do LS com cortes seriados e exame de imunohistoquímica foi importante para evitar-se o falso negativo histopatológico, uma vez que na técnica convencional são realizados apenas dois cortes de cada linfonodo. Observou-se no presente estudo que apenas com técnica histopatológica convencional, haveriam três pescoços positivos com LS negativos dentre 25 pescoços com LS negativos com aumento da taxa de falso negativo para 12%, porém um destes apresentou LS positivo ao exame imunohisto-químico. Esta dificuldade em demonstrar metástases ocultas com exame histopatológico convencional poderia explicar a recorrência cervical de 6% mesmo após realização de esvaziamento cervical radical e que diminuiu para 0% após uso de radioterapia pós-operatória<sup>33</sup>.

Apesar da técnica não propiciar aplicabilidade aparente para outros sítios acessíveis apenas sob anestesia geral como laringe<sup>18</sup>, poderia se realizar estudos sobre sua aplicabilidade, sem realização de linfocintilografia, mas com utilização apenas de GP, após, por exemplo, uma laringectomia parcial ou total. Após a ressecção do tumor primário terá decorrido tempo suficiente para que ocorra captação dos linfonodos com material radioativo para pesquisa dos LS com o GP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shah JP, Andersen PE. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. *Ann Surg Oncol* 1994;1:521-532.
2. Byers RM. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985, 150:414-21.
3. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990, 160:405-9.
4. O'Brien CJ. A selective approach to neck dissection for mucosal squamous cell carcinoma. *Aust. N Z J Surg* 1993, 64:236-41.
5. Kowalski LP, Magrin J, Waksman G, Santo GFE, Lopes MEF, Paula RP, Pereira RN, Torloni H. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors: survival results in 212 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993, 119:958-63.
6. Atula TS, Grénman R, Varpula MJ, Kurki TJI, Klemi P. Palpation, ultrasound, and ultrasound guided fine-needle aspiration cytology in the assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1996, 18:545-51.
7. Braams JW, Pruim J, Freling NJM, Nikkels PGJ, Roodenburg JLM, Boering G, Vaalburg W, Vermey A. Detection of lymph node metastases of squamous cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995, 36:211-16.
8. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu Y, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995, 105:669-74.
9. Mcguirt WF, Williams DW, Keyes Jr JW, Greven KM, Watson Jr NE, Geisinger KR, Cappellari JO. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using Positron Emission Tomography. *Laryngoscope* 1995, 105:373-75.
10. Merrit RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 123:149-52.
11. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, Lewis-Jones HG, Scott J, Brown JS. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervicallymph node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24:30-37.
12. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage mela- noma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
13. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993;2:137-143.
14. Reintgen D, Cruse CW, Wells K et al. The orderly pro- gression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994; 220:759-767.
15. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995; 17:473-479.
16. Mohit-Tarabatai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986 152:351-353.
17. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD. Predictive value of tumor thickness in squamous cell carcinoma confined to tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152: 345-350.
18. Koch WM, Choti MA, Civelek C, Eisele DW, Saunders JR. Gamma probe directed biopsy of the sentinel node in oral squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1998; 124:455-459.
19. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21:728-733
20. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Is there a role for positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in the initial staging of nodal negative oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002; 24(4):345-9
21. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Brandt D, Külkens C, Folz BJ, Moll R, Lippert BM. The sentinel node concept in head and neck squamous cell carcinoma: a critical analysis in 100 patients. *Laryngorhinootologie* 2002; 81(1):31-9.
22. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waall, Snow GB, Leemans CR. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node?. *Head Neck* 2002; 24(3):282-9.
23. Altinyollar H, Berberoglu U, Celen O. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(1): 72-4.
24. Fang J, Wei X, Li T. The head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125(3):221-6.
25. Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, Bradford CR, Terrell JE, Teknos TN, Heard EM, Wolf GT, Chepeha DB. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(8):970-4.
26. Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(5):662-6.
27. Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2000; 110(2 Pt 1):198-203.
28. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:33-41.
29. Strong EW. Preoperative radiation and radical neck dissection. *Surg Clin North Am* 1969; 49: 271-276.

