



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Avaliação do linfonodo sentinela no câncer de
endométrio – Revisão Sistemática**

Lucas de Amorim Gouvêa

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Gouvêa, Lucas de Amorim

G719 Avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio / Lucas de Amorim
Gouvêa. Salvador: LA, Gouvêa, 2014.

VIII., 41 fls.

Orientador: Prof. Dr. Adson Roberto Santos Neves.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Câncer de endométrio. 2. Linfonodo sentinela. 3. Linfadenectomia pélvica.
4. Linfadenectomia retroperitoneal. I. Neves, Adson Roberto Santos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 618.14-002-006



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio – Revisão Sistemática

Lucas de Amorim Gouvêa

Professor orientador: **Adson Roberto Santos Neves**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio*, de **Lucas de Amorim Gouvêa**.

Professor orientador: **Adson Roberto Santos Neves**

COMISSÃO REVISORA:

- ▶ **Adson Roberto Santos Neves** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- ▶ **Marcus Antônio de Mello Borba**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- ▶ **Murilo Pedreira Neves Júnior**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- ▶ **Viviane Magalhães Andrade**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“A suprema arte da guerra é derrotar o inimigo sem lutar.”
(extraído do livro “A arte da Guerra”, de **Sun Tzu**)

Aos Meus Pais, Lúgia Maria e Marcos Benício, propulsores do meu ser, e aos meus irmãos, companheiros por toda a vida.

EQUIPE

- ▶ Lucas de Amorim Gouvea, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: lucas_amorim_gouvea@hotmail.com;
- ▶ Adson Roberto Santos Neves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: adsonneves@bol.com.br

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. O presente estudo não contou com fontes de financiamento externo.

AGRADECIMENTOS

- ▶ Ao meu Professor orientador, Doutor **Adson Roberto Santos Neves**, por todo apoio em realizarmos esse projeto à distância, pela paciência e compreensão, e pelos conselhos que levarei por toda a vida profissional e pessoal.
- ▶ Ao meu Professor e Coordenador Geral do NFC-FMB, Doutor **José Tavares Neto**, por me permitir concluir minha monografia à distância e por todo auxílio e dedicação direcionados não só para mim mas para toda a comunidade acadêmica
- ▶ Aos Doutores **Marcus Antônio de Mello Borba e Murilo Pedreira Neves Júnior**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, os quais não só nesse trabalho, mas durante minha estória acadêmica contribuíram com generosidade e dedicação à minha formação como futuro médico.
- ▶ Ao Doutor **Rone Peterson Cerqueira Oliveira** e Doutoranda **Viviane Magalhães Andrade**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais não seria possível concretizar o meu projeto. Meus especiais agradecimentos pela atenção e disponibilidade.
- ▶ Às minhas colegas da FMB e amigas para toda a vida, **Tamires Barbosa Bezerra** e **Thamires Ribeiro Gonzaga** que me incentivaram e deram todo o suporte quando preciso, mesmo à distância.
- ▶ Aos meus colegas e amigos de Sainte-Etienne FR, que me deram assistência e incentivo na montagem desse trabalho. Em especial a **Indio Vignes, Luiza Bernardes Assis, Samara Aguiar e Tiago Marques Gonçalves**.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
ÍNDICE DE SIGLAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
III.1. Câncer de Endométrio: Conceito e Epidemiologia	6
III.2. Diagnóstico	7
III.3. Classificação	8
III.4. Tratamento	11
III.5. A linfadenectomia	12
IV. METODOLOGIA	14
IV.1. Desenho do estudo	14
IV.2. Elegibilidade	14
IV.3. Fontes de informação	14
IV.4. Estratégias	14
V. RESULTADOS	16
V.1. Seleção dos artigos	18
V.2. Características dos Estudos	19
V.3. Resultados dos Estudos	19
VI. DISCUSSÃO	28
VI.1. O dilema da linfadenectomia	28
VI.2. Estudos pioneiros acerca do LNS	28
VI.3. A avaliação do LNS como método alternativo	30
VI.4. A identificação do LNS	33
VI.5. Críticas e controversias	35
VII. CONCLUSÃO	38
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Acometimento linfonodal	09
Quadro 2. ESTADIAMENTO – FIGO 2009	10
Quadro 3. Artigos selecionas	17
Figura 1. Estratégia para busca de artigos	15
Figura 2. Processo de seleção de artigos	16
Figura 3. Algoritmo cirúrgico para o Câncer de Endométrio	20
Figura 4. Organograma representando resultados da população estudada	22
Figura 5. Representação sistemática da localização e frequência do linfonodo sentinela em grau I de câncer de endométrio	23
Tabela 1. Comparação entre os diferentes estudos	25

SIGLAS E ABREVIACÕES

CE: Câncer de endométrio

LN: Linfonodo

LNS: Linfonodo sentinela

LPO: linfocistos pós-operatórios

LMI: linfedema de membros inferiores

I. RESUMO

Avaliação do linfonodo sentinela no câncer de endométrio – Revisão

Sistemática

Introdução: O CE é um dos cânceres ginecológicos mais comuns em todo o mundo. Em alguns países desenvolvidos chega a ser o principal câncer ginecológico. No Brasil, é o sétimo câncer mais comum entre as mulheres. A maioria das pacientes apresenta-se no estágio I e tem bom prognóstico, com uma taxa de sobrevida global superior a 90-95 %. Infelizmente, incidência do CE está aumentando, associado às mudanças epidemiológicas e ambientais que afetam a população feminina. Diante do diagnóstico de câncer de endométrio, está indicado o procedimento cirúrgico que é a modalidade primária para o tratamento desta patologia, que inclui a linfadenectomia pélvica e para-aórtica. **Objetivo:** Esta revisão sistemática tem por finalidade colher dados na literatura científica que apontem para a possibilidade do linfonodo sentinela ser preditor de metástase linfonodal nas pacientes portadoras de câncer de endométrio. A pesquisa almeja defender a tese de que o linfonodo sentinela pode indicar a conduta mais adequada para a paciente, dando-lhe a possibilidade de não ser submetida à linfadenectomia retroperitoneal e pélvica sistemática e assim, melhorar o resultado do tratamento oncológico nestas pacientes submetidas à cirurgia, oferecendo-lhes melhor qualidade de vida. **Metodologia:** Para a defesa da tese, foi feita a busca e seleção e revisão de artigos científicos atualizados que abordam o tema **Resultados:** 7 artigos foram selecionados para análise. A abolição da linfadenectomia pélvica e/ou gânglios para-aórticos, seguindo as recomendações mais recentes do INCA, nos estágios iniciais, exceto para estágios de alto risco (invasão miometrial > 50% com presença de grau 3, êmbolos e tipo II histológico) é considerada em todos os estudos. A taxa máxima de identificação do LNS entre os estudos foi de 92% e valores de falso-negativo variando de 0 a 15%. **Discussão:** As recomendações mais recentes do INCA propõem a abolição da linfadenectomia pélvica e /ou gânglios para-aórticos nos estágios iniciais (exceto para estágios de alto risco). O dilema principal se encontra no risco de subtratamento cirúrgico ou tratamento excessivo. A biópsia do LNS poderia, portanto, resolver esta questão, agindo como um procedimento de "middle of-the-road" (no meio do caminho) entre uma linfadenectomia pélvica e para-aórtica completa invasiva e a ausência

de avaliação do linfonodo. **Conclusão:** Em virtude de dados inconsistentes e escassos na literatura sobre a indicação de linfadenectomia sistemática nas pacientes portadoras de câncer de endométrio, associado à morbidade do procedimento, a pesquisa do LS surge como um modelo alternativo na avaliação do status linfonodal.

Palavras-chave: 1. Câncer de endométrio; 2. Linfonodo sentinela; 3. Linfadenectomia pélvica; 4. Linfadenectomia retroperitoneal

II. OBJETIVOS DA PESQUISA

Objetivo Principal: buscar relatos experimentais na terapêutica da análise do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de endométrio em estágios iniciais em relação à atual terapia da linfadenectomia retroperitoneal e pélvica sistemática bem como seu impacto.

Objetivos Secundários: Descrever o câncer de endométrio bem como seus atuais métodos terapêuticos.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

III.1. Câncer de Endométrio: Conceito e epidemiologia

O CE é classificado como um dos cânceres ginecológicos mais comuns em todo o mundo e situa-se como o quarto lugar em mortalidade depois do câncer de mama, câncer de colo do útero e de ovário.²¹ Se origina das glândulas da mucosa endometrial, adquirindo forma circunscrita, aparência polipóide ou, mais raramente, ulcerativa ou aparência nodular. Em outros casos, verifica-se difusamente, ocupando a maior parte da cavidade uterina, como resultado da extensão das formas circunscritas, ou então por origem multicêntrica.²⁵

É o câncer ginecológico mais comum no mundo desenvolvido. A estimativa para 2013 é de 49.560 novos casos com 8.190 óbitos nos EUA segundo o NCI (National Cancer Institute).⁴ É o câncer ginecológico mais comum na França, com cerca de 6.500 novos casos em 2010 e um número estimado de mortes em 1900, sua incidência chega a ser de 13,6 casos para cada 100.000 mulheres, constituindo o terceiro câncer mais frequente no sexo feminino, atrás apenas do câncer de seio e colorretal.^{17,23}

No Brasil, é o sétimo câncer mais comum entre as mulheres. A maioria das pacientes encontra-se na pós-menopausa, com apenas 25% de pré-menopausadas e apenas 3% a 5% são menores de 40 anos. No Brasil, a incidência é de 6 casos novos em cem mil mulheres por ano. A doença acomete mais frequentemente mulheres cujas idades estão entre 55 e 65 anos.^{2,25} A maioria das mulheres com câncer de endométrio apresenta-se no estágio I (de acordo com o estadiamento proposto pela Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras, FIGO) e tem bom prognóstico, com uma taxa de sobrevivência global superior a 90 - 95%.^{19,10}

Estudos sobre a etiologia do CE referem que nesta patologia, existe um substrato endocrinológico (teoria estrogênio) forte sobre o qual incidem justificativas como: nunca foi diagnosticado CE em mulheres castradas ou aquelas portadoras de disgenesia gonadal, a menos que elas tenham recebido estrogênio; o comum entre a síndrome dos ovários policísticos e o CE; estrógenos, tanto exógeno e endógeno, determinado a proliferação endometrial e estimulação prolongada, sem o devido contrapeso progesterônico, podendo

levar à hiperplasia endometrial e esta por sua vez ao CE.²⁵ Em pacientes com síndrome dos ovários policísticos, os androgênios, principalmente a androstenediona, são a principal fonte de estrogênios. O excesso de androgênios, especialmente se associado à obesidade, reduz a síntese hepática da globulina ligadora de hormônios esteróides (SHBG), aumentando assim as concentrações circulantes de androgênios livres. A obesidade promove ainda um estímulo adicional sobre a conversão periférica de androgênios em estrogênios. A anovulação crônica associada ao hiperandrogenismo perpetua a secreção continuada de estrogênios e a deficiência de progesterona, contribuindo para um maior risco de câncer de endométrio. A hiperinsulinemia pode também exercer influência sobre o risco para o carcinoma endometrial, e os mecanismos envolvidos estariam associados à redução da SHBG circulante e/ou elevação dos níveis séricos de IGF1 e estrogênios.²⁶

Infelizmente, incidência do CE está aumentando, associado às mudanças epidemiológicas e ambientais que afetam a população feminina.²¹ As causas que contribuíram para o aumento da CE, têm como base da ação prolongada de estrogênio, tanto exógeno e endógeno causando a proliferação do endométrio, estão ligadas a questões como: aumento global da população feminina e sua duração média de vida; ação estrogênica sem contrapeso progesterônico adequado; procriação reduzida.²⁵ O câncer do endométrio está relacionado à vida reprodutiva da mulher, com risco aumentado entre as mulheres nulíparas e mulheres de menarca precoce ou menopausa tardia (fatores reprodutivos e hormônios).⁴ Fatores de risco preponderantes para o desenvolvimento do câncer de endométrio incluem ainda: obesidade, diabetes mellitus, estrogênioterapia exclusiva, terapia com tamoxifeno, uso de contraceptivos orais, hipertensão, história de carcinoma do cólon ou da mama.^{4,19} Neste sentido, não é surpreendente que o carcinoma de endométrio seja mais freqüente nos países desenvolvidos, uma vez que se associa mais ao estilo de vida ocidental (obesidade e sedentarismo) do que a fatores genéticos.²⁶

III.2 Diagnóstico

O carcinoma de endométrio apresenta-se com hemorragia uterina anormal em 90% dos pacientes, porém outras doenças podem também causar hemorragia uterina anormal, tais como hiperplasia ou pólipos endometriais.¹ A conduta adequada exige confirmação

diagnóstica mediante histopatologia e exames de imagem. A abordagem clínica de sangramento pós-menopausa requer uma avaliação rápida e eficiente para excluir ou diagnosticar o carcinoma.¹

A ultrassonografia transvaginal pode ser útil na triagem de pacientes, avaliando a cavidade uterina e documentando o espessamento endometrial.¹⁹ Este critério, é o parâmetro mais importante para prognosticar tanto carcinoma endometrial quanto qualquer patologia endometrial. Estudos relataram que uma espessura fina (4-5mm) do endométrio na ultrassonografia transvaginal pode excluir malignidade, na maioria das mulheres na pós-menopausa com sangramento vaginal.⁹ A análise tem valor preditivo negativo de 96% quando o eco endometrial demonstra espessura endometrial menor ou igual a 4 mm, enquanto que um eco > 4 milímetros indica a necessidade de um biópsia. Quando há alterações, estas são investigadas através da histeroscopia que avalia a cavidade uterina e dirige a biópsia do material endometrial suspeito de neoplasia.

Perante diagnóstico confirmado histopatologicamente, a imagem é recomendada para identificar as fases da doença radiologicamente antes da cirurgia. Uma questão notável é que a modalidade de imagem não deve substituir a linfadenectomia, mas pode ser útil para pacientes em quem linfadenectomia não pode ser, ou não foi, executada.

III.3 Classificação

O câncer de endométrio tem sido classificado em dois tipos. O tipo I é mais comum, predominando o tipo histológico adenocarcinoma de endométrio e estrogênio dependentes e o tipo II, que inclui neoplasias mais agressivas, variantes histológicas como carcinomas de células claras, seroso papilífero e carcinossarcomas. Estes tumores não endometriais são menos comuns do que os tumores endometriais, porém estão associados com mortalidade elevada.^{1,3}

O CE de maior incidência é o adenocarcinoma endometrial, e apresenta como lesão precursora, a hiperplasia atípica do endométrio. Para os tumores serosos endometriais também há descrita uma lesão precursora, o carcinoma intraepitelial endometrial.¹⁹ O CE,

na sua maior parte, confina-se ao útero e normalmente se dissemina por via linfática ou por extensão direta. Metástases hematogênicas, normalmente pulmonares, ocorrem na doença avançada.¹² Neste contexto é importante mensurar o risco de acometimento linfonodal, pois é o mais importante fator prognóstico para as mulheres com câncer de endométrio.³ Segunda a FIGO, a existência ou não de doença metastática linfonodal, interfere na escolha do tratamento adjuvante. Há alguns fatores preditores de metástase linfática e Creasmanet al., avaliaram o risco de acometimento linfonodal em relação ao grau histológico do tumor e invasão na parede do órgão.

Quadro 1: Acometimento linfonodal

Ib G1G2 = 5%

Ic G2 = 19%

Ic G3 = 34%

Portanto, foi determinada a divisão de grupos de risco para o câncer de endométrio. O chamado grupo de “baixo risco” incluiria todos os pacientes com tumor sem invasão miometrial (estádio IA) com moderado ou baixo grau histológico (IAG1 e IAG2), e aqueles com invasão miometrial limitada à metade do endométrio, também com moderado ou baixo grau histológico (IBG1 e IBG2). O grupo considerado de “médio risco” compreende os tumores que não invadem o miométrio ou o invadem até a metade, porém com grau histológico alto (IAG3 e IBG3), e tumores do estágio IC com grau histológico moderado ou baixo (IC graus 1 e 2). O grupo chamado de “alto risco”, por sua vez, apresenta alto risco para recidivas e inclui pacientes com tumores que invadem mais da metade do miométrio, que apresentam alto grau histológico (ICG3), que apresentam qualquer grau histológico, porém com invasão do espaço perivascular, e tumores com qualquer profundidade de invasão associados a alto grau histológico e invasão do espaço perivascular²

Em 1971 estabeleceu-se o sistema de estadiamento FIGO, baseado no exame clínico da paciente sob anestesia, histerometria, curetagem endocervical, cistoscopia e imagens do esqueleto e dos pulmões. Este sistema ainda é utilizado se o paciente é

considerado inadequado para o estadiamento cirúrgico.²¹ As informações obtidas durante a cirurgia uterina fornece fatores prognósticos (tipo histológico, grau histológico, invasão miometrial, invasão linfática, envolvimento oculto do colo do útero), e ectópica (condição de anexos, peritônio pélvico ou abdominal, líquido peritoneal e metástase pélvica e para-aórtica) diretamente relacionados ao prognóstico e sobrevivência. Por outro lado, conhece a real extensão da doença, para selecionar pacientes com risco de recaída e, portanto, candidatos à terapia adjuvante.²⁴

A importância dos fatores de risco no câncer de endométrio e metástase linfonodal foi reconhecida em 1988, quando o critério de estadiamento do câncer endometrial foi mudado de uma análise clínica para um sistema de estadiamento cirúrgico e em 2009, a FIGO modificou este sistema de classificação como se encontra na tabela a seguir^{3,5}

Quadro 2: ESTADIAMENTO – FIGO 2009

Estádio I: o carcinoma está confinado ao corpo uterino.

Ia – Tumor limitado ao endométrio ou invasão menor que a metade da espessura do miométrio (G1, G2 e G3)

Ib – Invasão igual ou maior que a metade da espessura do miométrio (G1, G2 e G3).

Invasão glandular do colo deve ser considerado Estádio I.

Estádio II: o carcinoma invade do estroma cervical (G1, G2 e G3), mas ainda está limitado ao útero.

Estádio III: carcinoma com infiltração local ou regional. **IIIa**

– Tumor invadindo serosa e/ou anexos (G1, G2 e G3). **IIIb** –

Envolvimento vaginal e/ou parametrial (G1, G2 e G3).

IIIc – Metástase para linfonodos pélvicos e/ou retroperitoneais (G1, G2 e G3).

IIIC1 – Linfonodos pélvicos comprometidos.

IIIC1 – Linfonodos pélvicos comprometidos.

IIIC2 – Linfonodos retroperitoneais comprometidos.

Lavado peritoneal deve ser reportado, porém sem alterar o estadiamento.

Estádio IV: invasão de órgãos adjacentes ou a distância.

III.4 Tratamento

Ao se identificar uma lesão precursora, o tratamento prevenirá o câncer. A identificação dessa lesão, embora almejável, não é custo-efetiva, devido à baixa prevalência do carcinoma endometrial, que ocorre em 5/1.000 mulheres em idade maior que 45 anos, época de maior incidência da neoplasia. Assim, os programas de rastreamento, se aplicados, se tornam ineficientes. O American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) e a Society of Gynecologic Oncology (SGO) não recomendam rastreamento de rotina. A American Cancer Society (ACS) recomenda rastreamento anual após os 35 anos de idade, com biópsia endometrial anual, para mulheres portadoras de mutação genética correlacionada ao câncer de cólon não polipoide (HNPCC) ou suspeita familiar para esse risco, síndrome de Lynch II.²⁰

Diante do diagnóstico de câncer de endométrio, está indicado o procedimento cirúrgico que é a modalidade primária para o tratamento desta patologia. O tratamento continua relativamente inalterada ao longo dos últimos 40 anos, contando principalmente com a cirurgia para alcançar a cura. Sobrevida é fortemente dependente de fase cirúrgica, que é determinada pelo sistema de classificação adotado pela FIGO.^{1,17}

A cirurgia constitui-se em histerectomia total abdominal, seguida de salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia pélvica e para-aórtica.¹⁷ Inclui-se ainda a remoção das estruturas anexiais restantes, e estadiamento cirúrgico adequado em pacientes considerados de risco para doença extra-uterina. Durante os últimos anos, o interesse no carcinoma endometrial aumentou consideravelmente e as investigações sobre as seguintes áreas têm aumentado nossa compreensão de como podemos reduzir o risco de adquirir a doença e como poderíamos melhor utilizar as modalidades cirúrgicas e não cirúrgicas disponíveis. Englobando:

- utilização ótima de radioterapia adjuvante;
- efeito da terapia hormonal;
- papel da quimioterapia;
- eficácia da linfadenectomia;
- predisposição genética para a doença; e

- influência de histotipos menos comuns.

III.5 A linfadenectomia

Sempre houve um vigoroso debate sobre os benefícios da linfadenectomia pélvica (mais ou menos paraaórtica) . Embora a avaliação dos linfonodos pélvicos e para-aórticos tem sido recomendada desde 1988 , a FIGO não definira nem a extensão anatômica da linfadenectomia ou mesmo o número de linfonodos colhidos a serem considerados adequados para a avaliação de cadeias lifonodais pélvicas e para-aórticas . Esta questão é ainda mais complicada quando as pessoas tentam avaliar a adequação da linfadenectomia que foi realizada . Há também falta de consenso sobre a extensão do estadiamento cirúrgico no carcinoma endometrial.

Alguns autores sugerem a realização de linfadenectomia pélvica e paraaórtico completa em todos os pacientes com carcinoma de endométrio porque linfonodos positivos (incluindo os gânglios linfáticos paraaórtico isoladas) são comuns em todos os graus. Relata-se que a sobrevivência e o carcinoma relacionado à sobrevida livre de recorrência foram melhores com a cirurgia de linfadenectomia padrão mais do que com a terapia adjuvante para o tratamento do tipo adenocarcinoma endometrióide de alto risco.

As últimas recomendações do Instituto Nacional do Câncer para a gestão do adenocarcinoma de endométrio, para formas endometrióides (tipo 1 classificação da OMS) recomendam uma redução no tratamento cirúrgico. Para formas de baixo risco de endometrióides (Estágio IA, de grau 1 ou 2 – FIGO 2009) ou de risco intermediário (estágio IA, IB fase de grau 3 ou grau 1 ou 2 – FIGO 2009), "a linfadenectomia não é recomendado." "No entanto, isso pode ser considerado no caso da fase IB, grau 2 ou IA, de grau 3 com a invasão do miométrio. ¹⁷

A hipótese LNS o propõe como o primeiro linfonodo em uma bacia linfática regional que recebe o fluxo de linfa a partir do tumor primário. O estado histológico do LNS pode prever com precisão o status da cadeia linfática regional. Assim, se o status SLN é negativo, uma linfadenectomia regional pode ser evitado. Ao evitar a linfadenectomia sistemática, a morbidade associada com este procedimento pode ser reduzida.¹¹

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho do Estudo

Revisão Sistemática.

IV.2 Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática

Foi realizada uma busca de artigos científicos publicados desde o primeiro estudo de técnica de análise do linfonodo sentinela em 1996 por Burke et al., utilizando-se as palavras: câncer de endométrio; linfonodo sentinela; linfadenectomia pélvica; linfadenectomia retroperitoneal.

Para reconhecer a natureza científica do artigo, foi feita a leitura do RESUMO/ABSTRACT. Foram analisadas meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados com resumo, materiais e métodos e análises estatísticas confiáveis, publicados em revistas indexadas e com fator de impacto igual ou superior a 1,5.

Artigos que por ventura, foram identificados como muito semelhantes ou idênticos foram excluídos da pesquisa, ao passo que os artigos que apresentaram os critérios de inclusão, foram lidos e avaliados minuciosamente.

IV.3 Fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura

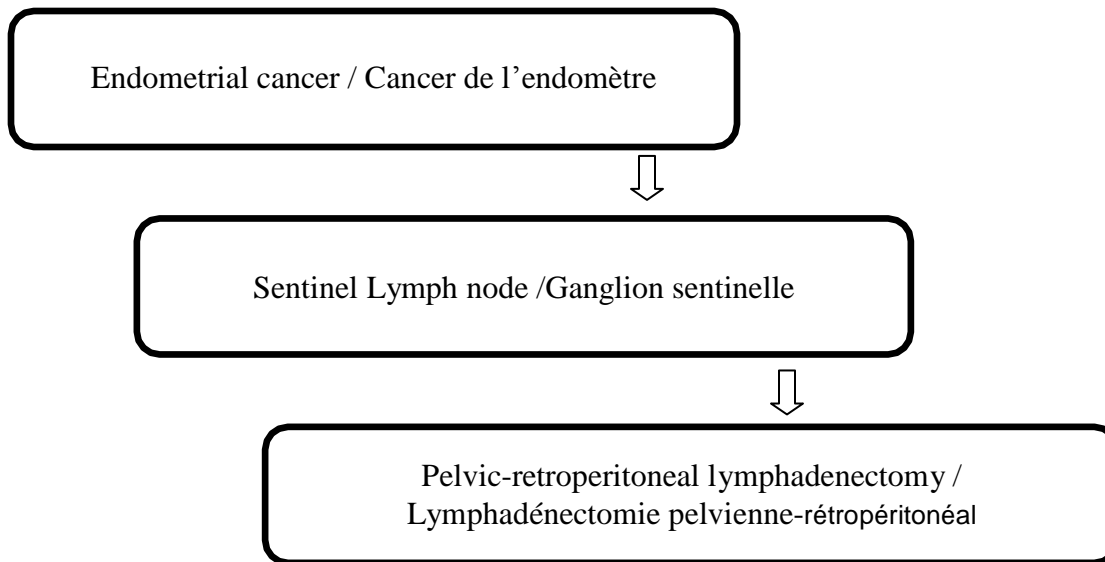
Para o presente estudo, as fontes de informação para pesquisa foram o PubMed.

IV.4 Estratégias usadas para pesquisa da literatura

Para a realização da pesquisa no PUBMED, foram pesquisadas as palavras-chave e restrição para artigos disponíveis gratuitamente, publicados a partir do estudo pioneiro de Burke et al. nos últimos 10 anos, estudos apenas em humanos. Foram selecionados ensaios clínicos escritos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa e analisados somente a última

publicação, quando foi publicado pela mesma equipe de pesquisadores. A sitemática de busca encontra-se na Figura 1.

Figura 1. Estratégia para busca de artigos

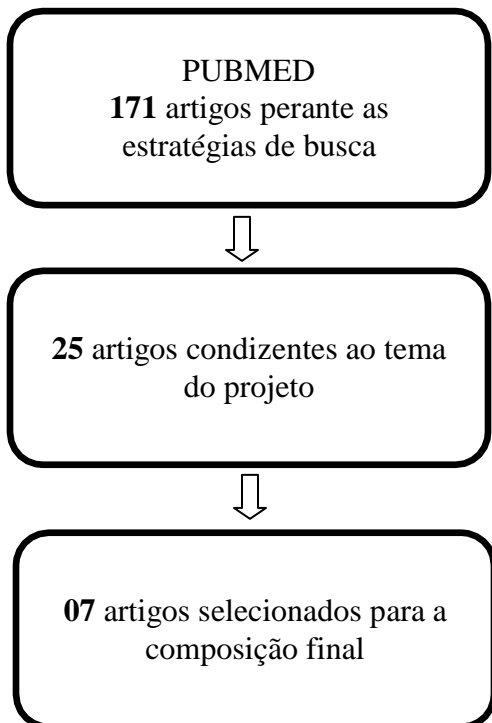


V. RESULTADOS

V.1. Seleção dos artigos

Foram selecionados os artigos que apresentavam relatos da análise do linfonodo sentinela como técnica alternativa para a terapia do câncer de endométrio. Inicialmente foram encontrados 171 artigos no PUBMED. Então, partindo da leitura do ABSTRACT/RÉSUMÉ, foi feita a seleção de 25 artigos condizentes ao tema do projeto. À leitura dos mesmos, 07 foram selecionados para compor a presente revisão sistemática. A figura 2 ilustra o processo de busca dos artigos na literatura científica.

Figura 2. Processo de busca na literatura científica



Dos artigos selecionados para a composição final, os mais antigos datam de 2009 e o mais recente, 2013. A maioria é de produção em língua inglesa e um em língua francesa.

Apresentam desenhos de estudo variados, como é demonstrado na tabela 1.

Quadro 3: Artigos selecionados.

Título	Desenho	Autores	Ano de publicação
<i>The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes.</i>	Restrospectivo	<i>Joyce N. Barlin et al</i>	2012
<i>Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes</i>	Retrospectivo	<i>Khoury-Collado F et al</i>	2012
<i>Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial Cancer</i>	Prospectivo	<i>Jeffrey How et al</i>	2009

[Continua]

Quadro 3: Artigos selecionados.

<i>Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the sur-</i>	Prospectivo	<i>Nadeem R. Abu-Rustum</i>	2009
<i>Limits of lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in women with endometrial cancer</i>	Retrospectivo	<i>Marcos Ballester et al</i>	2009
<i>Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer</i>	Retrospectivo	<i>A. Achouri et al</i>	2013
<i>Arguments contre le ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre : les arguments en sa défaveur</i>	Revisão de literatura sem metanálise	<i>A. Peres et al</i>	2012

V.2 Características dos Estudos

A abolição da linfadenectomia pélvica e / ou gânglios para-aórticos, seguindo as recomendações mais recentes do INCA, nos estágios iniciais, exceto para estágios de alto risco (invasão miometrial > 50% com presença de grau 3, êmbolos e tipo II histológico) é considerada em todos os estudos. A análise do linfonodo sentinela pela injeção do azul de metileno é a modalidade mais estudada até o momento, tendo sido aplicada/dissertada em

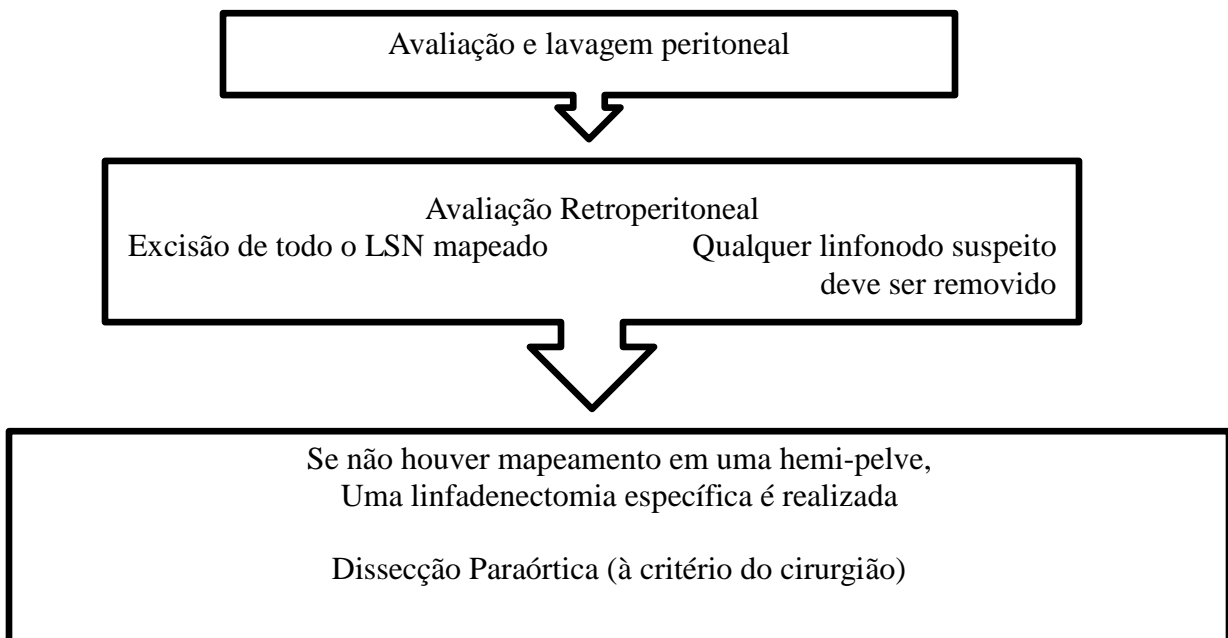
todos os estudos utilizados. A detecção de LNSs foi realizada através de visualização direta de vasos linfáticos e linfonodos de cor azul, e / ou por detecção de radioatividade. Todos os pacientes dos estudos tiveram corante azul injetado no colo do útero. Este é o sitio considerado mais fácil e conveniente por evitar a necessidade de uma injeção pré-operatória usando medicina nuclear e linfocintilograma, que está associada com custos adicionais e desconforto, e na experiência dos autores, não melhora as taxas de detecção.

- ☞ *Joyce N. Barlinet et al* aplicaram o corante em todos os casos, com excisão de todos os LNS mapeados e linfonodos suspeitos, independentemente do mapeamento. Sem mapeamento do LNS, a dissecação do LNS foi realizada.
- ☞ *Khoury-Collado F et al* realizaram a análise patológica de rotina do LNS em todos os pacientes com CE. Se LNS negativo, houve dissecação adicional e imuno-histoquímica.
- ☞ *Jeffrey Howet et al* fizeram a avaliação de pacientes com CE que irão de submeter à linfadenectomia bilateral completar, a partir do mapeamento do LNS na sala de operação.
- ☞ *Nadeem R. Abu-Rustum et al* realizaram estudo prospectivo não randomizado em pacientes com CE que passariam por linfadenectomia de rotina.
- ☞ *Marcos Ballester et al* estudaram a taxa de identificação do LNS, em pacientes com câncer de endométrio que passariam em seguida por histerectomia e linfadenectomia sistemática.
- ☞ *A. Achouriet et al* realizaram estudo retrospectivo com pacientes que haviam sido submetidos a linfadenectomia sistemática dos canceres de endométrio, ovário e cérvix. Foi analisada a incidência de linfocistos e linfedema.
- ☞ *A. Peres et al* realizaram uma revisão de literatura sem metanálise discorrendo a respeito dos atuais argumentos contra a análise do LNS no CE.

V.3 Resultados dos Estudos

Joyce N. Barlin et al realizaram um estudo com 6 anos de duração de 2005 a 2011, contando com a participação de 498 pacientes que foram submetidos ao mapeamento do LNS. Ao menos 1 linfonodo foi removido em 95% dos casos (474/498); ao menos um LNS foi identificado em 81% dos casos (401/498). Para toda a população em todos os que o mapeamento foi tentado, a contagem de LNS mediana foi de 3 e a mediana da contagem total de linfonodos foi de 8 (variação de 0-59). O LNS diagnosticou corretamente 40/47 pacientes com metástases que tinham pelo menos um LNS mapeado, gerando uma percentagem de falsos-negativos para a detecção de metástases linfonodais a partir do linfonodo sentinela de 15%, sofrendo queda de 2% com a aplicação do algoritmo de avaliação e lavagem peritoneal abaixo. (para a pratica clinica, um índice de falso negativo aceitavelmente baixo é de 1,9%). (fig 3)

Figura 3. Algoritmo cirúrgico para CE.

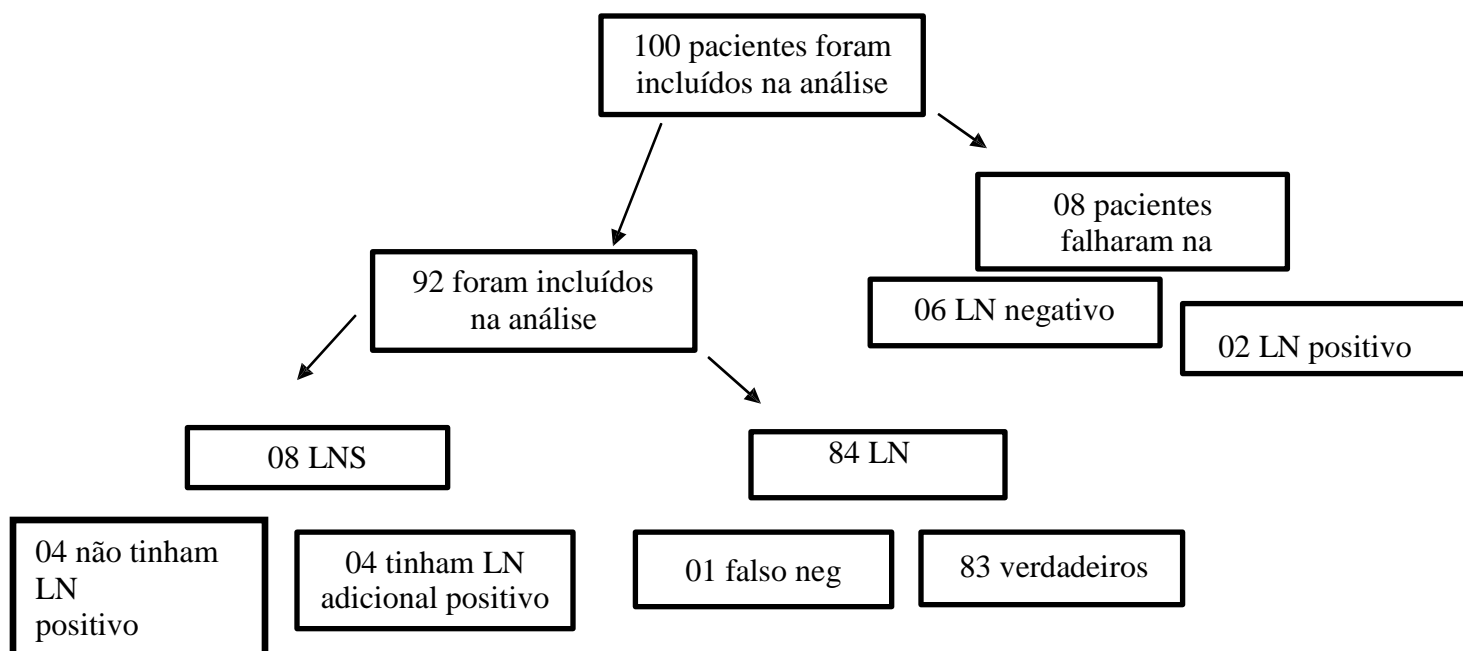


Os autores concluem que para a implementação satisfatória do mapeamento do câncer de endométrio, é necessário haver a adesão de um algoritmo cirúrgico e vai além de apenas a remoção de linfonodos sentinelas marcados e fornece uma aceitável baixa taxa de falsos-negativos. A retirada de qualquer linfonodo suspeito com linfadenectomia específica fazem parte integral desse algoritmo. Ademais, a avaliação do número de falsos negativos se faz imprescindível.

Recentes achados sugestivos, como o estudo de Khoury-Collado et al, em 2011, demonstraram que após uma injeção cervical, os linfonodos sentinela são três vezes mais propensos a abrigar a doença do que os não-linfonodos sentinela. No estudo, foram revistos os resultados de todos os pacientes submetidos a mapeamento linfático como parte de sua cirurgia para câncer de endométrio no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) entre setembro de 2005 e março de 2010. Houve uma taxa de detecção do LNS de 84% dos casos. Não foi reportado a taxa de falso-negativos já que o número e local do LN não sentinela não foi standartizado e variou do critério de cada cirurgião. Excluindo-se os 8 casos com LNS positivo apenas ao ultra-estadiamento, 24/801 (2,99%) dos LNS e 30/2698 (1,11%) dos não-LNS foram positivos para doença metastática ($p = 0.0003$). Além disso, com a maior análise patológica por cortes seriados e ultra-estadiamento imunohistoquímica, os patologistas são capazes de detectar um adicional de 3% de micrometástases para LNSs, que podem ter sido de outra forma perdidos por H & E de rotina. Estes achados apontam para uma real importância de sua avaliação preditora.

Jeffrey How et al realizaram estudos acerca do tema de dezembro de 2010 a abril de 2012 com 100 pacientes que tinham passado por verificação histológica de CE na evolução pré-operatória e foram submetidos ao mapeamento linfático, sendo incluídos no estudo, foi feita linfadenectomia sistemática com ou sem linfadenectomia para-aórtica, a depender do estágio pré-operatório, de menor ou maior gravidade. (fig 4)

Figura 4 Organograma representando resultados da população estudada

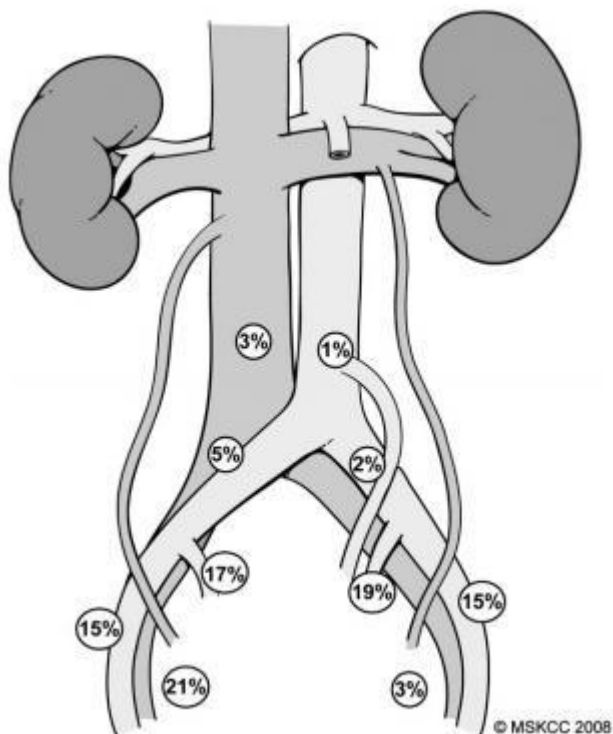


A detecção do LNS ficou em torno de 93.2% (95% CI 85-97) para endometrióide (tipo I) e 88,5% (CI 71-96) para tipo não endometrióide (tipo II). Os achados de sensibilidade e especificidade através da avaliação do LNS foram de, respectivamente, 89% e 100%. 83 dos 84 casos analisados, eram verdadeiros negativos, extraindo um valor preditivo negativo de 99%. A detecção dos LNSs foi independente do tipo histológico ou grau de carcinoma endometrial.

NadeemR. Abu-Rustum et al, em análise da biópsia do LNS sequenciada por linfadenectomia, acompanharam quarenta e dois pacientes com diagnóstico pré-operatório de câncer de endométrio grau 1, tratados num período de dois meses. A linfocintilografia detectou LNSs em 30 pacientes (71%) e a localização intraoperatória foi possível em 36 pacientes (86%). A sensibilidade do procedimento nos 36 pacientes que tiveram LNS identificado, foi de 100%, não houve nenhum caso falso-negativo. O LNS era o único linfonodo positivo em três quartos dos casos de metástase nodal; e em um caso, não LNSs

adicionais também foram positivos. O autor demonstra o fato que a taxa de detecção do LNS está relacionada a fatores anatômicos e técnicos, tais como a adequação da injeção, o local da injeção, a substância injetada, e as técnicas utilizadas para identificar o LNS. Certamente, um mapeamento do LNS bem sucedido requer uma dedicada equipe cirúrgica, bem como a radiologia e patologia ginecológica. Semelhante a qualquer outro procedimento cirúrgico, há uma curva de aprendizagem, e com mais casos realizados, as taxas de detecção provavelmente tendem a melhorar. Há três locais de injeção atualmente descritos no mapeamento linfático do câncer de endométrio: 1) o corpo uterino subserosal / miométrial, 2) o colo do útero, e 3) o endométrio através de histeroscopia (figura 5).

Fig.5: Representação sistemática da localização e frequência do linfonodo sentinela em grau I de câncer de endométrio.



Os autores concluem que o mapeamento do LNS é viável em paciente com grau 1 de CE e pode ser uma opção cirúrgica razoável para este grupo seletivo de pacientes, os quais têm maior probabilidade de ter a doença confinada ao útero no momento do ato cirúrgico.

Ballester et al encontraram micrometástases em metade dos LNSs, que não teriam sido diagnosticadas pela histologia convencional. Seus estudos foram conduzidos de julho de 2002 a março de 2007, com 38 pacientes. A taxa de detecção da linfocintilografia foi de 84,5 % (32/38), com média de 1.9 linfonodo por paciente. A biópsia do LNS aumenta em 10% os pacientes com baixo risco CE e 15% dos pacientes com risco intermediário CE, que não teriam sido submetidos a linfadenectomia no estudo ASTEC. Isto levanta a questão do valor do envolvimento da micrometastáse. Nós já sabemos a importância da metástase linfonodal em relação ao prognóstico em CE. No entanto, a importância do envolvimento micrometastático do LNS ainda não é conhecida.

O aumento da validade do mapeamento do LNS em aparente estágio inicial (baixo risco a risco intermediário) é demonstrado no ensaio apresentado por Ballester e colegas, com 15% dos pacientes nesse grupo tendo linfonodos positivos e uma proporção significativa detectada apenas pelo ultra-estadiamento no estudo do LNS. Foi realizado um estudo multicêntrico com 125 pacientes e uma taxa de detecção de 89% usando duas injeções cervicais, mas também relataram uma taxa de falso-negativo de 15% (n = 3). Dois pacientes apresentaram nódulos metastáticos contralaterais ao LNS em biópsia pélvica e um paciente teve um nó metastático na área paraaórtica.

O ensaio foi conivente com dados anteriores a respeito do grau I de câncer endometrial, em que 11% dos pacientes possuíam LNS positivo, e também conivente com os recentes dados apresentados em encontro da Sociedade de Ginecologia e Oncologia, no qual a incorporação do protocolo de mapeamento do LNS com ultra-estadiamento foi capaz de identificar 8% de linfonodos regionais positivos em grupo de pacientes presumivelmente com baixo risco, os quais em algumas práticas, talvez não tivessem tido nenhuma detecção nodal.

Os dados por Ballester e colegas, bem como os relatórios de outros estudos ao redor do mundo, apoiam a incorporação de um algoritmo de mapeamento do LNS no estadiamento do câncer endometrial, particularmente para o grupo de baixo risco presumido. Os resultados distintos em pacientes com grau 1 e grau 2 do tumor, argumentam fortemente para o uso de mapeamento linfático nesta população, na qual a avaliação da cadeia linfonodal não é uniformemente realizada. A tabela a seguir sintetiza os resultados encontrados nos diferentes estudos:

Tabela 1: Comparação entre os diferentes estudos

Estudo	Número N de pacientes	Taxa de identificação do LNS	Taxa de falso-negativo
Joyce N.B et al	498	81%	15%
Khoury-Collado et al	266	84%	?*
Jeffrey How et al	100	92%	1,08%
NadeemR. Abu-Rustum et al	42	86%	0%
Ballester et al	38	84,5 %	15%

(*) dado não reportado

Nos estudos apontados por A.Peres et al, um grande número de fatores de risco para disseminação linfonodal são identificados como: tamanho do tumor, tipo histológico (carcinoma seroso, seropapilar e células claras ou carcinosarcoma), grau histológico, a presença de embolia linfovascular e a invasão miometrial profunda. Infelizmente, estes dados são mal avaliados pré e intra-operatorialmente, aproximadamente, 80% possuem dissecação axilar negativa. O status do linfonodo baseia-se pela linfadenectomia pélvica bilateral e para-aórtica. Este tipo de cirurgia tem uma morbidade significativa. Especialmente porque os pacientes com câncer de endométrio geralmente têm muitas comorbidades (mulheres idosas, obesas, diabéticas ou hipertensas), podendo aumentar o risco operatório.

Idealmente, a análise do LNS eficaz seria uma técnica que permitisse a sua prática "de rotina" (sem linfadenectomia pélvica se LNS negativo). Deve ser simples, reprodutível e

que melhor refletida a drenagem linfática do tumor (e não do órgão?). Uma elevada taxa de detecção (> 90%), com alta bilateralidade (> 90%) e com a menor taxa possível de falso negativo (<5%). Naturalmente, a elevação da abstenção da linfadenectomia pélvica (se LNS negativo) e diminuição da taxa de recorrência local, como também o impacto sobre a sobrevida global e a sobrevida livre de doença.

Para os autores, um ponto chave e muito debatido para a divulgação da técnica, é a avaliação da taxa de falso negativo. Não há consenso sobre um nível mínimo aceitável, como o câncer de mama. Na literatura, os estudos envolveram amostras pequenas com uma baixa taxa de linfonodos positivos e, portanto, resultados muito diferentes. Em relação ao risco de recorrência e sobrevida sem recorrência e sobrevida global, ainda nenhum estudo relatou resultados quando o LNS foi analisado sozinho. Desde a primeira publicação sobre o LNS no endométrio, nenhum estudo o utilizou rotineiramente.

As consequências maléficas da linfadenectomia para pacientes com câncer de endométrio são discorridas por A. Achouri et al. Os autores debatem sobre as complicações intra e pós-operatórias não específicas, tais como sangramento e lesão de órgãos vizinhos que têm sido extensivamente estudadas. Contudo, os linfocistos pós-operatórios (LPO) e o linfedema de membros inferiores (LMI) receberam atenção limitada até então. O primeiro trata-se de coleções organizadas de linfa que normalmente são assintomáticos e identificados somente após exames de imagem de rotina realizados durante o acompanhamento do paciente, podem causar sintomas se tornam-se muito grandes, colocar pressão sobre estruturas vizinhas, ou tornar-se infectado; o segundo nada mais é do que um edema compressível que é primeiramente detectável ao longo do dorso do pé, mas pode estender-se ao longo do membro inferior e da pélvis. O LMI pode ser assintomático ou associado à dor, eritema e / ou uma sensação de peso. Na ausência de gestão especializada, a infecção do tecido mole pode desenvolver-se, levando a complicações adicionais. Ambos podem afetar substancialmente a qualidade de vida da paciente.

O estudo ainda contribui para o argumento pró-LNS relatando a falta de consenso sobre a extensão da linfadenectomia e os modelos anatômicos ideais (pélvica e aórtica /

renais) necessários para estagiar esses pacientes. Muitos concordam que a identificação da doença microscópica fora do útero pode ajudar a determinar a necessidade de terapia adjuvante; no entanto, como a administração da terapia adjuvante sistêmica é cada vez mais baseada em fatores e achados uterinos e não extra-uterinos, o papel do teste para detectar a doença microscópica em lavagens peritoneais ou biópsias aleatórias de omento e peritônio aparentemente normais, pode se tornar mais questionável. Ademais, é fato que a maioria dos pesquisadores concordam que lavagens peritoneais ou biópsias aleatórias de omento ou peritônio que detectam a doença microscópica provavelmente não alteram o objetivo terapêutico mas podem ser necessários para a terapia adjuvante e prognóstico. O mesmo pode ser verdade para micrometástases em linfonodos aparentemente normais.

VI. DISCUSSÃO

VI.1 O dilema da linfadenectomia

Atualmente, muito se discute sobre o impacto da linfadenectomia pélvica e retroperitoneal no câncer de endométrio. A importância de conhecer o status nodal nesta doença reside no fato dele ser um importante fator prognóstico e fator-chave na estratégia terapêutica. A metástase linfonodal está relacionada a uma redução líquida na sobrevida livre de doença e sobrevida global. De fato, a sobrevida livre de doença em cinco anos é de aproximadamente 87 - 90% na ausência de comprometimento dos linfonodos, 71 - 75% em caso de comprometimento de linfonodos pélvicos e 36 - 38% em caso de metástase linfonodal para-aórtica.^{14,17}

Desde novembro de 2010, com a publicação das novas recomendações do INCA sobre gestão de câncer endometrial, estamos diante de uma potencial terapia nesta doença. E assim, tendo em vista os resultados dessas recomendações, a verdadeira pergunta a fazer é: "Até onde existe um espaço para a exploração do linfonodo no câncer endometrial em fase inicial?"

De fato, as recomendações mais recentes do INCA propõem a abolição da linfadenectomia pélvica e / ou gânglios para-aórticos nos estágios iniciais, exceto para estágios de alto risco (invasão miometrial > 50% com presença de grau 3, êmbolos e tipo II histológico). Portanto, se o lugar da curetagem tem cada vez mais desaparecido, faz-se necessário então realizar o estudo do linfonodo sentinela nesta patologia? ¹⁷

VI.2 Estudos pioneiros a cerca do LNS

Dois grandes ensaios de controle randomizados (ASTECC e Benedetti Panici et al) recentes demonstraram que a linfadenectomia sistemática de rotina não melhorou a recorrência global ou as taxas de sobrevivência. Os defensores da linfadenectomia afirmam que a informação histológica adquirida com o status do linfonodo permite melhores decisões em relação ao tratamento adjuvante pós-operatória, permitindo a evitar o excesso

terapêutico.¹⁰ Ambos os estudos prospectivos, notadamente, fundamentaram as recomendações da FIGO de 2009.

O estudo ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer), envolvendo 85 centros em quatro países, randomizou 1.408 mulheres com diagnóstico de carcinoma de endométrio para receberem tratamento cirúrgico primário (histerectomia total abdominal seguida de salpingo-ooforectomia bilateral) associado ou não à linfadenectomia pélvica entre o ano de 1996 a 2006. Foi avaliado o impacto da linfadenectomia pélvica na sobrevida global e na sobrevida sem reincidência entre 514 pacientes com câncer fase endometrial I.^{14,16} Aos cinco anos, a sobrevida global foi de 85,9 % e 90,0 % no grupo que se submeteu à linfadenectomia e o grupo sem linfadenectomia, respectivamente. A diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,50$). Da mesma forma, a sobrevida livre da doença foi respectivamente, 81,0 % e 81,7 % nos dois grupos e estatisticamente não significativa ($p = 0,68$).¹⁶

Neste estudo a conclusão foi que realizar linfadenectomia pélvica em pacientes com carcinoma de endométrio em estádios iniciais não traz benefício na sobrevida e na prevenção de recorrência. A indicação para a linfadenectomia deve, portanto, ser limitada ao CE de alto risco, e deve ser baseado em uma biópsia pré-operatória e ressonância magnética. Infelizmente, a relação entre o pré-operatório e pós-operatório foi mostrada ser discordante, com discrepâncias em até 46% dos casos. A discordância na avaliação de ressonância magnética também é considerável, com melhores resultados desde a modificação da classificação FIGO em 2009.

Panici et al, publicaram um estudo prospectivo randomizado com o mesmo propósito: avaliar o impacto da linfadenectomia sistemática na cirurgia do câncer de endométrio. Foi observado que a linfadenectomia é uma boa modalidade de estadiamento, alguns pacientes mudaram de estádios iniciais para o estágio IIIC (FIGO).^{7,22} O mesmo foi constatado em estudos posteriores, quase 15% dos pacientes considerados como tendo uma lesão de grau 1 no pré-operatório passa a ter lesões de grau superior ao final, na patologia pós-histerectomia e até 20% dos pacientes elevam o estágio na análise final da patologia.^{10,11} A maioria dos ginecologistas e muitos oncologistas ginecológicos poderiam abster-se de fazer linfadenectomias em pacientes com grau I FIGO de câncer endometrial na biópsia, associando o diagnóstico obtido com baixo risco de metástase. Deve-se ressaltar que a

biópsia de endométrio não demonstra a lesão inteira e não se pode presumir que a gradação histológica na biópsia necessariamente se correlacione com a extensa amostragem final após a histerectomia.¹⁰ As pacientes que realizaram linfadenectomia sistemática tiveram uma maior taxa de complicações pós-operatórias.

O autor finaliza o estudo concluindo que embora a linfadenectomia pélvica sistemática melhorou significativamente o estadiamento cirúrgico, a linfadenectomia sistemática ao tratamento cirúrgico do câncer de endométrio não elevou a sobrevida livre de doença e a sobrevida global em comparação às pacientes que não realizaram linfadenectomia e refere um aumento na morbidade associada à modalidade sem alterar a história natural da doença.^{5, 22}

VI.3 A avaliação do LNS como método alternativo

Esta técnica tem sido descrita pela primeira vez para o câncer do endométrio por Burke et al em 1996. O LS se mostra atraente na teoria de câncer endometrial por várias razões. Permitiria um procedimento menos invasivo e menos mórbido do que a linfadenectomia retroperitoneal clássica especialmente para as fases iniciais. A técnica do LS também é capaz de esclarecer o mapeamento linfático do tumor, destacar a drenagem do útero em locais inexplorados pelos padrões da linfadenectomia pélvica e destacar metástases "escondidas" pela realização do ultraestdiamento ganglionar.²³

É constatado um risco de subtratamento cirúrgico ou tratamento excessivo tanto com a avaliação radiológica pré-operatória quanto a avaliação histológica sozinha. A biópsia do LNS poderia, portanto, resolver esta questão, agindo como um procedimento de "*middle-of-the-road*" (no meio do caminho) entre uma linfadenectomia pélvica e para-aórtica completa invasiva e a ausência de avaliação do linfonodo¹⁴

O estudo mostrou ainda um tempo de internação maior e um aumento na morbidade relacionada ao tratamento, principalmente com o aparecimento de linfedema de membros inferiores no grupo que foi submetido à linfadenectomia. Estes resultados são discutíveis devido a um certo número de vieses, com, notadamente, mais pacientes de alto risco com

câncer ou câncer avançado no grupo da linfadenectomia e múltiplos tipo de tratamentos adjuvantes (quimioterapia ou radioterapia) em diferentes grupos.¹⁶

No câncer de endométrio em estágio inicial, a frequência de metástases linfáticas varia de 5% a 18%. Assim, a grande maioria dessas mulheres não se beneficia da linfadenectomia sistemática.^{13,22} A maioria das pacientes possuem o câncer in situ, limitado ao útero. Dependendo da série, de 0 a 20 % de dissecação dos nódulos linfáticos efetuadas foram positivos nos estádios I e II. Estes resultados sugerem a realização de cirurgia menos agressiva para a exploração linfática.

O mapeamento do LNS tem sido proposto como uma técnica alternativa para obter informações adequadas sobre a extensão dos linfonodos envolvidos por doença metastática, permitindo assim, o planejamento ideal da terapia adjuvante, evitando possíveis complicações, tais como danos em vasos sanguíneos e nos nervos, linfocistos pós-operatórios (LPO) e linfedema de membros inferiores (LMI). Na literatura, se encontram como morbidades: febre (31,5%) , infecção de sítio cirúrgico (4,7%) , embolia pulmonar (1,3%) , morte (0,7%) , perda de sangue e transfusão, além de linfocele sintomática (1,3% - 1,7%) e linfedema sintomático. (0,7%-3,5 %).^{10,17}

O status linfonodal é um importante fator prognóstico no câncer endometrial. A biópsia do LNS tem sido relatada no contexto do câncer de endométrio há mais de 15 anos, mas ainda não foi incorporada como um procedimento padrão de atendimento da doença. A complexa drenagem uterina, as várias modalidades de injeção de traçador, e a falta de grandes séries prospectivas, e a difícil comparação entre os estudos ,devido à grande heterogeneidade entre eles, pode explicar esta situação.^{14,23}

O estudo do LNS permite uma análise aprofundada do gânglio sentinela por imunohistoquímica e corte em série (ultrastaging). O resultado disso é o ultra-estadiamento destacando células isoladas do tumor e micrometástases. Por outro lado, o autor afirma que no estudo não são levados em conta a nova classificação FIGO, ou nenhuma nova classificação anatômica patológica. Assim, para o mesmo, a descoberta de metástases escondidas, por meio do ultra-estadiamento, não leva tanto à mudança terapêutica.¹⁷ Porém, sendo as conclusões da análise do LNS tão minuciosas, não estariam as atuais classificações um tanto ultrapassadas?

Outros autores sugerem que o papel da linfadenectomia é terapêutico em um grupo de pacientes portadores de câncer de endométrio. Kilgore et al, em 1995, foi o primeiro autor a defender a linfadenectomia pélvica no tratamento das pacientes portadoras do CE. No seu estudo retrospectivo foi observado melhora na sobrevida global naquelas submetidas à retirada dos linfonodos. Mariane et al., também observou melhora na sobrevida das pacientes que realizaram a linfadenectomia, no entanto, sugere que as mulheres sem invasão do miométrio, carcinoma endometrial de baixo grau e sem evidência de tumor metastático, não devem ser submetidas à linfadenectomia e que o procedimento seja reservada para aqueles com estágios avançados da doença ou com células claras ou câncer papilar seroso ¹³.

No estudo SEPAL, foi avaliado o impacto na sobrevida das pacientes submetidas à linfadenectomia pélvica e retroperitoneal e foi observado melhora nos resultados de um grupo de pacientes. Chan et al, realizaram um estudo retrospectivo, avaliando o desfecho de 39.396 pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico do câncer de endométrio com o propósito de determinar o impacto da linfadenectomia no tratamento de pacientes com carcinoma de endométrio. Os autores concluíram que existe uma associação significativa entre a extensão da linfadenectomia e ganho de sobrevida para pacientes com carcinoma de endométrio em estadios iniciais, excetuando-se os de baixo risco (estadio IA, IBG1 e IBG2).

Embora a disseminação linfática se constitui como a principal via de propagação de câncer de endométrio, o papel da linfadenectomia para as mulheres com tumores de endométrio em fase inicial é controverso. Alguns cirurgiões recomendam linfadenectomia sistemática de rotina em todos os pacientes, enquanto outros defendem apenas amostragem linfonodal seletiva em mulheres com alto risco de metástases (com tumores de alto grau ou profundamente invasivos). Estes autores acreditam que não há benefício na sobrevida quando se associa a linfadenectomia a modalidade cirúrgica e mais, acrescenta-se o risco de linfedema permanente, além de aumentar a morbidade cirúrgica.⁶

A linfadenectomia pélvica / para-aórtica é uma fonte de potenciais graves complicações, especialmente em mulheres com câncer de endométrio, que são muitas vezes idosas, obesas e com comorbidades cardiovasculares. ¹³ Em um estudo retrospectivo incluindo 250 pacientes, Konno et al avaliaram a morbidade da linfadenectomia pélvica e / ou lombossacral em pacientes tratados de câncer endometrial. No grupo de pacientes

submetidos somente à linfadenectomia pélvica, foi relatado: linfedema dos membros inferiores em 28,3%, uma linfocele (6 cm) não infectada em 5,8%, infectados e sintomática em 3,6%, ferimento visceral em 2,2%, trombose venosa em 2,2%. Estas complicações levaram a uma taxa de reoperação em 4,3% dos casos.¹⁶

VI.4 A identificação do LNS

Para evitar as complicações da linfadenectomia sistemática nas pacientes portadoras de câncer de endométrio muitos autores vem defendendo a identificação do linfonodo sentinela, definido como o primeiro linfonodo regional que recebe a drenagem linfática de um determinado órgão.⁶ Caso o linfonodo sentinela seja negativo para doença metastática, espera-se que os outros linfonodos regionais estejam também livres de doença. Assim, se o status do LNS é negativo, uma linfadenectomia regional pode ser evitada. Ao evitar a linfadenectomia sistemática, a morbidade associada com este procedimento pode ser reduzida.¹¹ As estimativas da sensibilidade e especificidade deste para a detecção de doença metastática têm variado bastante a depender da técnica e encontra-se ainda em fases de teste.⁷

A avaliação do LNS tem sido aceita como uma alternativa à linfadenectomia em muitos tumores, incluindo melanoma e, mais recentemente, o câncer de mama. Em malignidades ginecológicas, esse procedimento está bem estabelecido no câncer vulvar.¹³ No entanto, assim como nesses outros tumores sólidos, em que o mapeamento linfático tornou-se prática padrão aceito (mama, melanoma), o mapeamento linfático no cancer endometrial deve ser estabelecido como uma técnica viável, reprodutível e precisa para determinar o status do linfonodo. O estabelecimento desta técnica substituiria a linfadenectomia sistemática, e ao mesmo tempo forneceria o estadiamento cirúrgico adequado e controle local adequado da doença com mínima morbidade obtida. Em oncologia ginecológica o LNS tem sido extensivamente estudado em câncer vulvar, onde o este reflete adequadamente o status linfonodal, e no câncer do colo do útero são várias estudos suportando sua utilização. No entanto, a informação ainda é limitada no câncer endometrial.²⁴

No estudo de F. Khoury-Collado et al., é demonstrado que com tempo e esforço dedicado e aumento do volume cirúrgico de casos, a taxa de detecção do LNS em câncer endometrial melhora significativamente. A taxa de falsos negativos obtidos em muitas séries de mapeamento linfático no câncer de endométrio é de 0%, em ambas as fases do estudo. Contudo, devido ao número limitado de pacientes incluídos nestes estudos e no relatório, somada à relativamente baixa incidência de metástases nos linfonodos do câncer endometrial, os autores admitem que um maior número de pacientes seria útil para estabelecer ainda mais esta baixa taxa de falsos negativos.⁶

Quanto à localização do LNS, em estudo realizado por Nadeem R. Abu-Rustum et al apresenta resultado condescendente com o achado global: 40% dos LNS estavam localizados na pelve direita e 38% estavam localizados na pelve esquerda, além disso, 3% estavam em linfonodos para-aórticos direitos e 0,7% estava em linfonodos para-aórticos esquerdos. No geral, a maioria 89% dos LNS de câncer endometrial grau I foram localizados em linfonodos pélvicos (ilíacos externos / internos ou obturadores) comumente incluído nos modelos de rotina da linfadenectomia pélvica bilateral total. É importante mencionar que estes LNS foram geralmente localizado na região medial e ventral dos vasos ilíacos, e nenhum estava no fundo, área da ilíaca circunflexa, confirmando observações anteriores de que os linfonodos ilíacos circunflexos geralmente não são sentinela à drenagem uterina.¹¹

Ao contrário do caso de câncer de colo uterino, onde o colo do útero é o único local da injeção, vários locais de injeção são supostamente usados no CE. Injeções no colo do útero, endométrio, miométrio têm sido usadas no CE com diferentes abordagens: histeroscópica, laparoscópica e, mais recentemente injeções transvaginal no miométrio.

Estas diferenças em relação aos locais de injeção são em relação a diferenças no modo de drenagem entre estes dois tipos de cânceres. Considerando que a drenagem linfática no colo do útero é exclusivamente através dos linfonodos pélvicos, a drenagem do corpo uterino pode fluir diretamente para os linfonodos da aorta através da veia ovariana, explicando, assim, o fenômeno da metástase em salto. A localização do tumor endometrial é, portanto, determinante na disseminação da doença e no local das metástases linfonodais.¹⁴

O princípio básico da técnica de detecção do LNS, baseia-se na avaliação da drenagem linfática de um órgão e não de um tumor. Em tumores de mama, reconhece-se que a injeção do contraste pode ocorrer tanto em relação ao tumor, ou peri-areolar e a taxa de detecção é a mesma, independentemente do local injeção.

Além disso, no câncer de mama, muitas vezes, só a drenagem axilar é considerada e a identificação de um drenagem linfática mamária interna na cintilografia não altera o tratamento cirúrgico. A ausência de detecção de LNS da cadeia para-aórtico pode ser atribuída a esta técnica de injeção, mas o risco de não detectar adenocarcinomas metastáticos nodais isolados na cadeia endometrial, quando este é limitado ao corpo uterino, parece muito baixo. AbuRustum et al., mostrou que 1,6% dos pacientes operados câncer endometrial tinham doença metastática isolada em cadeia para-aórtica. Para tumores no endométrio de baixo risco ou risco intermediário, o risco de doença metastática isolada é extremamente baixo.¹⁶

No estudo, em 14% dos pacientes não foi possível identificar o LNS no mapeamento. Os fatores contribuintes para a falha foram: obesidade mórbida; em 50% dos casos não identificados, a cirurgia foi realizada por cirurgiões iniciantes, com pouca experiência; e finalmente, como último empecilho, tiveram a anatomia tortuosa de vasos pélvicos.

As primeiras séries de estudo sobre o LNS no CE usaram uma injeção no miométrio nas paredes anterior e posterior do fundo uterino. Desde o estudo pioneiro de Burke et al do MD Anderson Cancer Center, publicado em 1996, muitos investigadores têm explorado o conceito do mapeamento do linfonodo sentinela (LS) no câncer de endométrio.⁷ A primeira descoberta é a ausência de morbidade pós-operatória e no decorrer da cirurgia sobre o procedimento de implantação do azul patente, quer seja no momento da injeção (nenhum choque anafilático) ou intra-operatoriamente. Nenhum ferimento vascular, visceral ou nervoso foram relatados durante a prática bem executada da dissecação do gânglio sentinela.¹⁶

VI.5 Críticas e controversias

Duas questões fundamentais têm dificultado progressos nesta área de pesquisa: a primeira é o debate sobre o local da injeção, com muitos investigadores defendendo a

injeção peritumoral (via histeroscopia) e outros no colo de útero; a segunda, a experiência limitada e pequeno número de casos publicados durante os 10 anos após estudo de Burke (1996–2006). Além disto, a taxa de identificação tem sido muito variável, em torno de 45 a 100%.⁷ O estudo de Torné et al realizou uma injeção guiada por ultra-som transvaginal de um marcador radioativo na parede uterina anterior e posterior ao nível do tumor. Esta técnica tem a vantagem de ser compatível com a drenagem do tumor, 45,4% do marcador recebeu drenagem para-aorta, e a taxa de detecção excedeu 90%. No entanto, a técnica é mais complexa do que a injeção do colo do útero, uma vez que requer perícia na ultrasonografia transvaginal. Além disso, o equipamento específico deve estar disponível na sala de operações, quando uma técnica combinada sequencial é utilizado, a fim de efetuar uma segunda injeção de corante azul.¹⁴

A eficiente avaliação anatomopatológico do LNS por ultra-estadiamento também mostra-se imprescindível para a técnica de biópsia no CE já que, até mesmo o diagnóstico de aglomerados de tumor entre 0,2 e 2 mm ou micrometástases e células tumorais isoladas (células tumorais individuais ou aglomerados de tumores menores que 0,2 mm) é possível.

Torné et al. conseguiu uma taxa de detecção de SLN 90,5% em 74 doentes, mas mais de metade dos casos não detectados foram avaliadas durante a primeira fase de seus estudos, quando o volume do radioisótopo injetado foi inferior (4 ml em vez de 8 ml). Isto indica a necessidade de uma curva de aprendizagem para a técnica de SLN, em particular, para a técnica que exige uma injeção miométrial vaginal durante ultrasonografia. Todos os 13 pacientes (23,6%), com envolvimento de gânglios linfáticos, incluindo quatro pacientes (30,7%) com comprometimento de linfonodos para-aórtica, foram diagnosticados através de uma biópsia LNS.

A biópsia do LNS ainda não tem se mostrado útil na CE como nenhum aumento da sobrevida tem sido evidenciada. No entanto, existem dados que suportam a sua utilidade potencial na detecção de linfonodos metastáticos precocemente e com um menor índice de complicações. Isto é particularmente importante para os pacientes com CE, que podem muitas vezes ser pacientes na menopausa mais velhas e comorbidades como obesidade.¹⁴

Em conclusão, antes de considerar um procedimento de rotina, é necessário padronizar a técnica: validar o local da injeção e que proporcione um aumento de detecção bilateral. A melhor detecção das vias de drenagem para-aórticas, conforme recomendado

para os estágios de alto risco ou risco intermediário. E o mais importante, a avaliação precisa da taxa de falso-negativo com aceitável "Limiar".¹⁷ Sendo assim, futuros trabalhos ainda são necessários para que se estabeleça a real segurança da utilização desta técnica no tratamento do câncer de endométrio.

VII. CONCLUSÃO

1. Antes de considerar um procedimento de rotina, é necessário padronizar a técnica: validar o local da injeção e que proporcione um aumento de detecção bilateral.
2. A avaliação precisa da taxa de falso-negativo com aceitável "limiar".
3. Os diferentes dados encontrados sobre o procedimento do LS no câncer de endométrio apresentam metodologias bastante heterogêneas, inclusive ao nível das populações estudadas.
4. Não está claro nenhum consenso sobre o tipo de procedimento a ser adotado.
5. A análise do LNS pode encontrar espaço nos estágios precoces da doença, onde o risco de disseminação nodal é baixo.
6. Se trata de um meio-termo entre a ausência de exploração da disseminação linfática e a realização de linfadenectomia retroperitoneal completa.
7. Outra vantagem seria o ultraestadiamento pelo LS. Tal técnica apresenta significado do ponto de vista do prognóstico a partir de micrometástases, células tumorais isoladas e atitude terapêutica a adotar.
8. Em virtude de dados inconsistentes e escassos na literatura sobre a indicação de linfadenectomia sistemática nas pacientes portadoras de câncer de endométrio, associado à morbidade do procedimento, a pesquisa do LS surge como um modelo alternativo.
9. Futuros trabalhos ainda são necessários para que se estabeleça a real segurança da utilização desta técnica no tratamento do câncer de endométrio.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Zhang Y, Wang J. Controversies in the Management of Endometrial Carcinoma. Corporation Obstetrics and Gynecology International. 2010; 16.
- 2- INCA (Instituto Nacional de Câncer). A situação do câncer no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006; 114 -120.
- 3- Wright J D, Nicanor I B M, Jalid S, Fujiwara K, Herzog T J. Contemporary management of endometrial cancer. Lancet 2012; 379:1352±60
- 4- ONU (Organização Mundial da Saúde). International. Agency for Research on Cancer. Cancers of the female reproductive tract. WORLD cancer report iarc Press Lyon. 2003; 215.
- 5- Barlin J N, Collado F K, Kim C H, Leitao M M, Chi D S, Sonoda Y, DeLair F D, Barakat R R, Abu-Rustum N D. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. Gynecologic Oncology 2012; 125:531±535
- 6- Khoury-Collado F, Glaser G E, Zivanovic O, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? Gynecol Oncol 2009
- 7- Nadeem R A, MD. The Increasing Credibility of Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. Gynecology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 2012; 100:65.
- 8- Khoury-Collado F, Murray M P, Hensley M L, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. Gynecol Oncol. 2011; 122:251±4.
- 9- Kim S H, Kim H.D, Song Y S, kang S B, Lee H P. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI,” Journal of Computer Assisted Tomography 1995; 19:766–772.
- 10- How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, Probst, S B, Drummond N, Gotlie W. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: A prospective study. Gynecologic Oncology. 2012; 332–337.

- 11- Nadeem R, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow R A, Dao F, Sonoda Y, Levine D A, Brown C L, Chi D S, Baraka R R, Gemignani M L. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: Is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecologic Oncology* 2009; 113:163–169
- 12- Valejo F A M, Guimarães D, Tiezzi W. Tratamento do câncer de endométrio. *FEMINA*, 2009; 37:11
- 13- Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Kerrouv K, Daraï E. Limits of lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in women with endometrial cancer *Gynecologic Oncology*. 2009; 112:348–352
- 14- Touboul C , Bentivegna E , Uzan C , Gouy S , Pautier P , Lhommé C, Duvillard P, Haie-Med C, Morice P. Sentinel Lymph Node in Endometrial Cancer: A Review. *CurrOncol Rep* 2013; 15:559–565
- 15 - Achouri A, Huchon C, Bats A S et al. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *EJSO* 2013; 39:81-86
- 16- Dubernard G, Daraï E, Ballester M. Arguments en faveur du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2012; 40:261–263
- 17- Peres A, Barranger E. Arguments contre le ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre : les arguments en sa défaveur *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2012; 40:264–266
- 18- Develioglu O H, Bilgin T, Yalcin O T, Zalp S O. Transvaginal ultrasonography and uterine artery Doppler in diagnosing endometrial pathologies and carcinoma in menopausal bleeding. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2003; 268(3):175–180
- 19- Rabban J T, Zaloudeck C J. Minimal uterine serous carcinoma: current concepts in diagnosis and prognosis. *Pathology* 2007; 39:125-33.
- 20- Barakat R R, Markman M, Randall M E . Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Quinta edição. 2009
- 21- Orellana H R, Saavedra Y F, Montero D J C, Cisterna C P, Olgún C F, Torretti F M et al. Cáncer de endometrio: experiencia de 10 años em el hospital San Juan de Dios. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2013; 78
- 22- Panici P B, Basile S, Maneschi F. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1707 – 1716

- 23- Bonneau C, Bricou A, Barranger E. Place actuelle de la procedure ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre. Bull Cancer Volume, N° 2; 2011; 98.
- 24- Zénzola V, González C, Lander J S, Contreras I et al. Uso el ganglio centinela con azul patente y radiofarmaco en pacientes con cancer de endometrio. Rev Venez Oncol. 2009; 21(1): 3-10
- 25- Scucces María. Epidemiología del carcinoma de endometrio. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010 Mar; 70(1): 37-41.
- 26 – Spritzer P M , Morsch D M, Wiltgen D. Neoplasias associadas à síndrome dos ovários policísticos. Arquivo Brasileiro de Endocrinolia 2005; 49