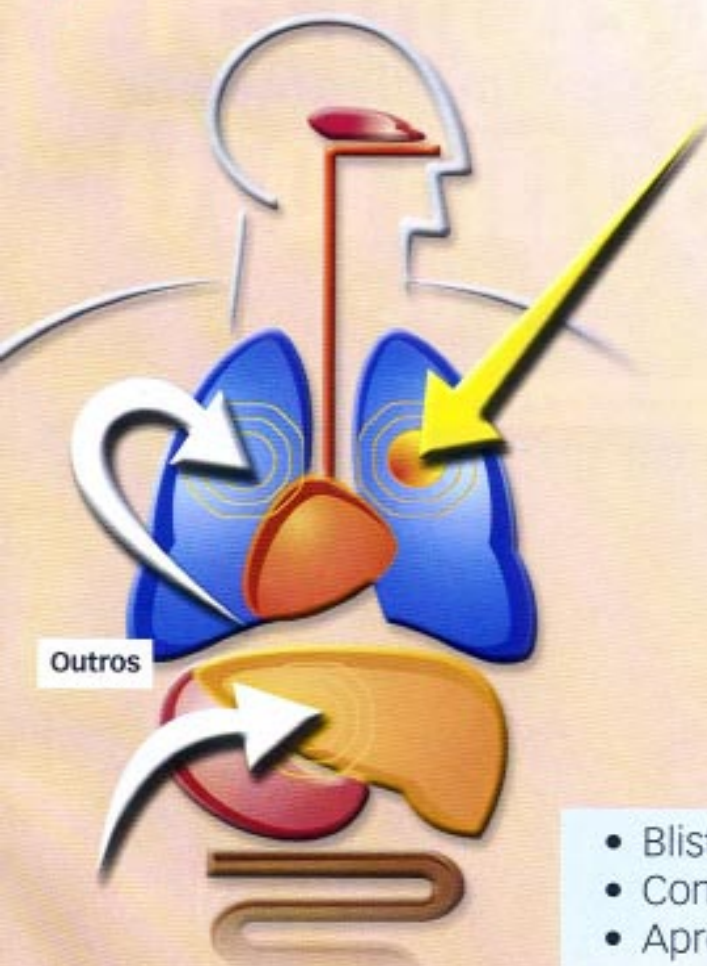
Rinite alérgica<sup>(7)</sup>

Doenças respiratórias<sup>(7)</sup>

Rinossinusites<sup>(4)</sup>

# Prelone<sup>®</sup>

## prednisolona



Sem metabolização hepática de primeira passagem.<sup>(1,2)</sup>

O tempo de meia-vida intermediária da prednisolona implica em uma menor supressão do eixo H-H-A.<sup>(4)</sup>

### **Tratamento coadjuvante nas rinossinusites bacterianas.<sup>(4)</sup>**

- auxilia no controle da inflamação,<sup>(4)</sup>
- diminui o edema,<sup>(4)</sup>
- facilita a drenagem das secreções,<sup>(4)</sup>
- auxilia na manutenção da permeabilidade dos óstios nasais,<sup>(4)</sup>
- favorece a cura clínica.<sup>(4)</sup>

- Blister picotado.
- Comprimidos sulcados.
- Apresentação: 5 mg e 20 mg.



**Referências Bibliográficas:** (1) Kamada, A. K., et al.: "A Pharmacokinetic Comparison of Two Oral Liquid Glucocorticoid Formulations", *Pharmacotherapy*, vol 17(2): 253-256; 1997. (2) Parfitt, K.: "Martindale: The Complete Drug Reference", Pharmaceutical Press; 32th Edition, 1998-99. (3) Djukanovic, R., et al.: "The Effect of Treatment with Oral Corticosteroids on Asthma Symptoms and Airway Inflammation", *Amer. Journal Crit. Care Med.*, vol 155: 862-830; 1997. (4) Meiri, A., et al.: "Prednisolona e Cloridrato de Clotrimazol no tratamento da Rinossinusite Aguda - Estudo Multicêntrico Brasileiro", *Arq. Otorrinolaringol.*, vol 7(2): 129-141; 2003. (5) Consenso Brasileiro no Manejo da Alergia, *Journal de Pneumologia*, vol 28 (supl. 1): 99-108; 2002. (6) Gottschalk, P. C. & Johnson H. K.: "Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis", *BMJ*, vol 316: 811-818; 1998. (7) Bula do produto.

A persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado.