

José Carlos Ribeiro Resende Alves

**LINFOCINTIGRAFIA E BIÓPSIA
DE LINFONODOS-SENTINELA, COM USO
ISOLADO DE RADIOFÁRMACO EM DOSE ÚNICA,
NO MELANOMA CUTÂNEO**

Tese apresentada ao Programa do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de “Doutor em Cirurgia”.

Área de concentração: Etiofisiopatologia Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA – Ciências da Saúde

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Walter Antônio Pereira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia: Prof. Edson Samesina
Tatsuo

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia: Prof. Tarcizo Afonso
Nunes

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Prof. Edson Samesina Tatsuo

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Prof. Andy Petroianu

Prof. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Marcelo Dias Sanches

Prof. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Representante discente: Juliano Alves Figueiredo

Área de Concentração em Etiofisiopatologia Cirúrgica

FOLHA DE APROVAÇÃO

Linfocintigrafia e biópsia de linfonodos-sentinela, com uso isolado de radiofármaco em dose única, no melanoma cutâneo

José Carlos Ribeiro Resende Alves

Orientador: Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Tese submetida à banca examinadora, constituída pelos professores doutores abaixo mencionados, para obtenção do grau de “Doutor em Cirurgia”.

Área de concentração: Etiofisiopatologia Cirúrgica

Aprovada em 19 de setembro de 2007

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva (Orientador) - UFMG

Prof. Dr. Renato Santos de Oliveira Filho - UNIFESP

Prof. Dr. João Carlos Simões - SEPAR

Prof. Dr. César Silveira Cláudio da Silva – UFRJ

Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho - UFMG

Belo Horizonte, 19 de setembro de 2007

Ao Prof. Dr. João Baptista de Resende Alves (*in memoriam*), mestre de centenas de cirurgiões, meu pai.

Ao Prof. Dr. Paulo de Castro Correia, ícone da Cirurgia Plástica Brasileira, meu introdutor na “elegante arte de operar”.

Ao Dr. Aloísio Ferreira da Silva Filho, discípulo, filho, amigo e irmão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva, pelo carinho, amizade competência e paciência com que me orientou, na feitura deste trabalho;

aos cirurgiões plásticos doutores Aloísio Ferreira da Silva Filho, Nárlei Amarante Pereira e Eduardo Eustáquio Salera de Carvalho, meus amigos e colegas de trabalho, pela efetiva contribuição no tratamento dos pacientes com melanoma cutâneo;

ao médico nuclear Dr. Adelanir Antônio Barroso e à sua equipe, pelo rigoroso mapeamento linfático pré-operatório dos pacientes e pela inestimável ajuda no transoperatório das biópsias de linfonodos-sentinela;

aos anatomopatologistas doutores José de Souza Andrade Filho e Gil Patrus Mundim Pena, pelos cuidadosos exames especializados, fossem convencionais ou de imunoistoquímica;

ao Dr. Wilson Rocha Filho, pediatra e alergologista, pelos ensinamentos na área de anafilaxia;

à professora de Estatística Julienne Borges Fujii, pela ajuda na interpretação dos resultados do trabalho;

às bibliotecárias Maria Amélia Santos de Faria, pela ajuda na pesquisa bibliográfica; Elza Helena de Almeida Hugo, pela elaboração da ficha catalográfica e Ana Cristina de Vasconcellos pelo trabalho de formatação;

à auxiliar de enfermagem Vilma Conceição Cunha, exemplo de dedicação e fidelidade, que é minha instrumentadora há 35 anos e participou de todas as operações relacionadas ao presente estudo;

ao José Geraldo Júnior, técnico no ensino de Informática, pelos socorros constantes na digitação do trabalho.

RESUMO

Desde 1992, a biópsia do linfonodo-sentinela passou a ser aplicada em melanoma cutâneo, em alguns tumores com alto potencial metastático e no câncer de mama. A linfocintigrafia prévia passou a ser obrigatória, para identificar os linfonodos-sentinela a serem biopsiados. A quase totalidade dos autores associou o emprego de corante vital, especialmente azul patente e azul de isossulfan, ao uso do traçador radioativo e da sonda de detecção de raios gama, no transoperatório. Volumosa literatura mostrou reações adversas com uso de corantes vitais.

Entre dezembro de 1999 a março de 2006, foram submetidos à biópsia de linfonodos-sentinela 50 casos de melanoma cutâneo, estádios 1 e 2 do “American Joint Committee on Cancer” localizados no tronco, membros, cabeça e pescoço. Com uso de fitato de sódio marcado com tecnécio de número 99 de massa atômica, foram mapeados no pré-operatório 56 territórios linfáticos. As biópsias de linfonodos-sentinela foram realizadas sob anestesia local, regional ou geral, no mesmo tempo cirúrgico da ressecção alargada do sítio da lesão primária.

Em todos pacientes, foram encontrados um ou mais linfonodos-sentinela, com emprego exclusivo de radiofármaco, sem uso de corante vital. Com auxílio transoperatório da sonda de detecção de raios gama, todos os linfonodos-sentinela, mapeados pela linfocintigrafia, foram submetidos à biópsia. O método apresentou uma sensibilidade de cem por cento, tendo sido encontrados linfonodos-sentinela em todos os pacientes. Nas 56 bacias linfáticas estudadas, correspondentes a 50 pacientes, houve 44 com linfonodos-sentinela negativos. Treze pacientes apresentaram linfonodos-sentinela positivos. Num caso, somente havia metástase no linfonodo-sentinela intervalar. Trinta e sete pacientes com linfonodos-sentinela negativos, compreendendo 44 territórios linfáticos, que não foram submetidos à linfadenectomia regional radical, permaneceram clinicamente sem metástases, pelo prazo de preservação de dez a 72 meses, com média de 36,86 meses, exceto num paciente que, onze meses após biópsia de linfonodo-sentinela na axila, apresentou acometido linfonodo supraclavicular. Esse mesmo paciente, com 18 meses de pós-operatório, além de metástases viscerais, apresentou recorrência na axila, que havia sido biopsiada. O método apresentou uma especificidade de noventa e oito por cento, havendo o mencionado caso de falso-negativo. Um paciente apresentou

reação alérgica mínima ao radiofármaco, no local da injeção, com prurido, exantema e ulceração de três milímetros, tendo sua operação sido adiada por 15 dias, necessitando segunda dose de radiotraçador. Nos demais 49 pacientes, a biópsia do linfonodo-sentinela foi feita com a mesma dose de radiofármaco utilizada para o mapeamento linfático pré-operatório.

O fitato de sódio marcado com tecnécio de número 99 de massa atômica, usado no mapeamento linfático e na biópsia, se mostrou eficaz em localizar um ou mais linfonodos-sentinela, em todos os casos. As complicações foram escassas e de pequena gravidade. O procedimento se mostrou apropriado para a localização de linfonodos-sentinela intervalares e ectópicos. O índice de resultados falso-negativos foi de dois por cento.

ABSTRACT

Since 1992, sentinel lymph node biopsy is used in cutaneous melanoma, breast cancer and other tumors with great capacity to metastasize. An adequate lymphatic mapping became mandatory in order to localize the appropriate nodes to be removed. In this procedure, the main part of the authors used different radiotracers, combined with different vital dyes and gamma-probe guided operation. Isosulphan blue and patent blue were the most frequently used dyes. Adverse anaphylatic reactions, sometimes life-threatening, were reported associated with the use of these substances.

Fifty consecutive cases of head and neck, limbs and trunk cutaneous melanoma, stages I and II of the American Joint Committee on Cancer, were operated on from December 1999 to March 2006, using single dose of ^{99}Tc labeled sodium phytate for lymphatic mapping and sentinel-node biopsy. Fifty six lymphatic basins were studied. The sentinel lymph node biopsies were performed under general, regional or local anesthesia, at the same time of wide resection of the primary lesions. In all cases, one or more sentinel lymph nodes were observed in lymphatic mapping, without the use of any dye. All sentinel lymph nodes found in lymphoscintigraphy were removed for biopsy, using gamma-probe guided surgery. The sensitivity of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy, in this series, was 100%. In 50 patients, 56 basins were studied and 44 of them were negative. Thirteen patients presented with positive sentinel nodes, one of them with melanoma only in an interval lymph node. Thirty six patients with negative lymph node biopsy, comprising 43 lymphatic basins, observed from ten to 72 months, for an average of 36,86 months, remained without clinically detectable lymphatic metastases. There was one case of false-negative. This patient was submitted to axillary sentinel node biopsy and presented recurrence in supraclavicular node 11 months later. Eighteen months later, besides visceral metastasis, presented with recurrence in ipsilateral axilla. The specificity of the method was 98% in this series. In one case, adverse reaction to the radiotracer was observed in lymphatic mapping with the presence of erythema, pruritus and a 3 mm ulcer. In this patient, the sentinel node biopsy was postponed for 15 days, with the need of an extra dose of radiotracer. In 49 patients

the biopsies were performed with the same dose of radiotracer used in lymphatic mapping.

In all cases, lymphatic mapping and sentinel lymph biopsy was safely performed with technetium labeled sodium phytate, without vital dyes. No serious complications were observed. Interval and ectopic lymph nodes were easily detected. False-negative rate was 2%.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Fotótipos.....17

QUADRO 2 Características de corantes vitais.....29

LISTA DE GRÁFICOS

GRAF. 1	Distribuição dos pacientes de acordo com seus fotótipos, segundo Fitzpatrick.....	36
GRAF. 2	Distribuição dos pacientes segundo a cor dos olhos.....	37
GRAF. 3	Distribuição dos pacientes de acordo com a localização da lesão primária.....	37
GRAF. 4	Incidência de MC em nevo congênito.....	38
GRAF. 5	Distribuição dos pacientes de acordo com os tipos clínicos da lesão primária.....	39
GRAF. 6	Distribuição dos pacientes de acordo com os níveis de invasão segundo Clark.....	39
GRAF. 7	Distribuição dos pacientes pelo número de LS	44
GRAF. 8	Distribuição dos pacientes de acordo com os diagnósticos de metástases em LS.....	50
GRAF. 9	Linfadenectomias regionais radicais.....	53
GRAF. 10	Distribuição dos pacientes de acordo com o estado após o tratamento cirúrgico.....	55

LISTA DE FIGURAS

FIG. 1	Linfocintigramas	48
FIG. 2	Caso 42 – Reação adversa ao fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc	54
FIG. 3	Caso 1.....	56
FIG. 4	Caso 3.....	57
FIG. 5	Caso 10	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	– “American Joint Committee on Cancer”
BG	– Radiação de fundo ou “background”
BLS	– Biópsia de linfonodo-sentinela ou biópsia de linfonodos-sentinela
CAS	– “Chemical Abstract Service”
ELISA	– “Enzyme-linked immunosorbent assay”
FDA	– “Food and Drug Administration”
HE	– Hematoxilina e eosina
IgE	– Imunoglobulina E
INCA	– Instituto Nacional de Câncer
IPEN	– Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LRR	– Linfadenectomia radical regional ou linfadenectomias radicais regionais
LRRE	– Linfadenectomia regional radical eletiva ou linfadenectomias regionais radicais eletivas
LS	– Linfonodo-sentinela ou linfonodos-sentinela
MBq	– megabecquerel
MC	– Melanoma cutâneo
mCi	– Milicurie
^{99m}Tc	– Tecnécio de número 99 de massa atômica
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PET	– “Positron emission tomography”; tomografia por emissão de pósitrons
RAST	– “Radioallergosorbent test”

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Aspectos gerais.....	17
2	OBJETIVOS.....	20
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	21
3.1	Descrição do melanoma cutâneo e das estruturas linfáticas...	41
3.2	Evolução do conceito linfonodo-sentinela.....	42
3.3	Linfonodo-sentinela em melanoma cutâneo.....	43
3.4	Drenagem linfática e radiofármacos.....	41
3.5	Reações adversas a corantes vitais.....	42
3.6	Reações adversas a radiotraçadores.....	43
3.7	Conceito moderno de linfonodo-sentinela e obrigatoriedade da linfocintigrafia em melanoma cutâneo.....	43
4	CASUÍSTICA.....	34
4.1	Critérios de inclusão.....	34
4.2	Critérios de exclusão.....	35
4.3	Caracterização dos pacientes.....	36
4.4	Características da lesão primária.....	37
4.4.1	Localização da lesão primária.....	37
4.4.2	Nevo congênito e idade da lesão primária.....	38
4.4.3	Tipo clínico da lesão primária.....	38
4.4.4	Nível de Clark.....	39
4.4.5	Espessura segundo Breslow.....	40
4.4.6	Ulceração.....	40
4.4.7	Regressão.....	40

5	MÉTODO.....	41
5.1	Linfocintigrafia pré-operatória.....	41
5.2	Ressecção alargada do sítio da lesão primária.....	41
5.3	Biópsia dos linfonodos-sentinela.....	42
5.4	Exame anatomopatológico dos linfonodos-sentinela.....	42
5.5	Linfadenectomia regional radical terapêutica.....	43
5.6	Proservação.....	43
5.7	Método estatístico.....	43
6	RESULTADOS.....	44
6.1	Número de linfonodos-sentinela por paciente.....	44
6.2	Linfonodos-sentinela em mais de um território linfático.....	44
6.3	Linfonodos-sentinela nos lados esquerdo e direito do corpo..	45
6.4	Linfonodos-sentinela em localização não esperada.....	46
6.4.1	Linfonodos-sentinela intervalares.....	46
6.4.2	Linfonodos-sentinela em drenagens anômalas.....	47
6.4.3	Linfonodos-sentinela inguinais e pélvicos.....	47
6.5	Linfonodos-sentinela positivos.....	49
6.5.1	Exame imunoistoquímico.....	49
6.6	Características das lesões primárias em pacientes com linfonodos-sentinela positivos.....	49
6.6.1	Localização da lesão primária.....	49
6.6.2	Tipo clínico da lesão primária.....	50
6.6.3	Nível de Clark.....	50
6.6.4	Espessura segundo Breslow.....	50
6.6.5	Ulceração.....	50
6.6.6	Regressão.....	50
6.7	Metástases em linfonodos-sentinela intervalares.....	51
6.8	Linfonodos-sentinela negativos.....	52

6.9	Linfonodos não-captantes com metástases, encontrados durante a biópsia de linfonodos-sentinela.....	52
6.10	Linfadenectomias regionais radicais.....	52
6.11	Reação adversa ao radiofármaco.....	53
6.12	Estado após o tratamento cirúrgico.....	54
6.13	Complicações da biópsia de linfonodos-sentinela.....	58
7	DISCUSSÃO.....	59
8	CONCLUSÕES.....	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
	APÊNDICE A – SUMÁRIO ANATÔMICO.....	85
	APÊNDICE B – CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES E DA LESÃO PRIMÁRIA.....	94
	APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO E DA PROSERVAÇÃO.....	96
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO TRABALHO PELO “COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL FELÍCIO ROCHO”.....	98

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais

Com exceção do câncer de pulmão, em mulheres, o melanoma cutâneo (MC) é o tumor maligno cuja incidência mais cresce, em todo o mundo¹³⁶. No Brasil, em 2001, supõe-se que o MC tenha sido responsável por 1.050 óbitos⁴⁸. Segundo a “Estimativa 2006 de Incidência de Câncer no Brasil” do “Instituto Nacional de Câncer” (INCA), foram previstos 2.710 casos novos de MC em homens e 3.050 em mulheres⁴⁵. O fator ambiental mais importante, na epidemiologia do MC, é a radiação solar. A mudança de hábitos da população, com maior exposição da pele ao sol, especialmente por motivos de recreação, explica dramáticos aumentos na incidência do tumor¹⁵. Indivíduos de pele clara, louros ou ruivos, incapazes de se bronzear e portadores de olhos azuis, têm risco aumentado de adquirirem MC, comparados com a população geral¹⁵⁸. Em 1975, Fitzpatrick⁵⁰ introduziu o conceito de tipos de pele com reações diferentes à exposição solar. Tais reações incluem a queimadura e o bronzeamento. Em 1988⁵⁰, classificou os indivíduos em 6 fotótipos:

QUADRO 1

Fotótipos

Cor da pele não exposta	Tipo	Queimadura	Bronzeamento
Branca	1	sim	não
	2	sim	mínimo
	3	sim	sim
	4	não	sim
Parda	5	não	sim
Negra	6	não	sim

Fonte: Adaptado de Fitzpatrick TB⁵⁰

No MC, o diagnóstico precoce da doença regional e o manejo adequado dos linfonodos acometidos melhoram o prognóstico, de maneira significativa⁵⁸. O território linfático acometido, na ausência de metástases à distância, deve ser submetido à linfadenectomia regional radical (LRR)^{58,59}. Os cinco níveis de invasão cutânea da lesão primária, ou níveis de Clark³⁵, já foram considerados importantes fatores prognósticos. Hoje, sua importância prognóstica se limita às lesões com

espessura inferior a 1 mm, ditas lesões finas⁹. A ulceração da lesão primária, ou seja, o processo que leva à formação de úlcera, é importante fator prognóstico. Úlcera na lesão primária indica pior prognóstico do que aquele das lesões não ulceradas⁵⁸. Tomado de forma isolada, o fator prognóstico mais importante no MC é a espessura da lesão primária, medida segundo o método de Breslow^{21,22,58}. Vários estudos relacionaram a espessura do tumor com os resultados da linfadenectomia regional radical eletiva (LRRE)⁸. Eletiva é a linfadenectomia realizada de maneira preventiva, sem diagnóstico de doença metastática regional, na esperança de se conseguir tratar, precocemente, linfonodos acometidos, num determinado território linfático. Sua utilização é controversa.¹⁶⁹ Tratando-se de operações cirúrgicas de grande porte, as LRR têm significativas taxas de morbidez^{8,37,89,101}, e levam a 80% de resultados negativos, os chamados “esvasiamentos brancos”.

Morton e colaboradores⁹⁴, em 1992, publicaram seus resultados no tratamento de MC, em pacientes com linfonodos regionais clinicamente negativos, usando a técnica de biópsia de linfonodos-sentinela (BLS). No conceito de Morton e colaboradores⁹⁴, linfonodo-sentinela (LS) é aquele que recebe, em primeiro lugar, drenagem aferente de determinado sítio. Naquela época, quatro grandes estudos randomizados, três deles multicêntricos, serviram de referência, tentando definir a espessura do tumor cujo portador pudesse ser beneficiado por LRRE⁸. Os referidos estudos são:

- a) estudo número 1, do “Grupo de Melanoma da Organização Mundial de Saúde (OMS)”, iniciado em 1967, com 553 pacientes de MC de extremidades;
- b) estudo número 14, do “Grupo de Melanoma da OMS”, iniciado em 1982, com 227 pacientes de MC de tronco;
- c) “Mayo Clinic Surgical Trial”, iniciado em 1972, com 171 pacientes de MC de extremidades;
- d) “Intergroup Melanoma Surgical Trial”, com 737 pacientes de MC de quaisquer regiões anatômicas, iniciado em 1983.

Os resultados, a longo prazo, do estudo de número 14 do “Grupo de Melanoma da OMS” e do estudo do “Intergroup Melanoma Surgical Trial”

demonstraram, estatisticamente, que a LRRE aumentou a sobrevivência de grupos de pacientes com MC não ulcerado, de espessura intermediária⁸.

Após o trabalho de Morton e colaboradores⁹⁴, com a difusão da BLS, os debates sobre indicação de LRRE arrefeceram, substancialmente^{8,120,121}. O resultado da BLS passou a determinar a indicação de LRR, no território linfático estudado. A indicação de LRRE se baseia em probabilidade estatística, de determinada região estar ou não acometida, por metástases em linfonodos⁸. A técnica de BLS substituiu, em grande parte, a indicação de LRRE, evitando, principalmente, os esvaziamentos negativos, ou seja, aqueles nos quais os linfonodos regionais não estejam acometidos⁸. O mapeamento linfático, seguido de BLS, é preferível em quase todos os casos de MC localizado. A LRRE se justifica quando aquelas técnicas não podem ser feitas⁸. Obesidade, idade avançada, cicatrizes, processos inflamatórios e alterações da rede linfática cutânea podem impedir a migração de corantes e radiotraçadores^{11,120}. Nos casos em que não é possível o mapeamento linfático, por causa da ausência de migração do radiofármaco, pode estar indicada a LRRE. Permanecem como indicação de linfadenectomia eletiva aqueles casos de MC localizado, de espessura intermediária, nos quais houve ressecção alargada da lesão primária no momento do diagnóstico, com ou sem uso de enxertos ou retalhos cutâneos⁸. Embora o assunto seja controverso^{46,71}, admite-se que, se a cicatriz resultante do procedimento inicial for extensa, fica prejudicada a BLS, por causa de haver grande número de pontos a serem injetados com radiofármaco, que não correspondem ao sítio tumoral, de onde deveria proceder a linfa aferente. Sentinela, no conceito contemporâneo, é qualquer linfonodo que receba drenagem linfática direta de determinado sítio tumoral^{157,159,160,165}. A principal hipótese do presente trabalho é que a linfocintigrafia, para mapeamento linfático, e a BLS possam ser feitas com dose única de fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc, sem uso de corante vital.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem os seguintes objetivos, relacionados ao melanoma cutâneo:

- a) analisar se a linfocintigrafia radioisotópica isolada, com fitato de sódio marcado com tecnécio de número 99 de massa atômica, é suficiente para identificação de um ou mais linfonodos-sentinela;
- b) verificar se a dose única do radiofármaco, usado na linfocintigrafia, é suficiente para a localização transoperatória de um ou mais linfonodos-sentinela, sem necessidade de nova injeção do traçador ou de corante vital;
- c) estudar a localização e o acometimento de linfonodos intervalares;
- d) identificar as drenagens anômalas, não previstas, para regiões anatômicas distintas, inclusive contralaterais;
- e) avaliar a complexidade da execução da técnica e suas complicações.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Descrição do melanoma cutâneo e das estruturas linfáticas

A primeira descrição de um melanoma cutâneo (MC) foi feita em 1787, por John Hunter. O termo “melanosis” foi introduzido por René Laennec, em 1812⁸⁶. Durante grande parte do século 20, o tratamento do MC se baseou num relato de William Sampson Handley, em 1907, que necropsiou apenas um indivíduo, com doença avançada, e recomendou excisão alargada da lesão e LRR⁸⁶.

Em 1622, Gasparo Aselli, professor de Anatomia em Pavia, Itália, dissecou um cão bem alimentado e notou os troncos linfáticos intestinais. Perfurando um desses troncos, dele viu jorrar “um líquido semelhante a leite ou creme”⁷⁴. Jean Pecquet, de Paris, em 1651, descreveu a cisterna do quilo e os vasos linfáticos de maior volume⁷⁴. Pecquet estabeleceu, pela primeira vez, o conhecimento do fluxo da linfa em relação ao do sangue⁷⁴. Thomas Bartholin, em Copenhague, em 1653, usou pela primeira vez o termo “linfático”⁷⁴. Em 1746, William Hunter, de Londres, chegou à seguinte conclusão: – “Eu penso que provei que os vasos linfáticos são os vasos de absorção, em todo o corpo; e todos eles, com o ducto torácico, constituem um grande e geral sistema de absorção. Somente esse sistema absorve, e não as veias”⁷⁴. Usando injeção de mercúrio em cadáveres, a drenagem linfática cutânea foi estudada por Cruikshank, em 1786 e Mascagni, em 1787⁷⁴. O método de identificação de vasos linfáticos era terrível. Após injeção de corantes nos vasos sanguíneos de cadáveres, aguardava-se a putrefação. Bolhas se formavam nos vasos linfáticos, tornando-os mais visíveis. Os linfáticos, então, eram injetados com mercúrio⁷⁴. Usando mercúrio, Sappey, em 1874⁷⁴, publicou seus minuciosos estudos que estabeleceram um marco. Suas afirmações dogmáticas, conhecidas como “regras de Sappey”, ensinavam que os linfáticos cutâneos não apresentam drenagens anômalas e seguem cursos previsíveis. As teorias de Sappey só perderam sua força mais de 80 anos após¹⁵⁷. A escola francesa continuou os estudos de Sappey em linfáticos. Ranvier, Delamère, Poirier, Cunéo, Testut e Rouvière publicaram exaustivos trabalhos sobre a anatomia linfática^{127,152,157}. Rudolf Virchow, o grande patologista alemão, descreveu há mais de 150 anos o conceito de

um linfonodo específico que recebe células tumorais de determinado sítio anatômico¹⁵⁷.

3.2 Evolução do conceito de linfonodo-sentinela

O conceito contemporâneo de LS evoluiu lentamente. Em 1914, Braithwaite²⁰ observou, de maneira fortuita, que linfáticos poderiam ser mapeados. Descreveu interessante quadro, em um paciente operado de apendicite aguda. Os linfonodos ileocecais estavam corados de negro, “cor de azeviche”. O pigmento contido no apêndice se espalhou para linfonodos do duodeno, da artéria mesentérica superior e da curvatura maior do estômago. Concluiu que, se o pigmento contido no apêndice pudera se espalhar até o estômago, a infecção poderia fazer o mesmo. Braithwaite passou a estudar intensamente o sistema linfático. Foi o primeiro a usar corante vital injetado em felino, que se tornaria um modelo favorito para estudiosos do LS. Posteriormente, seus estudos se estenderam a humanos⁷⁴. Observou a vastidão de passagens alternativas que a linfa pode seguir. Publicou seu trabalho em 1920, referindo-se a um conjunto de linfonodos, que recebem drenagem de determinado local, como “sentinel glands”²⁰. Em 1938, o anatomista Gray⁶¹ estudou o sistema linfático, particularmente o cutâneo, visando a determinar o papel dos vasos linfáticos na propagação de metástases. Injetando dióxido de tório, na forma coloidal, em peças cirúrgicas frescas (linfografia indireta), e submetendo o material a estudo radiográfico, o autor estudou os trajetos dos vasos linfáticos contrastados pelo material radiopaco. Em seguida, estudou histologicamente as peças. Descreveu pormenorizadamente as válvulas que fazem a linfa seguir em determinada direção, mostrando que o fluxo retrógrado, por incompetência de válvulas, é raro. Gray concluiu que, na maioria das regiões, há diferentes caminhos, nos quais capilares e troncos linfáticos formam anastomoses, que podem conduzir a linfa a conjuntos diferentes de linfonodos regionais. Concluiu ainda que os “linfonodos focais” são o primeiro e mais provável sítio de metástase linfática⁶¹. Weinberg e Greaney¹⁷⁷, em 1950, durante operações para tratamento de câncer gástrico utilizaram corante azul, com o objetivo específico de mapear linfonodos. Em 1951, Weinberg¹⁷⁸ identificou os linfáticos do pulmão, com corante vital, objetivando facilitar a dissecação dos linfonodos do hilo pulmonar, em casos de

carcinoma broncogênico. Seguiu-se então um período no qual se usou muito a linfografia direta, pela injeção de corante vital na região, dissecação de um vaso linfático corado e injeção, em sua luz, de contraste radiológico. A linfografia direta foi usada, especialmente, em vasos linfáticos dos membros, visando a estudar o acometimento dos linfonodos. Essa técnica pouco contribuiu para o conceito de LS, tendo em vista que a drenagem direta, do sítio tumoral, não foi estudada⁷⁴.

Em 1955, Hultborn e colaboradores⁶⁴ publicaram o uso de ouro coloidal (¹⁹⁸Au), estudando a drenagem linfática no câncer de mama. Em 1963, Busch e Sayegh²⁵ usaram linfografia testicular, injetando corante vital nas gônadas e contraste radiológico nos linfáticos corados, dissecados no funículo espermático. Com a colaboração de Chenault, ampliaram seus estudos em 1964²⁶, quando descreveram os linfonodos primários e secundários, ou seja, os primeiros a receberem a linfa do sítio determinado e os segundos, na linha de drenagem. Fizeram ainda importante observação, ao verificarem que os linfangiogramas podálicos, não obstante mapearem linfáticos inguinais e os trajetos até o ducto torácico, falhavam em identificar linfonodos submetidos a injeções diretas de contraste nos testículos. Em 1963, Chiappa e colaboradores³³ chegaram a conclusões semelhantes, relacionadas à linfografia testicular. Sayegh, Brooks, Sacher e Busch¹³², em 1966, descreveram um “linfonodo sentinela”, observado nas linfografias testiculares, antes de se contrastarem os demais linfonodos pélvicos. A expressão “linfonodos sentinelas” foi ainda usada por Haagensen, em 1972, para caracterizar aqueles do grupo cervical profundo inferior, que recebem os troncos linfáticos subclávios, logo antes que aqueles alcancem o ducto torácico ou o ducto linfático direito¹⁵⁷.

Em 1966, Ramón Cabañas completou sua tese de graduação, na Faculdade de Ciências Médicas de Assunção, Paraguai.⁷⁴ Usou linfografia para estudar a drenagem linfática de vários tipos de câncer, inclusive de melanomas, tendo feito 250 exames radiológicos. Os tumores primários, estudados através de linfangiogramas, foram carcinomas de pênis, testículos, mamas, ânus, reto e MC⁷⁴. O autor buscava um método diagnóstico que possibilitasse definir a indicação e a extensão do tratamento cirúrgico. Em 1976, Cabañas apresentou, na “Society of Surgical Oncology”, em Nova Iorque, uma ampliação de seu estudo, no que se referia ao carcinoma de pênis⁷⁴. O trabalho foi publicado no ano seguinte, com objetivo de demonstrar um centro específico de drenagem linfática de uma região do

pênis, o linfonodo-sentinela (LS) ²⁸. O autor obteve linfangiogramas, através da injeção de contraste radiológico em vasos linfáticos do dorso do pênis, para definir a necessidade ou não da LRR. Concluiu que o estado do LS era importante fator prognóstico e poderia constituir base de nova classificação²⁸. Antes de Cabañas, durante a feitura de sua tese e a publicação de seus estudos, os autores estavam começando a entender o conceito de LS. Gray, em 1938⁶¹ usou a expressão “focal lymph glands”. Weinberg e Greaney, em 1950¹⁷⁷, em estômagos e Weinberg, em 1951¹⁷⁸, em pulmões, no decorrer de operações para tratamento de cânceres, fizeram mapeamento linfático, com corante vital, à procura de “linfonodos primários” que orientassem as ressecções. Busch e Sayegh, em 1963²⁵ e 1964²⁶ se referiram a “complexo primário e linfonodos primário e secundário”. Chiappa e colaboradores, em 1963³³, se reportaram a um centro linfático específico em que êmbolos metastáticos poderiam ter seu primeiro filtro. Sayegh e colaboradores, em 1966¹³², usaram a expressão “linfonodo sentinela”. O grande passo de Cabañas foi colocar em palavras os princípios fundamentais e o conhecimento do conceito de LS. De suma importância foram sua idéia e a demonstração de que a BLS deva preceder a linfadenectomia definitiva⁷⁴. Em 1991, Wong e colaboradores¹⁸³, entre eles Morton, publicaram seus resultados em mapeamento linfático, usando injeção de azul de isossulfan, na pele de felinos. Concluíram que “a drenagem linfática primária de um dado sítio da pele, deveria ser para um único LS”.

3.3 Linfonodo-sentinela em melanoma cutâneo

Morton e colaboradores, trabalhando no “John Wayne Cancer Institute”, de Santa Mônica, Califórnia, apresentaram, em 1990, seus resultados iniciais de linfadenectomia seletiva em MC, no encontro anual da “Society of Surgical Oncology”, em Washington. Usaram radiofármaco no mapeamento linfático pré-operatório nos MC localizados em regiões de drenagem ambígua e corante vital rotineiramente, no transoperatório. Em 1992⁹⁴, publicaram seus resultados com mapeamento linfático e posterior BLS, previamente obtidos em felinos e posteriormente em 223 pacientes consecutivos, operados entre 1985 e 1989, portadores de MC, com linfonodos regionais clinicamente negativos. Consolidaram

os conceitos de Cabañas²⁸ e introduziram definitivamente a BLS no estadiamento e tratamento do MC.

3.4 Drenagem linfática e radiofármacos

O estudo da drenagem linfática, com uso de radiofármacos, foi iniciado por Walker, em 1950¹⁷⁵. Em 1953, Sherman e Ter-Pogossian¹³⁷ descreveram formalmente a linfocintigrafia, como uma técnica que permite mapear, “in vivo”, a drenagem linfática em pacientes. Hultborn e colaboradores⁶⁴, em 1955, estudaram a drenagem da mama para a axila e linfonodos paraesternais. Os pioneiros usaram ouro coloidal (¹⁹⁸Au) que além de emitir raios beta, tem meia-vida relativamente longa (2,69 dias), causando radiação inaceitável no local da injeção⁴². Em 1973, Subramanian e colaboradores¹⁴⁸ introduziram o uso de fitato estanoso marcado com ^{99m}Tc, no estudo do sistema reticuloendotelial, e descreveram sua propriedade de formar colóide “in vivo”, após reação com cálcio ionizado do tecido local. O uso de fitato em linfocintigrafia foi descrito por Alavi e colaboradores¹, em 1978, e Kaplan e colaboradores⁷⁰, em 1979. O fitato “in vitro” mostra partículas de 8nm. Com a adição de cálcio, na razão molar 2:1, as partículas aumentam para faixa de 100 a 200 nm. Se o cálcio é adicionado na razão molar de 6:1, as partículas atingem 6 µm. Embora haja grande dificuldade em se determinar o real tamanho das partículas do colóide “in vivo”, sabendo que seu tamanho modifica com os teores de cálcio no local, o fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc é eficaz e barato, sendo considerado, no Brasil, como opção preferencial para mapeamento linfático^{11,150}.

Robinson e colaboradores¹²⁴, entre eles Morton, em 1977, introduziram o mapeamento linfático em MC. Usando ¹⁹⁸Au em 77 pacientes, portadores de MC do tronco e partes proximais dos membros, concluíram que a linfocintigrafia é o melhor método para definir o trajeto do fluxo linfático e orientar a LRR. Os mesmos autores, então liderados por Fee⁴⁷, em 1978, publicaram estudo preliminar de mapeamento linfático, em MC do tronco. Meyer e colaboradores⁹¹, em 1979, utilizaram colóide de enxofre marcado com ^{99m}Tc, para definir trajeto da drenagem linfática, em casos de MC do tronco. Strand e Persson¹⁴⁷, em 1979, estudaram, em coelhos, a captação de radiocolóides, nos linfonodos paraesternais. Compararam ¹⁹⁸Au coloidal, sulfeto de antimônio marcado com ^{99m}Tc, fitato marcado com ^{99m}Tc, colóide de enxofre

marcado com ^{99m}Tc e colóide de estanho marcado com ^{99m}Tc . Relacionaram o tamanho das partículas com suas migração e captação.

Alex e Krag⁴, em 1993, relataram a habilidade de marcadores radioativos identificarem LS, usando modelo experimental em felinos e comparando radiofármacos com corantes vitais. Usaram, pela primeira vez, em linfocintigrafia cutânea, o enxofre coloidal marcado com ^{99m}Tc , que tem meia-vida curta (6 horas) e emissão pouco significativa de radiação beta¹¹. Alex e colaboradores, entre eles Krag, em 1993⁵, introduziram o uso da sonda de detecção de raios gama. na pesquisa transoperatória do LS. Krag e colaboradores⁷³, entre eles Alex, publicaram o uso da detecção transoperatória de LS em 121 casos de MC. Concluíram que o método é confiável; que a bacia linfática pode ser checada no transoperatório, verificando se a BLS foi completa; que a técnica é simples e pode ser feita sob anestesia local. O método passou a ser largamente empregado^{2,53,59,67,74,95,96,100,106,109,116,120,131,136,144,155,156,172,173,179,180,184}. Thompson e colaboradores¹⁵⁶, em 1997, demonstraram que o radiofármaco fica retido no LS, por cerca de 24 horas. Assim sendo, é necessária apenas uma dose de radiotraçador para o mapeamento linfático e para a BLS, desde que o mapeamento seja realizado nas 24 horas que precedam à operação.

A partir dos estudos de Morton e colaboradores⁹⁴, a indicação técnica de BLS se estendeu ao tratamento de outros tumores cutâneos, com grande potencial metastático. e ao câncer de mama¹⁵⁰. O conceito contemporâneo de LS sofreu modificações. A variável tempo de coloração ou de contrastação foi eliminada^{157,160,165}. Sentinela é qualquer linfonodo que receba drenagem linfática direta de um sítio tumoral^{157,160}. Um linfonodo pode se contrastar lenta ou rapidamente. Se receber drenagem linfática direta do sítio tumoral, é considerado sentinela^{157,160,165}.

3.5 Reações adversas a corantes vitais

Etimologicamente, anafilaxia deriva do grego (ana= de novo, reiterado + phylaxis= proteção). Anafilaxia é um termo introduzido, em 1902, por Charles Richet e Paul Portier, para designar uma série de fenômenos que ocorriam em cães, submetidos a injeções repetidas de toxina da anêmona do mar⁹⁰. As reações de

hipersensibilidade, podem ser do tipo humoral, quando predominam linfócitos B e anticorpos; ou do tipo celular, quando decorrem da resposta de linfócitos T⁵². As reações humorais, mediadas por IgE, são ditas imediatas, pois ocorrem, em geral, nas primeiras horas após contacto com o antígeno. As reações celulares ocorrem vários dias após o contacto com o antígeno. Gell e Coombs classificaram as reações de hipersensibilidade em quatro tipos: as humorais podem ser dos tipos 1,2 e 3; as celulares são de tipo 4. As reações de hipersensibilidade humoral, imediatas, que envolvem linfócitos B e anticorpos IgE, classificadas como de tipo 1, são denominadas atopias⁵². As atopias são estados inflamatórios da pele e mucosas, mediados por IgE, envolvendo a presença de mastócitos e basófilos, com receptores de alta afinidade para IgE. As atopias se manifestam, de maneira circunscrita, como rinite, conjuntivite, asma, urticária, angioedema, alergia alimentar e dermatites. As reações anafiláticas são atopias generalizadas ou sistêmicas. A seqüência dos eventos se inicia pela produção de IgE específica, pelos linfócitos B, em resposta à primeira exposição a um antígeno. Esses anticorpos se ligam a receptores Fc específicos, de alta afinidade, presentes na superfície das células efetoras, tais como mastócitos e basófilos. A reexposição ao antígeno leva à ativação das células efetoras, com liberação de vários mediadores, tais como histamina, liberada tanto por mastócitos e basófilos e triptase, liberada por mastócitos^{52,135}. Os choques anafiláticos são provocados por medicamentos como antifúngicos e antibióticos; picadas de insetos como vespas, abelhas e formigas; alimentos (crustáceos, ovos, leite, oleaginosas como amendoim e castanhas) e proteínas do soro, como gamaglobulina humana⁵². As reações anafilactóides não são mediadas por IgE, sendo, portanto, não-imunológicas. Os agentes causadores de reações anafilactóides promovem degranulação de mastócitos e basófilos e determinam quadros clínicos idênticos aos das reações anafiláticas. Os principais agentes causadores de reações anafilactóides são medicamentos tais como curares, histamina, salicilatos, anticonvulsivantes e contrastes radiológicos iodados⁵². Em ambiente cirúrgico, as reações anafiláticas e anafilactóides são principalmente devidas a relaxantes musculares (70%), látex (12%) e antibióticos (8%)⁹⁰. Em alguns casos, reações anafiláticas mediadas por IgE aparecem no primeiro contacto com a droga. Isso sugere a possibilidade de reação cruzada com anticorpos IgE, gerados por contacto prévio com drogas aparentemente não relacionadas⁹⁰. Com adoção da BLS principalmente em MC e câncer de mama, e a propagação do uso de corantes

vitais para mapeamento linfático, houve dramático aumento do número de relatos de reações adversas relacionadas àqueles fármacos.

A rosanilina é um corante básico, derivado do trifenilmetano. É classificada como um composto da anilina, substância do grupo das aminas¹²⁵. Entre os vários corantes derivados da rosanilina, incluem-se o azul patente e seu isômero, azul de isossulfan, empregados na detecção de LS. Segundo o “Comparative Toxicogenomics Database” (CTD), do “Mount Desert Island Biological Laboratory”¹²⁵, o azul patente tem como sinônimos, entre outros, os termos: azul ácido 1; “alphazurine 2 G”; “bleu patent V”, violeta azul patente e azul de sulfan. O azul de isossulfan tem como sinônimos, entre outros, os termos “Lymphazurin” e azul de linfazurina¹²⁴. O “Chemical Abstract Service” (CAS) é um cadastro internacional de substâncias químicas, criado pela “American Chemical Society”, situado em Columbus, Ohio, USA. Quiliquini e colaboradores¹¹⁷, em 1998, fizeram uma tentativa de esclarecer a confusa nomenclatura das drogas, usadas como corantes, em mapeamento linfático. Scherer e colaboradores^{133,134}, em 2006, visando a estabelecer ordem naquela confusa nomenclatura, recomendaram que cada artigo científico que trate de corante indique o número de registro no CAS da substância em estudo. Relataram que o sal sódico do azul patente tem o CAS número 129-17-9 e é denominado azul de sulfan, “food blue 3”, azul patente VF e azul ácido 1. O azul de isossulfan tem CAS número 68238-36-8 e é o isômero estrutural 2,5-dissulfofenil do azul patente, comercializado com o nome de Lymphazurine. O azul patente V é sal de cálcio, encontrado pelo nome de violeta azul patente, E 131, azul ácido 3, “food blue 5”, “dissulfine blue”, e tem registro no CAS número 3536-49-0. O azul patente V é usado como corante de alimentos e ao contrário do que relataram Quiliquini e colaboradores¹¹⁷, ainda se encontra em uso no mercado¹³³. O azul de metileno anidro tem o CAS número 61-73-4 e o azul de metileno triidratado tem o CAS número 7220-79-3^{133,134}.

QUADRO 2

Características de corantes vitais

Corante	Sinônimos	Nº no CAS	Índice de cor	Nome comercial	Uso
Azul de isossulfan	“Patent blue violet”	68238-36-8	-	Lymphazurine	Linfografia BLS
Azul patente V	E 131 Azul ácido 3 “Disulfine blue”	3536-49-0	42051	Patent Blue V Guerbet	Linfografia BLS Alimentos Cosméticos
Azul patente VF	Azul ácido 1 “Food Blue 3” “Patent violet” “Alphazurine 2G”	129-17-9	42045		Corante vital Cosméticos
Azul patente A	Azul ácido 7 “Alphazurine A”	3486-30-4	42080		Cosméticos
Azul de metileno	Cloreto de metiltionínio Azul básico 9 “Aniline violet”	61-73-4	52015	Urolene blue Methylene Blue Vitis	Metaemoglobinemia BLS Choque anafilático Identificação de tecidos vivos

Fonte: Adaptado de Scherer K, Bircher AJ, Figueiredo V.¹³⁴

Hepps e Dollinger⁶², em 1965, publicaram um caso de óbito por choque anafilático, pelo uso intradérmico de azul patente, para determinar profundidade de queimadura. Kopp⁷², em 1966; Sinclair e Perera¹⁴⁰, em 1969; Bohndorf e Pevny¹⁸, em 1970; Mortazavi e Burows⁹³, em 1971; Pevny e Bohndorf¹¹², em 1972 e Biran e Hochman¹⁶, em 1973, publicaram casos de reações adversas ao azul patente, usado em linfografia. Dubost e Chevalier⁴¹, em 1982, estudaram o mecanismo, a frequência e o tratamento das reações adversas ao azul patente. Hirsch e colaboradores⁶³, em 1982, publicaram trabalho sobre o uso de azul de isossulfan, para dissecação de linfáticos em linfografia direta, feito inicialmente em ratos e posteriormente em humanos. Relataram reações adversas mínimas, em 1% dos casos. Até então, a “Food and Drug Administration”, (FDA), agência reguladora de alimentos e drogas dos Estados Unidos, não autorizara uso de corante vital, em linfografia⁸³. Em 1984, Pedro-Botet Montoya e colaboradores¹¹¹

publicaram um caso de choque anafilático com injeção de azul patente, durante linfografia. Em 1985, Longnecker e colaboradores⁸³ relataram o primeiro caso de choque anafilático, com uso de azul de isossulfan, após sua liberação recente pela FDA. Pevny e Carl¹¹³, em 1985, relataram casos de reações adversas ao azul patente, usado em linfografia. Barber¹⁰, em 1989, relatou caso de reação anafilática grave ao azul patente. Após 1992, com a introdução da técnica de BLS, inicialmente no MC e posteriormente em câncer de mama, numerosos artigos passaram a focalizar as reações adversas, relacionadas a corantes vitais. Publicados, especialmente, em revistas européias, houve numerosos relatos de reações a azul patente^{10,13,16,18,39,40,51,55,65,68,69,72,93,97,98,111,112,113,117,129,166,167,171,181,182}. Principalmente em revistas americanas, foram publicados relatos de reações adversas ao azul de isossulfan,^{6,34,43,60,75,76,77,80,81,83,92,118,122,128,130,133,143,145,153,176}. Crescente número de relatos de reações adversas, relacionadas aos corantes azul patente e azul de isossulfan, têm sido publicados em revistas especializadas em anesthesiologia^{31,85,90,92,118,122,130,143,145}. Albo e colaboradores³, em 2001, revendo 639 casos consecutivos de biópsia de LS em câncer de mama, tratados no “M. D. Anderson Cancer Center”, Houston, USA, encontraram 1,1% de reação anafilática grave ao azul de isossulfan, exigindo vigorosa ressuscitação. Em um caso, houve necessidade de suspensão da operação. Não houve óbitos ou danos permanentes aos pacientes, nessa série. Em 2002, Montgomery e colaboradores⁹², revendo 2.392 casos consecutivos de biópsias de linfonodos-sentinela em câncer de mama, tratados no “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center”, New York, USA, com uso de azul de isossulfan, encontraram 1,6% de reações adversas ao corante. Na maioria dos casos a reação provocou urticária, urticária azul, exantema (“rash”) generalizado ou prurido. Reações com hipotensão ocorreram em 0,5% dos casos. Classificaram as reações em três graus: primeiro grau – prurido, urticária, urticária azul e exantema generalizado; segundo grau – hipotensão transitória, não necessitando vasopressor; terceiro grau – hipotensão (pressão sistólica menor que 70 mm de Hg), necessitando vasopressor. Das 2.392 pacientes, 27 (1,12%) tiveram reações de primeiro grau; três (0,12%) tiveram reação de segundo grau e nove (0,37%) tiveram reação de terceiro grau. Não houve óbitos nessa série. Efron e colaboradores⁴³, em 2002, relataram caso de anafilaxia ao azul de isossulfan e fizeram revisão da literatura. Afirmaram que a bula do Lymphazurin alerta para ocorrência de 1,5% de reações adversas. Relataram que o azul de isossulfan é o

único corante, aprovado pela FDA, para uso em mapeamento linfático. As complicações relatadas na literatura, relacionadas às reações adversas aos corantes derivados da rosanilina, foram: edema de face, especialmente de lábios e mucosa oral; prurido; exantema; urticária; urticária azul¹²⁸; broncospasmo; hipotensão; colapso cardiovascular ou choque anafilático; ereção de pêlos das coxas⁶⁵ e óbito⁶². São ainda complicações relacionadas aos corantes, embora não se relacionem com alergia: urina azulada nos dias subsequentes; alterações na oximetria de pulso com gasometria normal^{31,38,122}; tatuagens transitórias ou permanentes^{31,54,106} e tingimento de azul do tubo usado na intubação endotraqueal¹⁷⁶. Raut e colaboradores¹¹⁹, em 639 mapeamentos com azul de isossulfan em câncer de mama, tiveram 7 casos (1,1%) de reação que chamaram de anafilactóide de grau 3, requerendo vigorosa ressuscitação. Passaram a usar, profilaticamente, antes da indução anestésica, por via endovenosa, famotidina (20 mg), difenidramina (50 mg), hidrocortisona (100 mg) ou dexametasona (4 mg). Em 448 pacientes que receberam profilaxia, tiveram 0,7% de reações anafilactóides de grau 1, sem reações de graus 2 ou 3. Concluíram que a profilaxia reduz a gravidade, mas não a incidência global de reações adversas ao azul de isossulfan.

Houve autores que publicaram o uso do azul de metileno no mapeamento linfático para BLS, em substituição aos corantes derivados da rosanilina^{13,87,97,140,153,168}. Entretanto, o azul de metileno também produz anafilaxia⁸⁷ e necrose cutânea^{133,168}.

3.6 Reações adversas a radiotraçadores

Smith e colaboradores¹⁴², em 1967, relataram duas reações alérgicas menores e uma grave, com o uso de colóide de enxofre marcado com ^{99m}Tc, preparado pelo método do tiosulfato-dextran. Um questionário, enviado a 61 centros de Medicina Nuclear, foi respondido por 47 instituições. O uso de colóide de enxofre marcado por ^{99m}Tc, preparado por métodos diversos, realizado em mais de 4.775 casos, provocou reações mínimas em 15 casos, mais freqüentes com o dextran. Block e colaboradores¹⁷, em 1970 e relataram casos de reação adversa a compostos marcados por ^{99m}Tc. Ponto¹¹⁵, em 1987, se referiu à reformulação dos radiotraçadores com ^{99m}Tc, com a mudança do dextran pela gelatina, com

significativa diminuição de reações adversas. Comentou comunicações de McQueen, em 1981, com relato de óbito, pelo uso de estanho e de Keeling e Sampson, em 1984, com relato de morte, com uso de colóide de enxofre. Fez ainda referência ao comunicado de McKussick, em 1987, no boletim da Du Pont de Nemours, Departamento de Produtos Médicos, que relatou caso de morte por reação anafilática, com uso de colóide de albumina marcado com ^{99m}Tc . Nos últimos vinte anos, somente Burton e colaboradores²⁴, em 2003, relataram caso de reação adversa a colóide de albumina marcado com ^{99m}Tc , supondo que tenha havido uma reação do tipo 1 de Gell e Coombs.

3.7 Conceito moderno de linfonodo-sentinela e obrigatoriedade da linfocintigrafia em melanoma cutâneo

Sentinela é qualquer linfonodo que receba drenagem linfática direta de um sítio tumoral^{157,160}. O resultado negativo da BLS faz supor que todos os linfonodos daquela cadeia estejam livres de metástases¹²⁰. A presença ou ausência de metástases linfáticas são fatores prognósticos muito importantes de sobrevida em MC; a taxa de sobrevida de cinco anos é cerca de 40% menor em pacientes com metástases linfáticas, em relação àqueles que não as apresentam⁵⁸. Buzaid e colaboradores²⁷ estudaram o valor prognóstico do tamanho e número de linfonodos acometidos, em determinada bacia linfática. Concluíram que o número de linfonodos acometidos é fator prognóstico importante, embora seu tamanho não o seja. Se a conduta terapêutica é baseada no estado dos linfonodos, a BLS é método menos agressivo de se obter essa informação⁵⁹.

A linfocintigrafia é absolutamente fundamental na técnica de BLS^{32,59,99,106,120,149,155,156,157,159,160,161,162,163,164,165}. Sumner e colaboradores¹⁴⁹, em 2002, publicaram a experiência do MD Anderson Cancer Center, de Houston, Texas, USA, para determinar a freqüência de drenagens não usuais, em 1145 casos consecutivos de MC, submetidos à BLS. Encontraram drenagem não usual em 59 pacientes (5%). Em sete casos (13%) para LS poplíteos; em oito casos para LS epitrocleares (14%); em 41 casos para linfonodos intervalares ou ectópicos (73%). Em quatro pacientes, o linfonodo não usual foi o único submetido à BLS. Dos 54 pacientes, sete (13%) tinham LS positivo em localização não esperada; em quatro

dos sete, o único LS positivo foi aquele de localização não esperada. Recomendaram, por conseguinte, linfocintigrafia pré-operatória e sonda de detecção de raios gama no transoperatório.

Em 2004, no Brasil, Sapienza e colaboradores¹³¹ publicaram seus resultados em MC, usando linfocintigrafia pré-operatória com fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc e BLS, sem uso de corante vital. Um dos objetivos deste trabalho é demonstrar que o radiofármaco, usado na linfocintigrafia, é suficiente para a pesquisa transoperatória de LS, sem necessidade de nova injeção do traçador e sem uso de corante vital.

4 CASUÍSTICA

Entre de dezembro de 1999 a fevereiro de 2006 (74 meses), 54 pacientes portadores de MC, foram selecionados para se submeterem à técnica de BLS, após injeção de fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc , no sítio das lesões primárias. Em um caso, o procedimento não foi realizado, pois, na tentativa de mapeamento linfático, não houve migração do radiotraçador para qualquer linfonodo. Tratando-se de caso de bom prognóstico, o paciente se submeteu apenas a alargamento da excisão do sítio da lesão primária e observação clínica. Em 53 casos foram detectados um ou mais LS.

Entre os 53 casos submetidos à BLS, 50 foram incluídos no presente estudo. Usou-se injeção de fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc no sítio da lesão primária, sem emprego de corante vital, para realização do mapeamento linfático e BLS .

4.1 Critérios de inclusão

- a) pacientes com MC localizado, não tratado, com linfonodos regionais clinicamente negativos, estádios 1 e 2 do AJCC^{7,9,154} ;
- b) pacientes com tumores submetidos à biópsia incisional ou excisional, com margens de ressecção inferiores a 1 cm;
- c) MC com espessura da lesão primária, segundo Breslow, igual ou maior que 0,75 mm;
- d) MC com espessura inferior a 0,75 mm (Breslow), apresentando regressão;
- e) MC com espessura inferior a 0,75 mm (Breslow), apresentando úlcera;
- f) ausência de doença sistêmica comprovada por estadiamento mínimo: radiografias de tórax em ântero-posterior e perfil; dosagens no sangue de desidrogenase láctica, gamaglutamiltransferase e fosfatase alcalina. Alterações desses exames levaram a estudo tomográfico do encéfalo, tórax e abdome e cintilograma ósseo.

Estando negativos os referidos exames, os pacientes permaneceram incluídos.

4.2 Critérios de exclusão

- a) paciente submetido à biópsia excisional, com margens amplas, com uso ou não de retalhos ou enxertos tegumentares, resultando em cicatriz extensa;
- b) paciente de outras cidades, biopsiado em outro serviço, com laudo anatomopatológico incompleto e impossibilidade de revisão de lâminas;
- c) paciente que se recusou a assinar o “Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido”;
- d) paciente submetido à biópsia por excisão tangencial (“shaving”), para diagnóstico da lesão cutânea primária, o que impossibilitou a medida da espessura da lesão, segundo o método de Breslow.

Todos os pacientes incluídos foram operados no Hospital Felício Rocho, em Belo Horizonte, Minas Gerais e assinaram “Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido”. Dos 53 casos submetidos à BLS, três casos foram excluídos do presente estudo, pelos seguintes motivos: um paciente por ter se recusado a assinar o “Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido”; um paciente por ter se submetido à biópsia tipo “shaving” (excisão tangencial) da lesão primária, impedindo a medida da espessura da lesão pelo método de Breslow; um paciente por apresentar MC com espessura menor que 0,75 mm, sem regressão ou ulceração. O presente trabalho foi aprovado pelo “Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho”. Não se observaram conflitos de interesses em quaisquer fases da elaboração deste trabalho.

4.3 Caracterização dos pacientes

Os pacientes participantes deste estudo foram caracterizados de acordo com os seguintes aspectos:

- a) **gênero**: dos 50 pacientes, 28 eram do sexo feminino e 22 do masculino;
- b) **idade**: a idade variou de 20 anos a 91 anos, com média de 51,28 anos. Nas mulheres, variou de 20 anos a 91 anos, com média de 50,03 anos e nos homens variou de 22 anos a 82 anos, com média de 52,86 anos.
- c) **fotoótipos**: o fotoótipo 3, segundo Fitzpatrick, correspondeu à 72% dos pacientes. Não houve casos de fotoótipo 6.

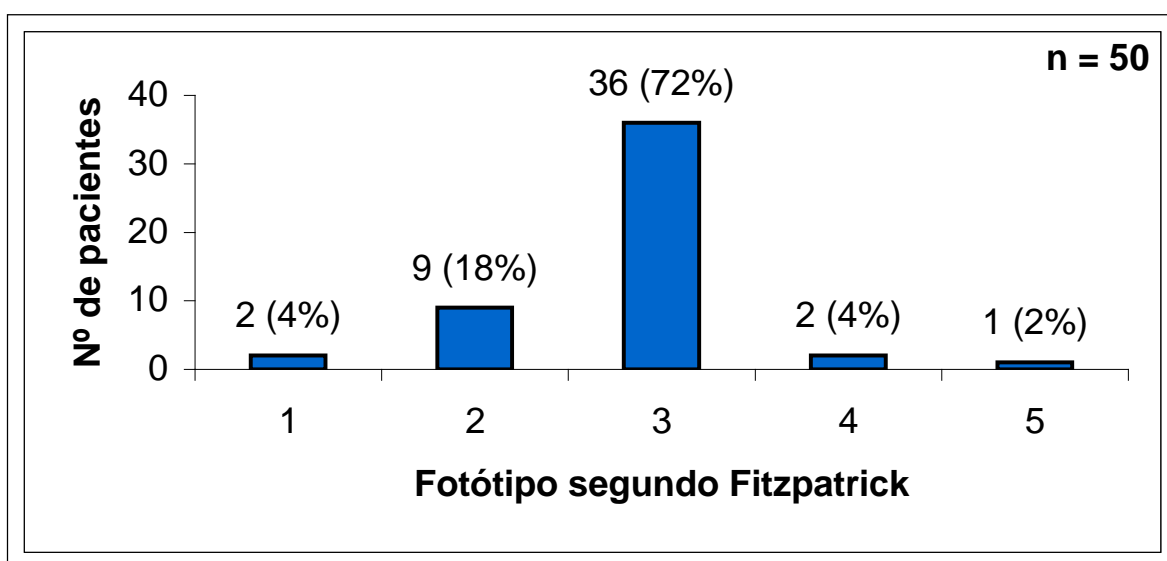


GRÁFICO 1 – Distribuição dos pacientes de acordo com seus fotoótipos, segundo Fitzpatrick.

- d) **cor dos olhos**: predominaram os olhos castanhos, em 80% dos pacientes. Os olhos eram castanhos em 40 pacientes; azuis em cinco; verdes em três e negros em dois.

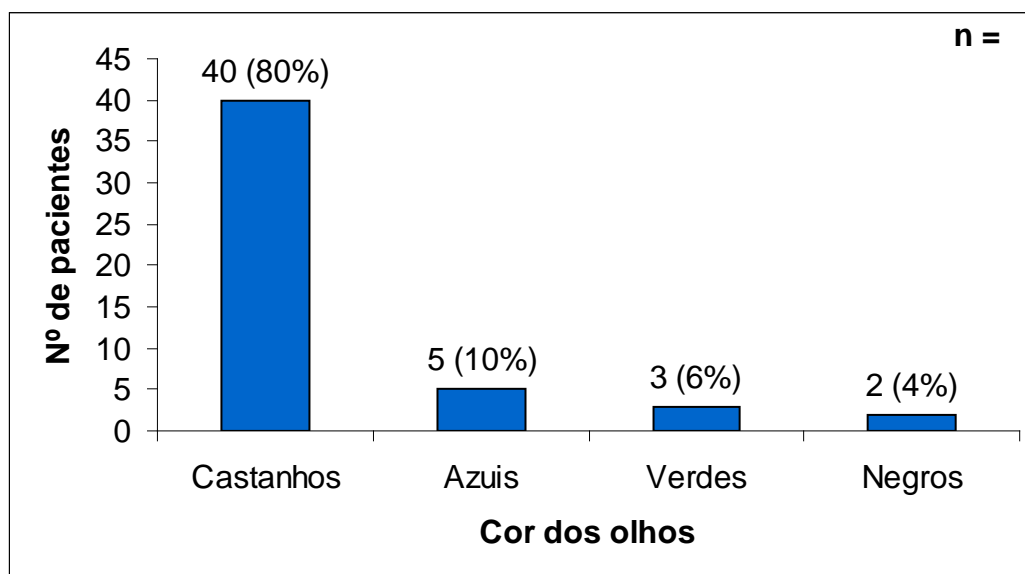


GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes segundo a cor dos olhos.

4.4 Características da lesão primária

4.4.1 Localização da lesão primária

A lesão primária se localizava no tronco em 24 pacientes; na cabeça e pescoço em nove; nos membros em 17 pacientes, sendo que sete em membros superiores e 10 em membros inferiores.

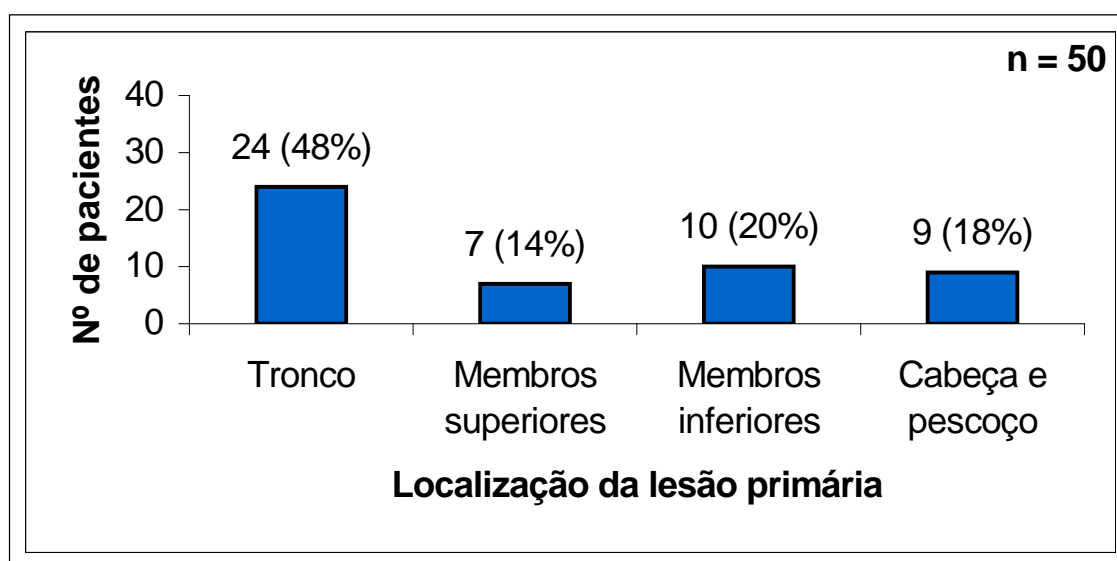


GRÁFICO 3 – Distribuição dos pacientes de acordo com a localização da lesão primária

4.4.2 Nevo congênito e idade da lesão primária

Em oito dos 50 casos, a lesão se desenvolveu em nevo congênito. Em três casos, os pacientes não souberam informar a idade da lesão primária. Nos 39 casos restantes, a idade informada da lesão primária variou de 2 meses a 240 meses, com média de 39,74 meses.

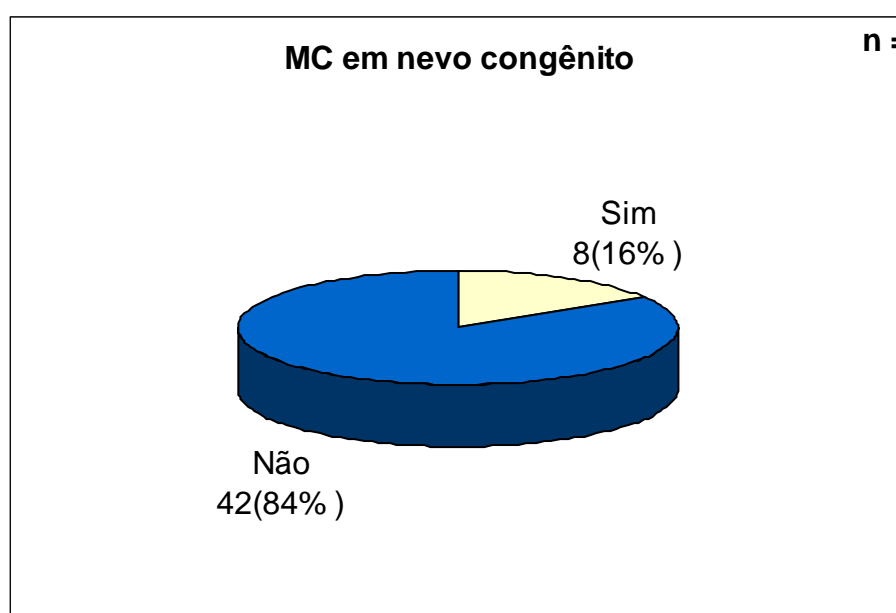


GRÁFICO 4 – Incidência de MC em nevo congênito

4.4.3 Tipo clínico da lesão primária

Em 21 casos, a lesão primária era do tipo extensivo superficial; em 18 casos do tipo nodular; em oito casos do tipo acral lentiginoso; e em 3 casos do tipo lentigo maligno.

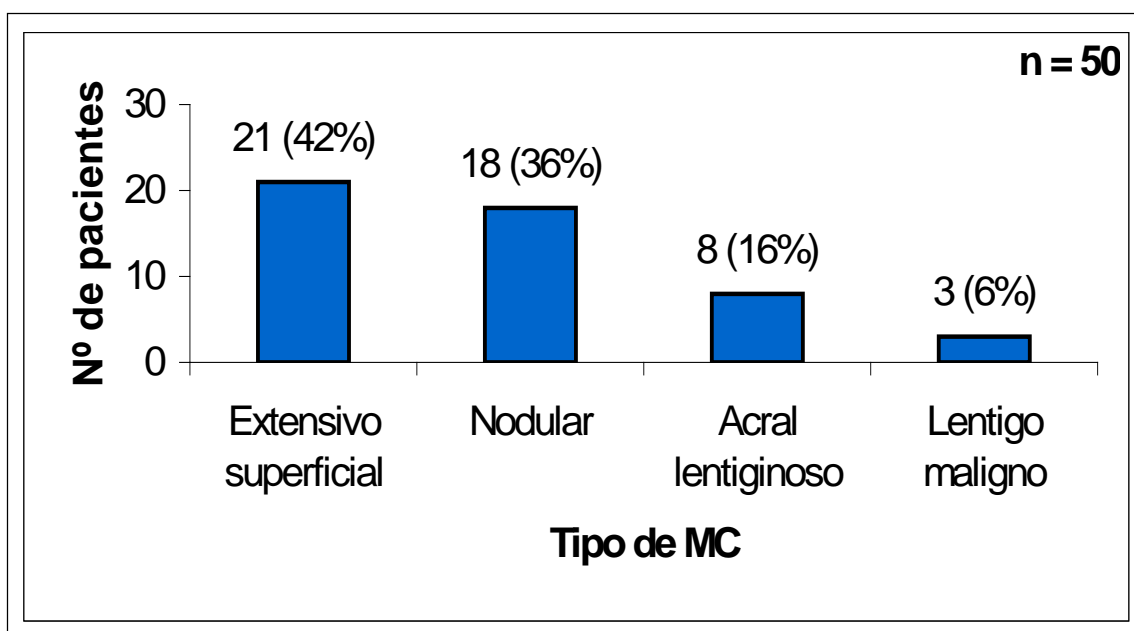


GRÁFICO 5 – Distribuição dos pacientes de acordo com os tipos clínicos da lesão primária.

4.4.4 Nível de Clark

O nível de Clark da lesão primária variou de 2 a 5: nível 2 em quatro pacientes; nível 3 em 25; nível 4 em 14 e nível 5 em sete casos.

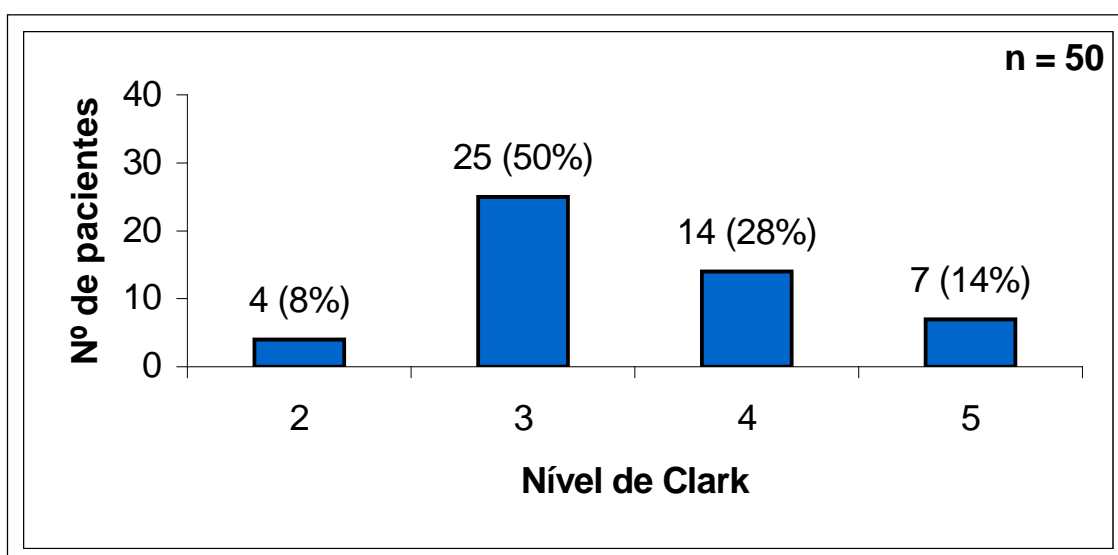


GRÁFICO 6 – Distribuição dos pacientes de acordo com os níveis de invasão segundo Clark.

4.4.5 Espessura segundo Breslow

A espessura da lesão primária, medida segundo o método de Breslow, variou de 0,45 mm a 13 mm, com média de 1,92 mm.

4.4.6 Ulceração

Em 12 dos 50 pacientes (24%) a lesão primária apresentava úlcera.

4.4.7 Regressão

Em dois dos 50 casos (4%) o exame anatomopatológico da lesão primária revelou regressão.

5 MÉTODO

5.1 Linfocintigrafia pré-operatória

Todos os pacientes foram submetidos à linfocintigrafia pré-operatória, na clínica Nuclear Medcenter, em Belo Horizonte. Usou-se uma câmara de cintilação digital, tomográfica, computadorizada, "SPECT" (acrônimo de "single photon emission computerized tomography"), tipo SP6, de cabeça única. O radiofármaco utilizado foi o fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc , liofilizado, fabricado pelo IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), em São Paulo, SP²³. Cada frasco do produto tem 20,0 mg do fitato e 1,0 mg de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que funciona como redutor. Foram obedecidas as instruções do IPEN, constantes na bula²³, para o preparo do radiotraçador, que são: a) colocar o frasco numa blindagem de chumbo; b) adicionar de 3 a 5 mL de uma solução de pertecnetato de sódio eluído no gerador, com atividade de até 3.700 MBq (100 mCi); c) agitar por alguns segundos para homogeneizar; d) deixar à temperatura ambiente de 10 a 15 minutos, para reação. Doses de fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc de 0,8 mCi a 1,2 mCi, foram injetadas na derme, divididas em 4 porções, em torno da lesão residual ou da cicatriz da biópsia prévia. Imagens cintigráficas, do sítio da lesão primária, foram obtidas, imediatamente, após a injeção do radiofármaco. Imagens adicionais foram obtidas duas horas após. Assim que LS foram detectados, fez-se, na sua projeção cutânea, marcação da pele com tinta, para facilitar a pesquisa durante o ato cirúrgico. Nas operações executadas pela manhã, a linfocintigrafia foi feita na tarde, entre 12 e 18 horas, do dia anterior. Nas operações realizadas à tarde, a linfocintigrafia foi feita na manhã daquele dia.

5.2 Ressecção alargada do sítio da lesão primária

Na sala de operações, sob anestesia local, geral ou regional, a lesão primária residual ou a cicatriz da biópsia do MC foi ressecada, obedecendo aos seguintes critérios: a) lesão menos espessa que 0,75 mm: margens de 1 cm; b) lesão mais espessa que 0,75 mm: margens de 2 cm. Nos dedos das mãos e dos pés foram praticadas amputações e desarticulações. Enxertos e retalhos tegumentares

foram usados para o fechamento das perdas de substância. A ressecção alargada do sítio da lesão primária sempre precedeu a BLS.

5.3 Biópsia dos linfonodos-sentinela

Usou-se, para pesquisa transoperatória do LS, uma sonda portátil, detectora de radiação gama, marca Eurorad, modelo Europrobe System. Efetuou-se a medida do nível de radioatividade da pele do paciente, num sítio anatomicamente afastado da área da operação, determinando-se a radiação de fundo (“background”, cuja abreviatura é “BG”). A sonda detectora de raios gama foi utilizada para identificar um ou mais LS, sobre a pele previamente marcada com tinta. Após anestesia local, regional ou geral e anti-sepsia das áreas cirúrgicas, a sonda detectora de raios gama foi vestida com material plástico esterilizado. Fez-se, então, uma incisão mínima na área do LS identificado, proporcional às suas dimensões. O cirurgião foi orientado pelo ruído emitido pela sonda, bem como pelo nível de radioatividade assinalado no visor do aparelho. Em alguns casos, pequenas mudanças na posição do paciente foram necessárias para melhor localização do linfonodo captante. Um ou mais linfonodos captantes foram removidos. O linfonodo foi considerado sentinela quando a medida de sua radioatividade alcançou pelo menos cinco vezes o valor do “BG”.

5.4 Exame anatomopatológico dos linfonodos-sentinela

Os LS, fixados em formol a 10%, foram fatiados em cortes a cada 2 mm, em média. Foram incluídos em parafina e as lâminas foram coradas pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). Nos casos em que o linfonodo apresentou células neoplásicas fez-se o diagnóstico de metástase linfática. Nos casos em que a pesquisa de células neoplásicas foi negativa, fez-se exame imunoistoquímico com pesquisa de anticorpos contra proteína S-100 e do anti-HMB 45, para detecção de metástases microscópicas. Nos casos de ocorrência de células névicas heterotópicas no LS, houve necessidade de exame imunoistoquímico, com o objetivo de diferenciá-las de depósitos metastáticos. Persistindo alguma dúvida, fez-se a técnica imunoistoquímica usando-se o antígeno KI-67(MIB-1).

5.5 Linfadenectomia regional radical terapêutica

Na presença de metástases macro ou microscópicas em um ou mais LS, fez-se o estadiamento do MC (tomografias computadorizadas do encéfalo, tórax e abdome; cintigrafia óssea e provas de função hepática). Não havendo evidências de doença sistêmica, fez-se a LRR da bacia comprometida. Os linfonodos resultantes, dessas linfadenectomia, foram estudados pela técnica de HE.

5.6 Proservação

O seguimento pós-operatório foi feito, a cada três meses, no primeiro e segundo anos; a cada quatro meses, no terceiro anos; e a cada seis meses no quarto e quinto anos. Após cinco anos, os pacientes foram seguidos anualmente. Em cada consulta pós-operatória, fez-se anamnese dirigida, exame do local da lesão primária, palpação dos trajetos de disseminação linfática e das áreas de concentração de linfonodos (pescoço, axilas e virilhas). Toda a pele corporal foi examinada, visando a diagnosticar um segundo tumor. A cada seis meses foram feitos exame radiográfico de tórax e exames de sangue (dosagens de fostatase alcalina, desidrogenase láctica e gamaglutamiltransferase). O período de proservação se encerrou em 31 de dezembro de 2006. O menor período de proservação foi de 10 meses e o maior de 77 meses.

5.7 Método estatístico

A presente tese é descritiva, com cálculos estatísticos simples. Tomou-se uma amostra de conveniência, de cinqüenta pacientes. Não houve grupo controle. Houve critérios de inclusão e exclusão, que foram rigidamente obedecidos. Foram avaliadas a especificidade e a sensibilidade do método empregado, ou seja, a linfocintigrafia e biópsia de linfonodo sentinela, com uso de radiofármaco isolado em dose única, no melanoma cutâneo.

6 RESULTADOS

6.1 Número de linfonodos-sentinela por paciente

Em todos 50 pacientes estudados, foram encontrados um ou mais LS. O número de LS encontrados por paciente variou de 1 a 20, com média de 2,88 linfonodos. Foram estudados 56 territórios linfáticos distintos.

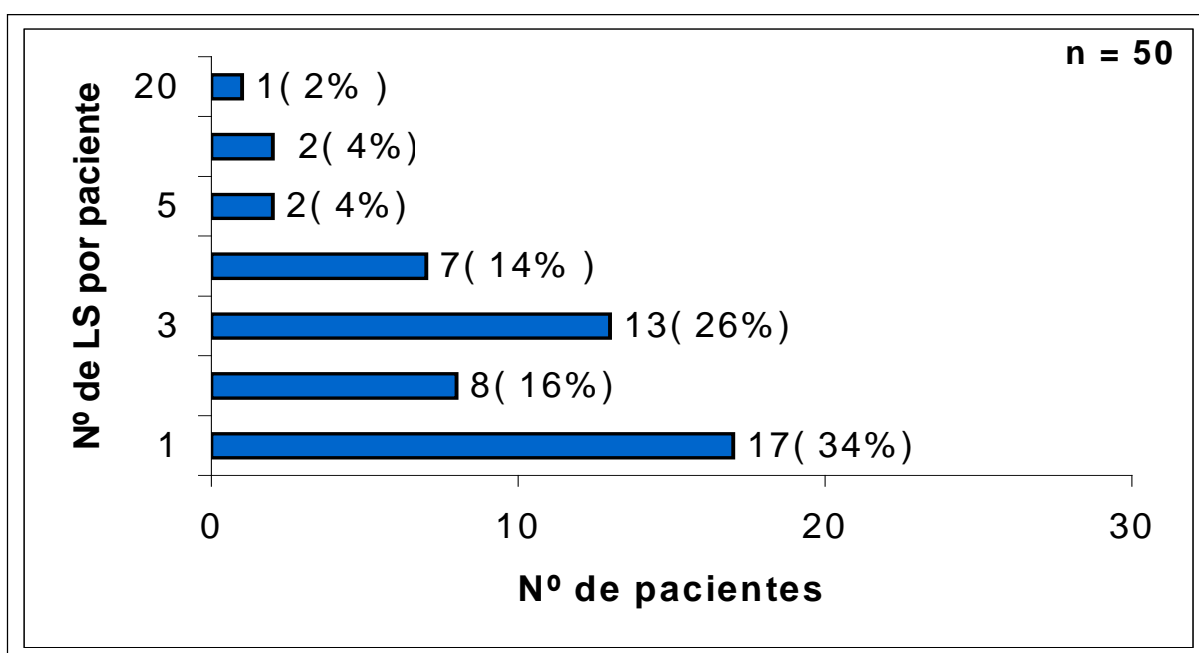


GRÁFICO 7 – Distribuição do número de LS por paciente.

6.2 Linfonodos-sentinela em mais de um território linfático

Quatro pacientes tiveram LS localizados em dois territórios linfáticos :

Caso 12 – Lesão primária na região vertebral, com LS em ambas as axilas;

Caso 15 – Lesão primária na região lombar direita, com LS inguinais direitos e na axila esquerda;

Caso 41 – Lesão primária na região vertebral, com LS em ambas as axilas;

Caso 46 – Lesão primária na região nasal (asa nasal direita), com LS submandibulares direitos (dois), cervical lateral direito (um) e submandibular esquerdo (um).

Um paciente teve LS localizados em três territórios linfáticos distintos:

Caso 29 – Lesão primária na fossa infraclavicular direita com dois LS axilares direitos, LS supraclaviculares direito (um) e esquerdo (um).

6.3 Linfonodos-sentinela nos lados esquerdo e direito do corpo

Em cinco pacientes (10%) foram encontrados LS nos lados direito e esquerdo do corpo:

Caso 12 – Lesão primária na região vertebral, com dois LS axilares direitos, dois axilares esquerdos e um LS em trânsito subescapular direito;

Caso 15 – Lesão primária na região lombar direita, e três LS inguinais superficiais direitos com um LS axilar esquerdo;

Caso 22 – Lesão primária na região vertebral, com LS axilar direito (um) e axilar esquerdo (um);

Caso 29 – Lesão primária na região na fossa infraclavicular direita, com dois LS axilares direitos e LS supraclaviculares direito (um) e esquerdo (um);

Caso 46 – Lesão primária na região nasal (asa direita), com LS submandibulares direitos (2), cervical lateral direito (um) e submandibular esquerdo (um).

6.4 Linfonodos-sentinela em localização não esperada

6.4.1 Linfonodos-sentinela intervalares

Em sete pacientes (14%) foram localizados LS intervalares:

Caso 11 – Lesão primária na região inframamária esquerda, com LS intervalar paramamário esquerdo e dois LS axilares esquerdos;

Caso 12 – Lesão primária na região vertebral, com LS intervalar subescapular direito, um LS axilar direito e um axilar esquerdo;

Caso 16 – Lesão primária no hipocôndrio direito, com um LS intervalar paramamário direito e dois LS axilares direitos;

Caso 18 – Lesão primária na região antebraquial posterior direita, com dois LS intervalares braquiais direitos e dois LS axilares direitos;

Caso 19 – Lesão primária na região lombar direita, com um LS intervalar paramamário direito e dois LS axilares direitos;

Caso 21 – Lesão primária na região antebraquial posterior esquerda, com um LS intervalar supratroclear esquerdo e um LS axilar esquerdo;

Caso 34 – Lesão primária na região frontal, com um LS intervalar temporal direito e quatro LS parotídeos profundos intraglandulares direitos.

6.4.2 Linfonodos-sentinela em drenagens anômalas

Em três pacientes (6%) foram encontradas drenagens anômalas para LS ectópicos.

Caso 15 – Lesão primária na região lombar direita, com três LS inguinais superficiais direitos com um LS axilar esquerdo;

Caso 29 – Lesão primária na fossa infraclavicular direita, com dois LS axilares direitos e LS supraclaviculares direito (um) e esquerdo (um);

Caso 46 – Lesão primária na região nasal (asa direita), com LS submandibulares direitos (2), cervical lateral direito (um) e submandibular esquerdo (um).

6.4.3 Linfonodos-sentinela inguinais e pélvicos

Caso 31 – Lesão primária na planta do pé esquerdo, com um LS inguinal e um LS pélvico;

Caso 33 – Lesão primária na região calcânea direita, com 13 LS inguinais e sete LS pélvicos;

Caso 49 – Lesão primária na planta do pé esquerdo, com cinco LS inguinais e dois pélvicos.

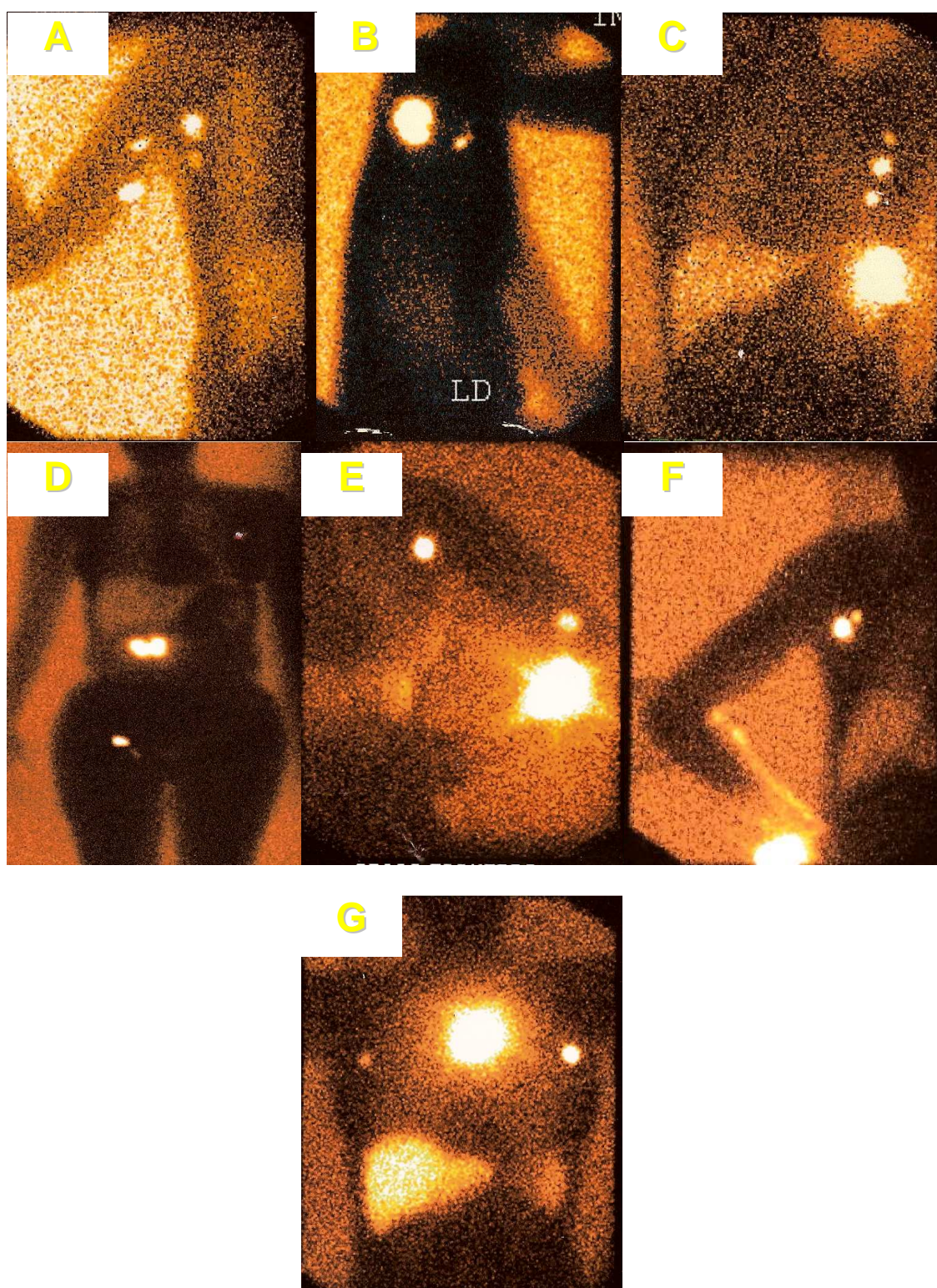


FIGURA 1 – Linfocintigramas

A – caso 18– MC na região antebraquial posterior com dois LS intervalares braquiais e dois LS axilares; **B** – caso 8: MC da região escapular, junto à linha axilar posterior, com LS axilar; **C** – caso 11: MC na região inframamária com um LS intervalar paramamário e dois LS axilares; **D** – caso 15: MC na região lombar direita com três LS inguinais superficiais direitos e um axilar esquerdo; **E** – caso 21: MC na região antebraquial posterior com um LS intervalar supratroclear e um LS axilar; **F** – caso 40: MC subungueal do polegar, com quatro LS axilares, tendo havido notável impregnação dos vasos linfáticos do antebraço; **G** – caso 41 MC da região vertebral, com LS nas axilas direita e esquerda.

6.5 Linfonodos-sentinela positivos

Em 13 casos (26%) foram encontrados um ou mais LS acometidos (casos 2; 4; 5; 7; 11; 12; 17; 21; 22 ;23; 33; 45 e 49). Desses, em 10 casos (76,92%) o diagnóstico de metástase linfática foi feito pela técnica de HE.

6.5.1 Exame imunoistoquímico

Em três pacientes (23,07%), casos de números 2; 23 e 49, estando o exame anatomopatológico negativo em HE, o diagnóstico de metástase linfática foi feito por exame de imunoistoquímica. Em três pacientes (casos 21, 28 e 41) foram encontradas células névicas benignas nos LS. No caso 21 houve um LS intervalar supratrocLEAR positivo em HE. Fez-se exame imunoistoquímico do LS axilar, no qual o anticorpo contra proteína S-100 foi positivo e o anti-HMB-45 foi negativo, caracterizando inclusão de células névicas benignas na cápsula e trabéculas do linfonodo. No caso 28, o exame imunoistoquímico do linfonodo sentinela axilar mostrou anticorpo anti-S-100 positivo e anticorpo anti-HMB-45 negativo, caracterizando inclusão de células névicas benignas na cápsula do linfonodo. No caso 41, houve um linfonodo sentinela em cada axila, com exame imunoistoquímico mostrando anticorpo anti-S-100 positivo, com positividade fraca e focal para anti-HMB-45. Usou-se, nesse caso, o antígeno KI-67(MIB-1) e houve ausência de expressão desse antígeno, caracterizando inclusão de células névicas benignas, na cápsula e trabéculas dos linfonodos.

6.6 Características das lesões primárias em pacientes com linfonodos-sentinela positivos

6.6.1 Localização da lesão primária

Oito dos 24 casos de MC de tronco tiveram BLS positivas. Um dos sete casos de MC de membros superiores teve BLS positiva. Quatro dos 10 casos de MC de membros inferiores tiveram BLS positivas. Não houve encontro de LS positivos nos nove pacientes com MC de cabeça e pescoço.

6.6.2 Tipo clínico da lesão primária

Em oito, dos 13 pacientes com LS positivos, a lesão primária era do tipo nodular. Três pacientes apresentavam MC extensivo superficial. Em dois pacientes a lesão primária era do tipo acral lentiginoso. Não houve encontro de LS positivos nos três pacientes com MC do tipo lentigo maligno.

6.6.3 Nível de Clark

O nível de Clark da lesão primária, nos 13 pacientes com LS positivos, variou de 2 a 5: nível 2 em um paciente; 3 em sete; 4 em três e 5 em dois casos.

6.6.4 Espessura segundo Breslow

A espessura da lesão primária, segundo Breslow, nos 50 pacientes, foi em média de 1,92 mm. Nos 13 pacientes com LS positivos, variou de 0,88 mm a 13 mm, com média de 2,94 mm.

6.6.5 Ulceração

A lesão primária estava ulcerada em 12 dos 50 casos (24%). Úlceras estavam presentes em sete dos 13 casos com LS positivo (53,84%).

6.6.6 Regressão

Nos 13 pacientes com LS positivos, não foi identificada regressão, nos exames anatomopatológicos das lesões primárias.

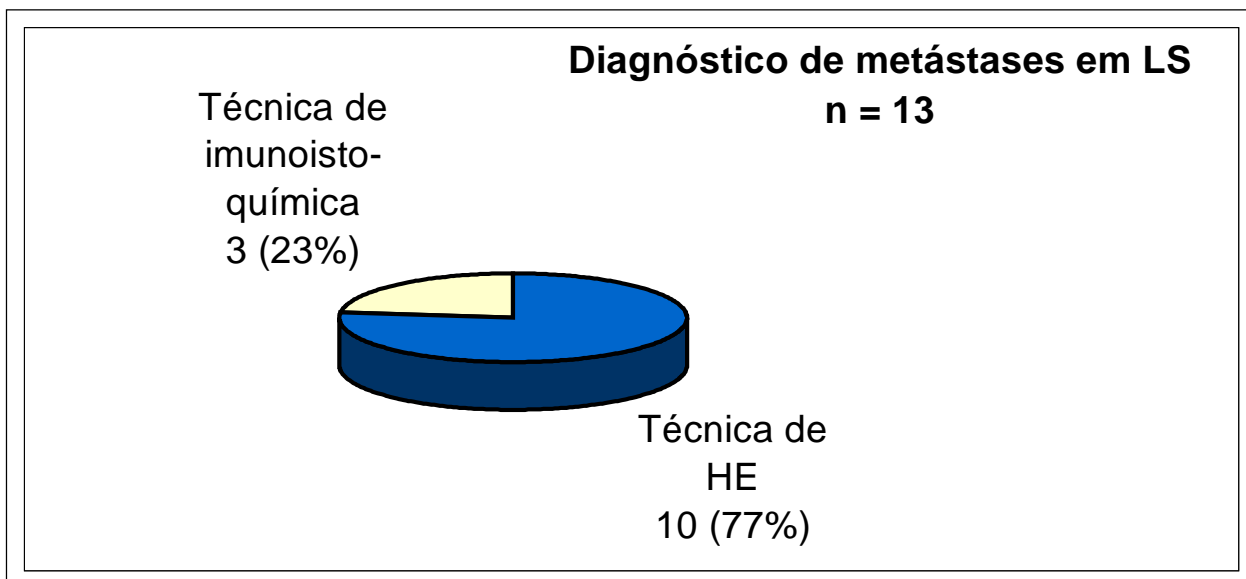


GRÁFICO 8 – Distribuição dos pacientes de acordo com os diagnósticos de metástases em LS

6.7 Metástases em linfonodos-sentinela intervalares

Em três casos (6%), foram encontradas metástases em LS intervalares:

Caso 11 – Lesão primária inframamária esquerda, com metástases em LS paramamário esquerdo e em um LS axilar esquerdo;

Caso 12 – Lesão primária vértebral, com metástases em LS subescapular direito e em um LS axilar direito;

Caso 21 – Lesão primária antebraquial posterior esquerda, com LS positivo supratrocLEAR esquerdo e um LS negativo axilar esquerdo.

Em um caso (número 21), o único LS acometido por metástase era intervalar supratrocLEAR esquerdo.

6.8 Linfonodos-sentinela negativos

Em 37 casos, os LS foram negativos, ou seja, não apresentaram metástases. Houve BLS negativas em dezesseis dos 24 casos de MC de tronco; em seis dos sete casos de MC de membros superiores e em seis dos 10 casos de MC de membros inferiores. A BLS foi negativa em todos os nove pacientes de MC de cabeça e pescoço. A BLS, em linfonodos pélvicos, foi negativa em dois dos três casos.

6.9 Linfonodos não-captantes com metástases, encontrados durante a biópsia de linfonodos-sentinela

Em dois casos (7 e 33), durante a BLS, foram encontrados linfonodos não-captantes, com características evidentes de metástases, que foram removidos e examinados separadamente, com confirmação do acometimento por células neoplásicas, em HE.

6.10 Linfadenectomias regionais radicais

Nos 13 casos de doença metastática em LS, foram feitas LRR: axilares, em nove casos; ilioinguinais, em dois casos; inguinal, em um caso; e cubital anterior, em um caso. No caso 21, havia LS em trânsito supratrocLEAR positivo com LS axilar negativo: fez-se linfadenectomia radical da região cubital anterior, no momento da BLS, por evidências macroscópicas de metástase, confirmada por exame citológico transoperatório. No caso 22, fez-se LRR axilar bilateral, no mesmo tempo cirúrgico da BLS, pela evidência macroscópica de metástases nos LS, confirmada por exame citológico transoperatório. No caso 33, fez-se LRR ilioinguinal no mesmo tempo cirúrgico da BLS, pela evidência macroscópica de metástases em LS, confirmada por exame citológico transoperatório. Em outros 10 casos, a LRR foi realizada em outro tempo operatório.

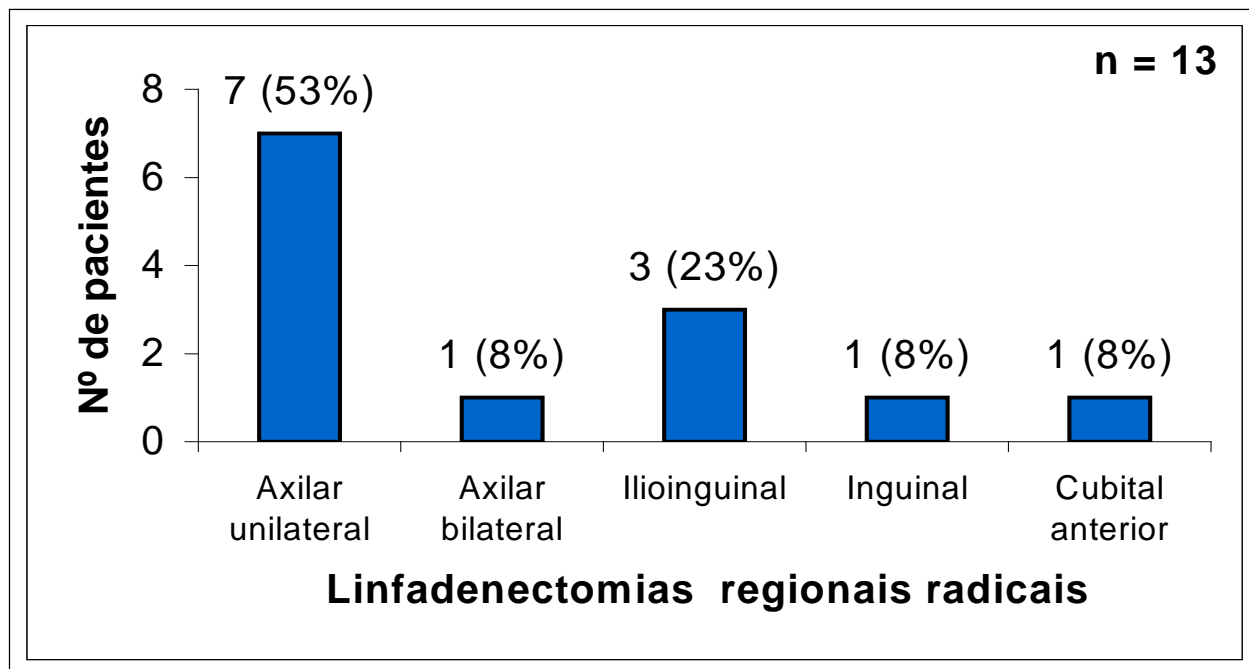


GRÁFICO 9 – Distribuição das linfadenectomias regionais radicais.

6.11 Reação adversa ao radiofármaco

No caso 42, a paciente do sexo feminino, 31 anos, olhos verdes, fotótipo 2 de Fitzpatrick, apresentava história de hipersensibilidade a antibióticos e anti-inflamatórios, manifestada por angioedema de lábios e urticária, com uso de penicilina G procaína, amoxicilina, ibuprofeno e piroxicam. A lesão primária situava-se no braço e a paciente havia se submetido à biópsia excisional. Queixou-se de prurido, no local da injeção do radiofármaco, quando do mapeamento linfático. No dia seguinte, apresentava exantema local, com prurido. Houve formação de úlcera de 3 mm de diâmetro, no local da injeção. A BLS não foi feita no dia da linfocintigrafia. A paciente submeteu-se ao uso de 60 mg/dia de prednisona, durante os dois dias que precederam à ressecção alargada do sítio da lesão primária e BLS, feitas sob anestesia local, 15 dias após o mapeamento. No centro cirúrgico, nova injeção de radiofármaco foi feita no local da biópsia excisional prévia, observando-se rápida migração do radiofármaco para o LS, já anteriormente

identificado. O procedimento cirúrgico e o pós-operatório não apresentaram intercorrências.



FIGURA 2 – Caso 42

Reação adversa ao fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc

6.12 Estado após o tratamento cirúrgico

Os 50 pacientes operados foram observados, de três em três meses, nos primeiros dois anos, de quatro em quatro meses no terceiro ano e de seis em seis meses nos quarto e quinto anos de pós-operatório. Após o quinto ano, a observação passou a ser anual. Todos os pacientes foram seguidos adequadamente. Houve pacientes que se mudaram de país, estado ou cidade. Houve pacientes que preferiram ser seguidos por outros médicos. Nesses casos o seguimento foi feito pelo médico de sua escolha, que passou informações que foram incluídas. Cinco pacientes faleceram de MC. Dos 13 pacientes com BLS positiva, quatro faleceram de MC generalizado e um se encontra vivo com doença, 30 meses após o tratamento (caso 33). Um paciente (caso 22) submeteu-se à ressecção de metástases isoladas do fígado e a bioquimioterapia, encontrando-se com PET negativa, aparentemente sadio, 46 meses após o tratamento cirúrgico da lesão primária e LRR axilar bilateral. Os 37 pacientes com BLS negativa foram acompanhados pelos prazos de 10 meses a 72 meses, com média de 36,86 meses. Um paciente com BLS negativa (caso 3), faleceu de MC, 50 meses após o

tratamento, com metástases viscerais múltiplas, embora a bacia linfática inguinal estudada permanecesse clinicamente negativa; um faleceu de AVC isquêmico, 33 meses após o tratamento (caso 1) e um se encontra vivo com doença, 19 meses após o tratamento (caso 38). Dois pacientes se encontram vivos, com metástases de MC (casos 33 e 38). O caso 33, com melanoma plantar, apresentou 20 LS, com metástases em linfonodos captantes e não captantes, sugerindo intenso desarranjo da bacia linfática ilioinguinal. No caso 38, com lesão primária escapular, o método falhou em identificar linfonodo de outra bacia linfática (supraclavicular), que apareceu clinicamente positivo, nove meses após BLS axilar negativa; aos 18 meses de observação, também a axila submetida à BLS se apresentou clinicamente acometida. Em um paciente (caso 39), com lesão primária na região femoral anterior esquerda, houve aparecimento de segunda lesão primária, na região peitoral direita, nove meses após exérese da primeira.

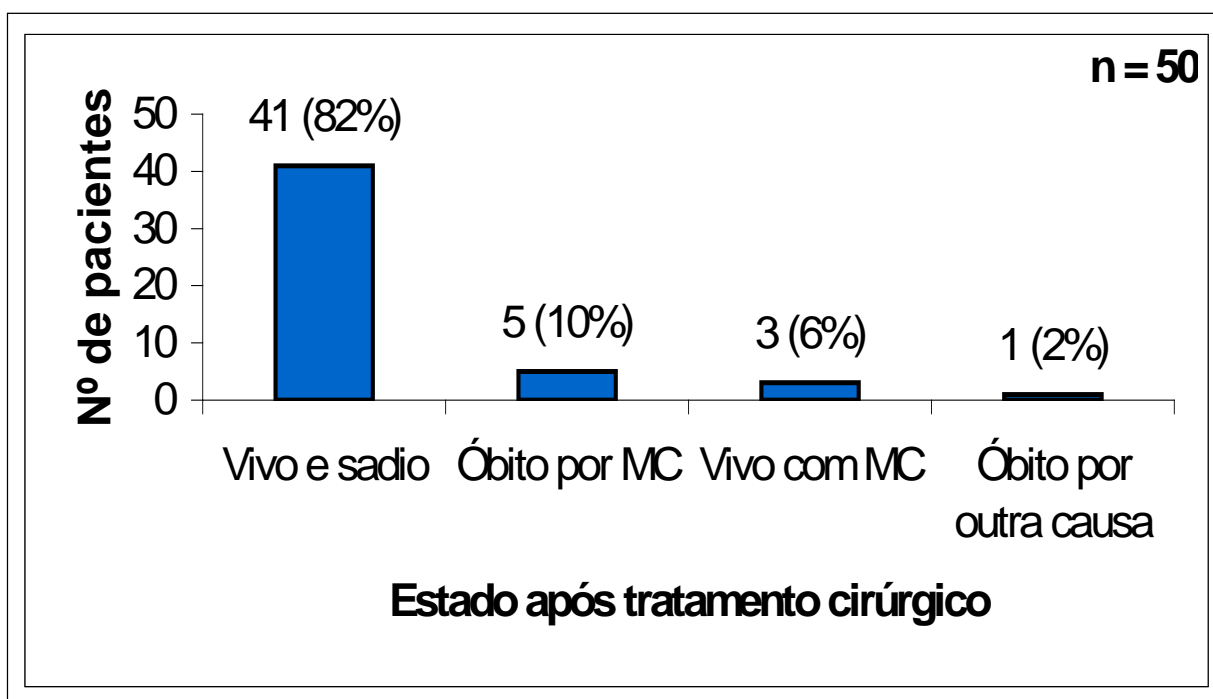


GRÁFICO 10 – Distribuição dos pacientes de acordo com o estado após o tratamento cirúrgico.

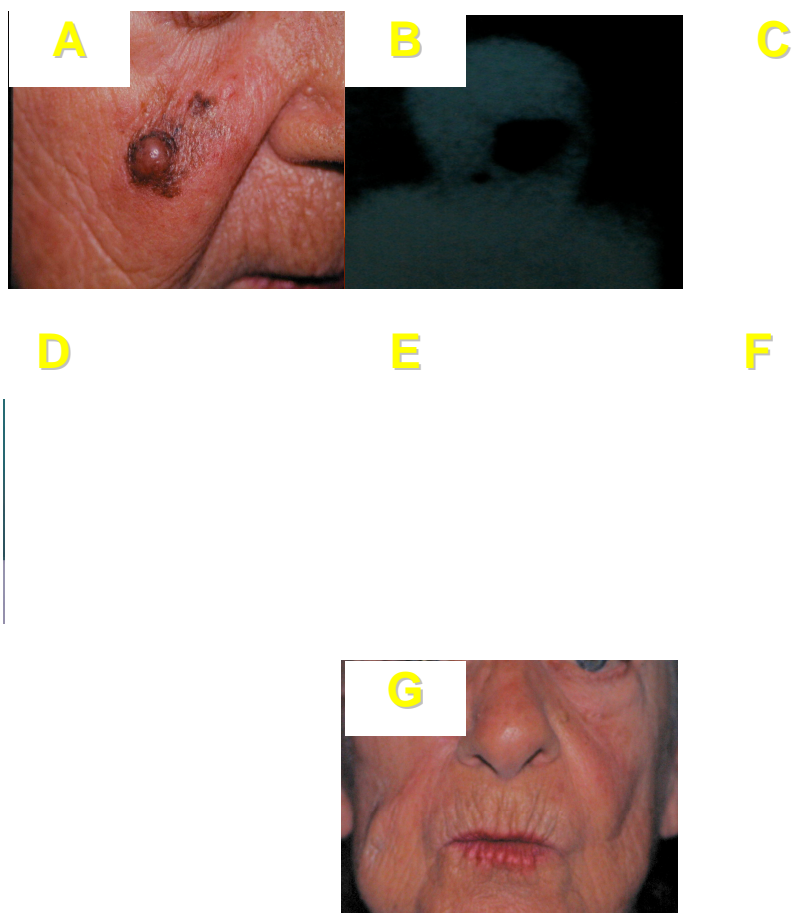


FIGURA 3 – Caso 1

A – MC lentigo maligno da bochecha; **B** – biópsia excisional realizada e LS parotídeo profundo intraglandular localizado pela sonda de detecção de raios gama, com projeção cutânea assinalada com tinta; **C** – linfocintigrama mostrando um linfonodo captante; **D** – exérese alargada da lesão primária; **E** – retalho de Mustardé levantado, mostrando parte da parótida ressecada; **F** – linfonodo parotídeo profundo intraglandular captante; **G** – pós-operatório com mímica facial normal.

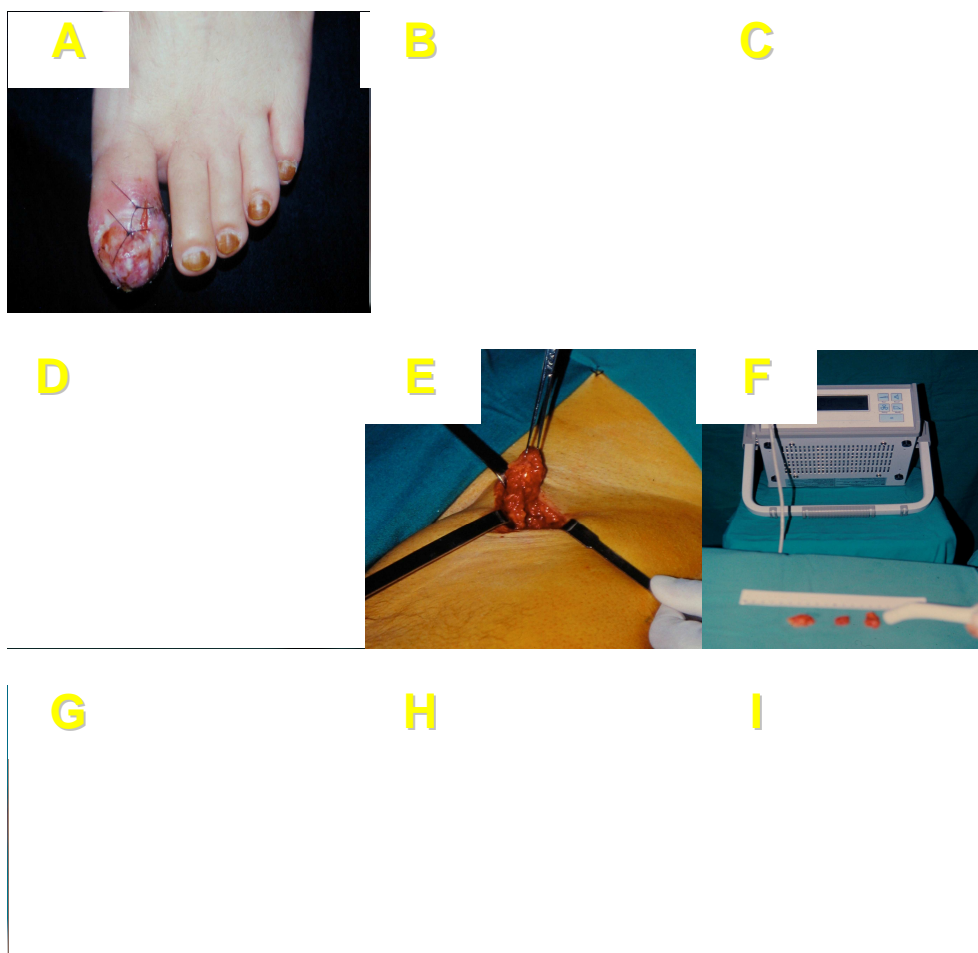
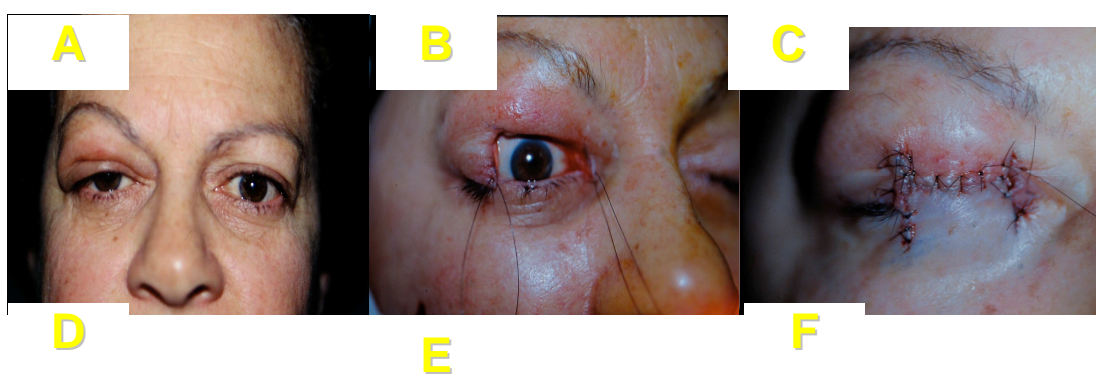


FIGURA 4 – Caso 3

A – MC acral lentiginoso do hálux; **B** – injeção do radiofármaco; **C** – massagem para dispersão do radiofármaco; **D** – linfocintigrama; **E** – biópsia dos LS ; **F** – aparelho de detecção de raios gama com a sonda apontando para os linfonodos captantes; **G** – linfonodos-sentinela inguinais; **H** – pé após desarticulação do hálux; **I** – cicatriz resultante da BLS.



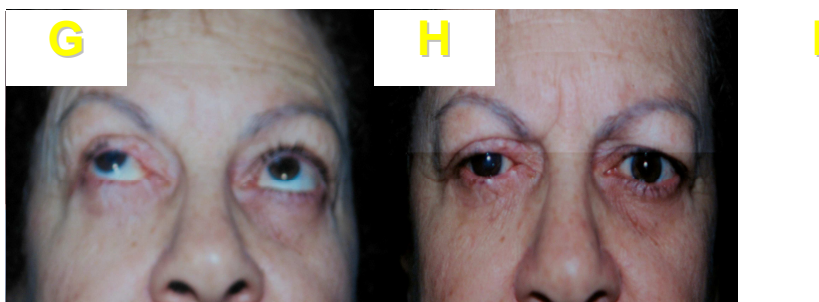


FIGURA 5 – Caso 10

A – Melanoma nodular de pálpebra superior submetido à biópsia excisional em outro serviço; **B** – LS submandibular, parotídeo superficial e jugulodigástrico; **C** – ressecção alargada de pálpebra superior; **D** – enxerto de cartilagem de concha da orelha; **E** – fixação da cartilagem, com a concavidade voltada para a córnea, ao tarso remanescente; **F** e **G** – retalho miocutâneo de pálpebra inferior, recobrando a cartilagem; **H** e **I** – resultado após transecção do retalho e da cartilagem, que sofreu epitelização espontânea.

6.13 Complicações da biópsia de linfonodos-sentinela

Em todos os três casos (1, 34 e 36), em que foram biopsiados LS parotídeos profundos intraglandulares, houve paralisia facial transitória, que durou menos de 90 dias. Não foram observados seromas, infecções ou deiscências. No caso 11, foi drenado um hematoma, na região da ressecção alargada da lesão primária (inframamária), que se estendeu ao sítio da biópsia em LS intervalar paramamário.

7 DISCUSSÃO

Classicamente, os tumores epiteliais dão metástases para linfonodos e os tumores mesenquimais têm disseminação hematogênica. O comportamento do MC foge a essa regra. Há enorme número de anastomoses entre vênulas e vasos linfáticos, que permitem trânsito de células entre os sistemas venoso e linfático. Assim sendo, nunca se pode afirmar, com certeza, que determinada metástase em linfonodo apenas utilizou a via linfática; nem que outra metástase sistêmica apenas se fez por via sanguínea. A possibilidade de fixação das metástases em diferentes territórios está relacionada com a capacidade da célula neoplásica interagir com as moléculas de adesão, encontradas em diferentes sítios anatômicos. Isso explica o tropismo de metástase para órgãos específicos (linfonodo, fígado, pulmão, encéfalo, ossos, etc.)⁴⁹. Os vasos linfáticos se destinam unicamente a absorver material do interstício. Apresentam notável característica de alterar sua permeabilidade, absorvendo materiais de tamanhos variados⁷⁴. Essa característica é importante, no estudo dos LS, porque os traçadores são feitos de moléculas ou partículas de diferentes tamanhos e têm taxas e velocidades diferentes de absorção^{11,157}. O linfonodo é destinado a reter e concentrar material estranho e apresentá-lo à célula imunológica apropriada, para processamento. As células linfóides envolvidas na resposta imunológica são liberadas e retidas nos linfonodos⁷⁴.

O mapeamento linfático pré-operatório, pela linfocintigrafia, tornou-se obrigatório no tratamento do MC^{32,59,99,106,120,149,156,157,160}, visando a definir os trajetos dos linfáticos cutâneos, para planejamento de LRR. O LS já foi definido, por Morton e colaboradores⁹⁴, como aquele que se cora, ou que recebe o radiofármaco, em primeiro lugar. O conceito não é adequado. O LS é aquele que recebe drenagem linfática direta do sítio tumoral^{157,160,165}. Numa mesma bacia linfática, com mais de um LS, um pode receber o corante ou o radiotraçador rapidamente e outro mais lentamente. Se ambos recebem drenagem direta do sítio tumoral, são considerados sentinelas^{157,160,165}.

Desde Morton e colaboradores⁹⁴, em 1992, a BLS passou rapidamente a integrar o leque de recursos utilizados para estadiamento e tratamento do MC. Em 1994, Reintgen e colaboradores¹²⁰, estudando 42 pacientes

com MC, apresentando espessura segundo Breslow maior que 0,76 mm, candidatos à LRRE, usaram linfocintigrafia pré-operatória com soroalbumina humana marcada com ^{99m}Tc e mapeamento linfático transoperatório com azul de isossulfan. Após as BLS, fizeram-se LRRE. Os LS foram examinados separadamente, usando-se HE e se negativos, submetidos à imunoistoquímica com pesquisa de anticorpos anti- proteína S-100 e anti-HMB-45. Os demais linfonodos, de cada bacia, foram examinados da mesma forma. Nos 34 pacientes com BLS negativas, os demais linfonodos da bacia estavam também negativos. Nos oito pacientes com LS positivos, em sete esses eram os únicos sítios de melanoma. Não houve casos de metástases em salto (“skip metastases”).

Com o advento da sonda de detecção de raios gama, usada no transoperatório^{2,53,59,67,74,95,96,100,106,109,116,120,131,136,144,155,156,172,173,179,180,184}, vários autores passaram a atestar a sensibilidade do método, que apresenta baixo índice de resultados falso-negativos. Embora haja autores que admitem que a excisão alargada da lesão primária impossibilita a BLS⁶⁶, outros a indicam mesmo naquela circunstância^{46, 71}. No presente estudo, foram excluídos casos em que houve excisão alargada da lesão primária. Na BLS, a maioria dos autores^{2,6,12,19,30,42,53,54,59,66,67,94,95,96,100,102,103,106,108,109,114,116,120,121,139,144,155,157,172,173,174,179,180} associa o uso de corante vital com a linfocintigrafia. Publicaram trabalhos sobre BLS em MC^{14,32,44,78,79,102,103,104,105,106,107,108,109,110,131,138,139,174}, numerosos autores brasileiros.

No decorrer do tempo empregado em realizar o presente trabalho, o AJCC alterou alguns critérios, para estadiamento de MC^{7,9,154}. O resultado da BLS passou a ser fator preditor. As principais modificações foram: A) espessura e ulceração são os fatores preditores dominantes de sobrevida em MC localizado (estádios 1 e 2); B) o nível de Clark mais elevado só está independentemente associado à piora da sobrevida, em MC finos (T1); C) o número de linfonodos acometidos e massa tumoral são os fatores preditores mais importantes de sobrevida, em MC estágio 3; D) os pacientes, com metástases linfáticas palpáveis, têm sobrevida menor que aqueles com metástases microscópicas, detectadas na BLS; E) a desidrogenase láctica e localização das metástases à distância (não-viscerais *versus* pulmonares *versus* outras metástases viscerais), são os fatores preditores mais importantes, em pacientes de estágio 4; F) úlceras por critério

histológico elevaram o estágio de pacientes dos estádios 1, 2 e 3; G) satelitose e metástases em trânsito foram englobadas em grupo do estágio 3^{9,154}.

A literatura vem publicando número crescente de reações adversas ao azul patente^{10,13,16,18,39,40,51,55,65,68,69,72,93,97,98,111,112,113,117,129,166,171,181,182} e azul de isossulfan^{6,34,43,60,75,76,77,80,81,83,92,118,122,128,130,133,143,145,153,176}, que são os corantes vitais mais usados em BLS. Scherer e colaboradores^{133,134}, em 2006, relataram um caso de reação anafilática ao azul de isossulfan e fizeram revisão da nomenclatura dos corantes vitais, usados em mapeamento linfático; tendo em vista a confusão da nomenclatura dos corantes, sugeriram que os artigos científicos relatem o número de registro, no CAS, das substâncias usadas. As reações anafiláticas são mediadas por IgE. Clinicamente, são semelhantes às anafilactóides, que não sofrem mediação por IgE^{41,52}. A quase totalidade dos autores que, tendo tido reações adversas a corantes derivados da rosanilina, submeteram os pacientes a teste cutâneo de punctura, relataram reações positivas, indicando a presença de IgE específica^{51,68,69,72,80,85,93,98,112,113, 117,118,133,143,166,171,181,182}. Um autor¹³⁰ relatou que não fez o teste, por não o julgar seguro, capaz de desencadear reação anafilática. Apenas um autor³⁹, dos que fizeram teste cutâneo de punctura nas reações adversas ao corante, relatou que o teste foi negativo para azul patente, descrevendo a reação como não-anafilática. Os corantes derivados da rosanilina são largamente usados em têxteis, papel, agricultura, cosméticos (inclusive loções para barba) e produtos médicos (inclusive laxantes)^{51,69,117}. Tendo relações estruturais muito próximas, é de se esperar reações cruzadas de hipersensibilidade entre esse corantes¹³³. Kalimo e colaboradores⁶⁹, em 1981, submeteram 556 controles e 435 pacientes, candidatos à linfografia, a teste cutâneo de punctura para azul patente, encontrando 2,8% de sensibilização, nos pacientes e 2,7%, nos controles. Kalimo e Saarni⁶⁸, em 1981, fizeram revisão da literatura, afirmando que as reações alérgicas ao azul patente vão de urticária ao colapso cardiovascular e ocorrem de 0,1 a 2,8% dos casos. Apresentaram quatro novos casos, nos quais os pacientes tiveram contacto prévio com corantes azuis, contidos em têxteis, detergentes e locão para barba. Montgomery e colaboradores⁹², fazendo BLS em câncer de mama, encontraram 1,6% de reações alérgicas ao azul de isossulfan (n=2.392). Os exames relacionados às reações anafiláticas e anafilactóides, descritos na literatura, são: 1) dosagem da triptase sérica, que é específica marcadora da degranulação de mastócitos¹³⁵; 2) dosagem da histamina, que não é

específico; 3) teste cutâneo de punção, que deve ser feito algumas semanas após a complicação, pois após o choque pode haver um período de tolerância imunológica; sua positividade indica presença de IgE específica.

Wöhrl e colaboradores¹⁸¹, em 2004, relataram caso de reação anafilática grave, quase fatal, ao azul patente. Foram os primeiros a publicarem testes de RAST (radioallergosorbent test) e ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) realizados no paciente, visando a provar mediação por IgE específica, para azul patente e azul de isossulfan. O RAST foi negativo mas o ELISA foi positivo para os dois corantes, enquanto foram negativos para oito controles. Até o relato de Wörl e colaboradores¹⁸¹, em 2004, não tinham sido identificados anticorpos, IgE específicos para corantes de rosanilina. Entretanto, os testes não estão disponíveis, comercialmente¹³³.

Alguns autores tem recomendado o uso de azul de metileno, corante da classe química das tiazinas, em substituição a outros corantes derivados da rosanilina, na BLS^{13,87,97,140,153,168}. Por sua vez, o azul de metileno, injetado na derme, pode levar à necrose cutânea, anafilaxia e contratura capsular intensa em torno de implantes mamários^{87,133,168}. É digno de registro o emprego do azul de metileno no tratamento do choque anafilático. Na reação anafilática, há grande liberação de histamina, que leva à formação de óxido nítrico, que promove aumento da guanilatociclase, que leva à vasodilatação arteriolar. O azul de metileno age como inibidor da guanilatociclase, na reversão da vasoplegia, por choque anafilático^{126,146}.

Smith e colaboradores¹⁴², em 1967, relataram duas reações alérgicas menores e uma grave, com o uso de colóide de enxofre marcado com ^{99m}Tc, preparado pelo método do tiosulfato-dextran. Um questionário enviado a 61 centros de Medicina Nuclear, foi respondido por 47 instituições. O uso de colóide de enxofre marcado por ^{99m}Tc, preparado por métodos diversos como H₂S-gelatina; tiosulfato-gelatina; tiosulfato-gelatina-pertectenato; tiosulfato-dextran; tiosulfato-carboximetilcelulose; antimônio e preparações comerciais, realizado em mais de 4.775 casos, provocou reações mínimas em 15 casos, mais freqüentes com o dextran. Block e colaboradores¹⁷, em 1970, relataram casos de reação alérgica a compostos marcados por ^{99m}Tc. Ponto¹¹⁵, em 1987, se refere à reformulação dos radiotraçadores com ^{99m}Tc, com a mudança do dextran pela gelatina, com significativa diminuição de reações adversas. Comenta relatos de McQueen, em

1981, com comunicação de óbito pelo uso de estanho e de Keeling e Sampson, em 1984, com relato de morte, com uso de colóide de enxofre. Faz ainda referência ao comunicado de McKussick, em 1987, no boletim da Du Pont de Nemours, Departamento de Produtos Médicos, que relatou caso de morte por reação anafilática, com uso de colóide de albumina marcado com tecnécio. Nos últimos vinte anos, somente Burton e colaboradores²⁴, em 2003, relataram caso de reação adversa a colóide de albumina marcado com ^{99m}Tc, supondo que tenha havido uma reação do tipo 1 de Gell e Coombs. Nos últimos anos, a linfocintilografia pré-operatória é de indicação absoluta na BLS, pois sem ela não se pode prever a direção do fluxo linfático^{32,59,99,106,120,149,155,156,157,159,160,161,162,163,164,165}. Há evidências que a técnica do radiofármaco isolado, feita minuciosamente, dispensa o uso do corante vital, sendo o trabalho do cirurgião orientado pela sonda de detecção de raios gama, que conduz ao preciso encontro do LS^{73,75,82,88,131}. Leong e colaboradores⁸², em 2001, analisando a obrigatoriedade do mapeamento linfático pré-operatório com radiofármaco, e tendo em vista as reações alérgicas a corantes vitais, concluíram que esses só devam ser usados em ocasiões excepcionais. Revendo dados de 326 pacientes, com MC, que se submeteram ao emprego do radiofármaco e do azul de isossulfan, relataram que o radiotraçador foi muito mais eficaz em encontrar linfonodos com metástases microscópicas que o corante. Comentou que vasos corados, às vezes, não levaram a um linfonodo e que linfonodos se mostraram corados sem que seus aferentes fossem identificados. Concluíram que o uso dos dois métodos associados é redundante. Krouse e Schwartz⁷⁵, em 2001, comentaram o artigo de Leong⁸² e endossaram suas opiniões. Além dos inconvenientes relacionados com a anafilaxia, a técnica do corante vital apresenta dificuldades na detecção de drenagens linfáticas anômalas e necessita de incisões mais alargadas, para exposição dos territórios linfáticos a serem biopsiados^{99,144, 149,157,158,159,160,161,162,163,164,165}. Na técnica do corante vital, é crítica a avaliação do tempo, para que o linfonodo sentinela se core e seja identificado^{121,131}. Em poucos minutos, o corante pode se espalhar para toda a cadeia linfática, impossibilitando a avaliação, pelo cirurgião, de qual linfonodo recebe drenagem linfática direta do sítio tumoral^{121,131,157,160}. No território cutâneo da veia safena parva, a drenagem pode ser feita para os linfonodos poplíteos, alojados profundamente⁵⁷. A exposição daqueles linfonodos, obviamente, requer via de acesso dispensável quando se usa a técnica radioisotópica. A injeção de corante vital pode resultar em

tatuagem permanente. Em MC de cabeça e pescoço, a tatuagem permanente pode resultar em resultado estético desastroso^{31,54,106,121}. Embora haja grande esforço, do Grupo Brasileiro de Melanoma, em coletar dados sobre a doença no Brasil, as informações ainda são raras e esparsas⁷⁹. Há necessidade de se estudar o comportamento do MC, no brasileiro. Oliveira Filho e colaboradores^{104,110}, em nosso meio, relatou que a localização de linfonodos sentinelas inguinais não necessita do concurso da sonda de detecção de raios gama e publicaram seus resultados com uso isolado de azul patente, identificando LS, em 100% dos casos. Chamaram a atenção que a técnica de corante vital é mais difícil de ser realizada que a do radiofármaco. Summer e colaboradores¹⁴⁹, em 2002, analisando grande série de 1.145 pacientes, com MC, do “M. D. Anderson Cancer Center” de Houston, Texas, definirão como drenagens não usuais, aquelas para regiões poplítea e epitroclear, bem como as de linfonodos intervalares, situados no trajeto entre o local da lesão primária e o território de drenagem linfática regional habitual. Incluídas, como não usuais, foram também as drenagens ectópicas. Encontraram 5% de drenagens não usuais. Dessas, em 13% dos casos, havia doença no linfonodo biopsiado. Faltam estudos sobre a sensibilidade do LS em captar corante vital, comparada àquela de captar diversos radiotraçadores. O radiofármaco foi usado por Morton e colaboradores⁹⁴, em seus estudos iniciais, apenas em casos ambíguos. O radiotraçador foi, em seguida, usado em todos os casos, para melhorar os resultados, então obtidos com corante vital. A maioria dos autores passou a usar o radiofármaco para complementar os resultados do corante vital. Têm surgido trabalhos, em que somente o radiofármaco é usado, ou que o corante só é usado em casos excepcionais, tanto em tumores cutâneos como no câncer de mama^{5,75,82,88,131}. As vantagens do uso isolado do radiofármaco são:

- a) sendo inevitável a linfocintigrafia pré-operatória, pode-se pesquisar LS no transoperatório com a mesma dose de radiofármaco usada no mapeamento, até 24 horas após sua injeção;
- b) evitam-se as reações adversas, relacionadas aos corantes vitais mais usados, que são o azul patente e o azul de isossulfan, que chegam a aproximadamente 1,5% dos casos e podem ser fatais;
- c) embora faltem trabalhos sobre a ocorrência de falso-negativos em casos de uso de corante vital associado ao radiofármaco, comparada

com a ocorrência de falso-negativos em uso exclusivo de radiofármaco, não há indicações que a técnica combinada seja mais acurada¹³¹;

- d) evitam-se as tatuagens permanentes, que podem ocorrer com o uso do corante vital, e podem ser esteticamente inaceitáveis, nas áreas expostas da cabeça e pescoço^{31,54,106,121},
- e) evitam-se alterações da oximetria de pulso, durante BLS, provocada pelo corante no sangue^{31,38,122}.

Segundo Morton e colaboradores⁹⁵, em 1999, a acurácia do radiofármaco isolado na BLS não foi demonstrada, num estudo multicêntrico, pois a maioria dos grupos usam o corante vital e o radiofármaco. Segundo os mesmos autores o corante vital deve permanecer como padrão ouro, porque, aproximadamente, 8% dos linfonodos corados, não são captantes de radiação e alguns desses são o único local de metástases. Cody e colaboradores³⁶, estudando 1.000 pacientes consecutivas, submetidas à BLS em câncer de mama, e usando técnicas estatísticas refinadas, chegaram à conclusão que o radiotraçador e o corante são complementares e devem ser usados em conjunto. Assim sendo, o uso do radiofármaco isolado aumentaria a incidência de falso-negativos. Não é o que foi observado por Sapienza e colaboradores¹³¹, no Brasil, com uso de fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc, sem uso de corante vital. Entretanto, não há estudos conclusivos sobre o tema. Não há padronização nem dos corantes nem dos radiotraçadores. Não há como se compararem resultados do uso de radiofármacos ,com partículas de tamanhos diferentes, combinados com emprego de corantes vitais diversos, usados em BLS. Não foi feito o estudo definitivo, que rebateria qualquer questionamento, no que se refere à acurácia de cada corante vital comparado com o fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc, evitando-se resultados falso-negativos. Esse estudo deveria submeter pacientes à técnica combinada, usando-se corantes diversos e diferentes radiotraçadores, para a BLS, que seria imediatamente seguida por uma LRR, sendo que todos os linfonodos obtidos deveriam sofrer minucioso exame histopatológico, com cortes seriados, corados por HE e métodos imunoistoquímicos. Provavelmente, esse estudo nunca será feito, pelos aspectos éticos envolvidos. Novos radiofármacos têm surgido. Seria necessário um estudo comparando cada radiotraçador que viesse a surgir. O fitato de sódio marcado com

^{99m}Tc tem a vantagem de contrastar o LS, por cerca de 24 horas, sem se espalhar para o restante do território linfático. O fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc é o radiotraçador mais usado no Brasil, para mapeamento linfático e BLS^{11,14,32,102,103,104,105,106, 108,109,110,131,139,150,174}. Há dificuldade de se estimar, “in vivo”, o diâmetro médio da partícula do colóide de fitato. O tamanho de sua partícula modifica com a concentração de cálcio no local^{1,11}. Há poucos trabalhos usando fitatos como radiotraçadores, na literatura internacional^{1,29,56,70,121,147,148,150}. Fazendo-se a BLS, dentro do período de 24 horas, a partir da injeção do radiofármaco para linfocintilografia, consegue-se, com segurança, durante a operação, localizar o LS, com uso da sonda de detecção de raios gama, sem necessidade do uso do corante vital ou de nova dose de radiofármaco^{11,121,156}. Em nosso meio, Sapienza e colaboradores¹³¹, em 2004, relataram série de 92 pacientes de MC, submetidos à BLS com uso de fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc , sem uso de corante vital, na qual conseguiram localizar um ou mais LS, em 91 casos. No caso em que houve falha na localização do LS, com radiofármaco isolado, usou-se no mesmo ato operatório, também sem sucesso, o corante vital. Nos casos em que o sítio da lesão primária se sobrepõe à bacia linfática correspondente, as imagens cintigráficas também ficam superpostas; nesses casos, o único método disponível para identificação do LS é através do corante vital¹²¹. Na série de 50 casos do presente estudo, justificou-se fazer a ressecção alargada do sítio da lesão primária, antes da BLS, porque com isso se conseguiu remover substancial quantidade de material radioativo, remanescente no local da injeção. Aquele material pode interferir na captação da sonda de detecção de raios gama, especialmente quando o LS a ser localizado se encontra próximo ao sítio da lesão primária.

Com o advento da BLS, surgiram vários críticos do método, apontando para o fato de seu emprego não melhoraria a sobrevida de cinco anos, no MC¹⁵⁸. Morton e colaboradores⁹⁶, em 2006 estudo multicêntrico e randomizado, incluíram 1.269 pacientes com MC localizado, de espessura entre 1,2 mm e 3,5 mm, separados em dois grupos. No primeiro grupo, os pacientes se submeteram à excisão alargada da lesão primária, observação clínica das bacias linfáticas passíveis de acometimento, seguida de LRR nos casos em que aquelas se mostraram clinicamente comprometidas. No segundo grupo, os pacientes foram submetidos à excisão alargada da lesão primária, com BLS, seguida imediatamente de LRR, nos casos em que os LS estavam positivos. Entre os pacientes que se

submeteram a LRR, seja pela presença de metástase no LS, seja porque durante a observação clínica o linfonodo se tornou acometido, houve significativo aumento da sobrevida em 5 anos, no grupo da BLS (72,3% *versus* 52,4%) . O aumento na sobrevida de cinco anos, em cerca de 38%, provou, de forma insofismável, a vantagem da linfadenectomia radical precoce da bacia linfática acometida, propiciada pela BLS.

Ocasionalmente, o radiofármaco não migra, especialmente se a linfocintigrafia for realizada em data muito próxima à da biópsia da lesão primária, em virtude do processo inflamatório local. O método deve ser repetido, cerca de 10 dias após, quando o processo inflamatório local já houver diminuído¹²¹. Obesidade, idade avançada e LS repleto de metástases podem ser causas da não migração do radiotraçador¹¹. No presente estudo, em dois casos (7 e 33) durante a BLS, foram encontrados linfonodos não-captantes, com características evidentes de metástases, que foram removidos e examinados separadamente, com confirmação do acometimento por células neoplásicas em HE. Nos dois casos, os linfonodos não-captantes estavam repletos de metástases, que impediram a captação do radiofármaco. Um caso, não chegou a ser incluído, pois não houve migração do radiotraçador, quando do mapeamento linfático. Tratando-se de caso de bom prognóstico, não houve indicação de LRRE, tendo sido feito apenas o alargamento de margens, seguido de acompanhamento clínico.

Com o uso de radiofármaco e sonda de detecção de raios gama, há divergência entre autores com relação à atividade residual que pode ficar na bacia linfática, após a BLS. Mariani e colaboradores⁸⁸ e Oliveira Filho e colaboradores¹⁰⁶ recomendam que o nível de radiação residual deva ficar inferior à décima parte dos valores encontrados no linfonodo mais captante. Barroso¹¹ considera LS aquele que apresenta radiação de três vezes (idealmente cinco vezes) o BG.

Na região inguinal, a BLS positiva é indicação obrigatória de LRR. Há autores que recomendam a LRR ilioinguinal rotineiramente, ou em casos em que o linfonodo de Cloquet está acometido ou se há mais de dois linfonodos inguinais acometidos⁸⁶. A escola de Veronesi, recomenda o LRR ilioinguinal em MC^{169,170}. O assunto é controverso. Coit e Balch³⁷ submetem o linfonodo inguinal profundo proximal (de Cloquet), a exame anatomopatológico por congelação, no transoperatório. Seu acometimento seria indicação de LRR

ilioinguinal. O prognóstico está relacionado com o número de linfonodos acometidos, informação que só será obtida após o minucioso processamento da peça cirúrgica, incluindo exames em HE e imunoistoquímica. Na casuística apresentada, houve três casos (31, 33 e 49) em que foram detectados LS inguinais e ilíacos; somente no caso 33 havia LS pélvicos positivos.

Se o tratamento do MC se baseia no estado dos linfonodos das bacias linfáticas, o método de obtenção dessa informação, que leva à menor morbidez, é a BLS¹²¹. A presença ou ausência de metástases linfáticas é poderoso fator preditor da sobrevida. A sobrevida de cinco anos, é 40% menor, em portadores de metástases linfáticas que aquela dos que não as têm¹²¹. As complicações relacionadas à BLS são poucas, em relação às LRR. Roaten e colaboradores¹²³, em 2005, em MC, observaram 5,9% de complicações, em BLS, comparadas a 19,5% de complicações de LRR, no mesmo período. Seromas, lesões neurais transitórias e infecções menores foram observadas nas BLS. Linfedema crônico e infecções maiores foram as complicações mais freqüentes, da LRR. As complicações observadas, na presente série de 50 casos de BLS em MC, foram uma reação adversa ao radiotraçador, um hematoma, e três casos de paralisia facial transitória. O método apresentou 100% de sensibilidade, na série estudada, pois foram identificados LS em todos os casos e todos os LS identificados foram biopsiados. Houve um caso de falso-negativo (2%), indicando uma especificidade de 98%.

8 CONCLUSÕES

- a) O fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc , usado no mapeamento linfático pré-operatório, é muito eficaz em localizar linfonodos-sentinela em casos de melanomas cutâneos;
- b) a pesquisa transoperatória dos linfonodos sentinelas, com sonda de detecção de radiação gama, pode ser feita com a mesma dose de radiotraçador usada previamente no mapeamento linfático;
- c) o fitato de sódio marcado com ^{99m}Tc , usado no mapeamento linfático, identifica com precisão drenagens para linfonodos intervalares;
- d) a técnica é muito eficaz em identificar drenagens linfáticas anômalas, para regiões não previstas, inclusive contralaterais;
- e) a técnica é simples e pode ser realizada com anestesia local; apresenta baixa incidência de complicações, que são de pequena gravidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

1. Alavi A, Staum MM, Shesol BF, Bloch Ph. Technetium-99m stannous phylate as an imaging agent for lymph nodes. *J Nucl Med* 1978; 19(4): 422-6.
2. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, De Conti R, Berman CG, Jared K, Messina J, Lyman G, Glass F, Fenske N, Reintgen DS. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996; 203(2): 217-24.
3. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Kuerer HM. Anaphylatic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 393-8.
4. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 2(3): 137-43.
5. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2(5): 303-8.
6. Amr D, Broderick-Villa G, Haigh PI, Guenther JM, DiFronzo LA. Adverse drug reactions during lymphatic mapping and sentinel node biopsy for solid neoplasms. *Am Surg* 2005; 71(9): 720-4.
7. Balch CM, Buzaid AC, Soong S-j, Atkins MB, Michael B, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(16): 3635-48.
8. Balch CM, Cascinelli N, Sim FH. Elective lymph node dissection; results of prospective randomized surgical trials. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 379-95.
9. Balch CM, Soong S-j, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin* 2004; 54(3): 131-49.
10. Barber CJ. Serious adverse reaction to patent blue violet at lymphography. *Clin Radiol* 1989; 40(6): 631.

* Adotada norma de Vancouver para citações bibliográficas

11. Barroso AA. Medicina nuclear em mastologia. In: Lucena CEM, Silva Júnior GA, Barra AA, editores. Propedêutica em mastologia. Rio de Janeiro: Medsi Guanabara Koogan; 2005. p. 323-88.
12. Bartolomei M, Testori A, Chino M et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur J Nucl Med* 1998; 25(11): 1489-94.
13. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DBW. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005; 14(4): 151-4.
14. Belfort FA. Linfonodo sentinela em melanoma: já faz parte da rotina? *Acta Oncol Bras* 2003; 23(2, n. esp.): 459-61.
15. Berwick M, Weinstock MA. Epidemiology; current trends. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-J, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 15-23.
16. Biran S, Hochman A. Allergic reaction to patent blue during lymphography. *Radiol Clin Biol* 1973; 42: 166-8.
17. Block MB, Thompson JS, Polcyn RE. Anaphylactoid reaction to technetium-99msulfur colloid stabilized with gelatin. *Am J Dig Dis* 1970; 15(6): 569-71.
18. Bohndorf W, Pevny I. Allergische Patent-Blau-Reaktionen bei der Lymphographie. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuclarmed* 1970; 113(4): 498-502.
19. Brady MS, Coit DG. Sentinel lymph node evaluation in melanoma. *Arch Dermatol* 1997; 133(8): 1014-20.
20. Braithwaite LR. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Sur* 1923; 11(41): 7-26.
21. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172(5): 902-8.
22. Breslow A. Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975; 182(5): 572-5.
23. Bula de fitato-^{99m}Tc. São Paulo: Centro de Radiofarmácia. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares.
24. Burton DA, Cashman JN. Allergic reaction to nanocolloid during lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy. *Br J Anaesth* 2003; 90(1): 105.

25. Busch FM, Sayegh ES. Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary report. *J Urol* 1963; 89(1): 106-10.
26. Busch FM, Sayegh ES, Chenault OW Jr. Some uses of lymphangiography in the management of testicular tumors. *J Urol* 1964; 93: 490-3.
27. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, Tu ZN, Lee JJ, Legha SS, Ross MI, Balch CM, Benjamin RS. Prognostic value of size of lymph node metastasis in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13(9): 2361-8.
28. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2): 456-66.
29. Campbell J, Bellen JC, Baker RJ, Cook DJ. Technetium-99m calcium phytate – optimization of calcium content for liver and spleen scintigraphy: concise communication. *J Nucl Med* 1981; 22(2): 157-60.
30. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, Cavaliere R, Mozzillo N, Rossi CR, MacKie RM, Nieweg O, Pace M, Kirov K. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(6): 469-74.
31. Cashman JN. Sentinel lymph node biopsy: anaesthetic implications. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(5): 273-6.
32. Castro LGM, Duprat JP, Landman G. Dupla drenagem para cadeias linfonodais distintas, detectada pela técnica de biópsia de linfonodo sentinela em pacientes com melanoma cutâneo – relato de dois casos. *An Bras Dermatol* 2005; 80(5): 499-502.
33. Chiappa S, Galli G, Bargaini S, Ravasi G, Bagliani G. La Lymphografie peropératoire dans les tumeurs du testicule. *J Radiol Electrol Med Nucl* 1963; 44(10): 613-24.
34. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, Domino EF. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy: a common event. *Surgery* 2001; 130(3): 439-42.
35. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm Jr MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res* 1969; 29(3): 705-27.
36. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SDJ, Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(1): 13-9.

37. Coit DG, Balch CM. Groin and popliteal dissection; technique and complications. In: Balch MC, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. Cutaneous melanoma. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 405-18.
38. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol* 1999; 70(2): 126-9.
39. Crivellaro M, Senna G, Dama A, Bonadonna P, Passalacqua G. Anaphylaxis due to patent blue dye during lymphography, with negative skin prick test. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13(1): 71-2.
40. De Vries J. [Anaphylatic shock after injection of patent blue for sentinel lymph node biopsy] [Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146(1): 46-7.
41. Dubost JL, Chevalier H. Les accidents allergiques au patent violet; mécanismes, fréquence et traitement. *Phlebologie* 1982; 35(3): 739-46.
42. Edwards MJ, Martin KD, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in the staging of melanoma. *Surg Oncol* 1999; 7(1-2): 51-7.
43. Efron P, Knudsen E, Hirshorn S, Copeland EM. Anaphylatic reaction to isosulphan blue used for sentinel node biopsy: case report and literature review. *Breast J* 2002; 8(6): 396-9.
44. Enokihara MMSS. Estudo morfo métrico e imuno-histoquímico dos linfonodos sentinelas de pacientes com melanoma cutâneo primário [tese de doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina da UFSP; 2003. 136 p.
45. Estimativa 2006 de Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: URL: <<http://www.inca.br/estimativa/2006/>>. [2006 09 19].
46. Evans HL, Krag DN, Teates CD, Patterson JW, Meijer S, Harlow SP, Tanabe KK, Loggie BW, Whitworth PW, Kusminsky RE, Carp NZ, Gadd MA, Slingluff CL Jr. Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy accurately stage melanoma in patients presenting after wide local excision. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(4): 416-25.
47. Fee HJ, Robinson DS, Sample WF, Graham LS, Holmes EC, Morton DL. The determination of lymph shed by colloidal gold scanning in patients with malignant melanoma: a preliminary study. *Surgery* 1978; 84(5): 626-32.

48. Festa Neto C. Epidemiologia e prevenção primária do melanoma cutâneo. In: Oliveira Filho RS, editor. Melanoma cutâneo localizado e linfonodo sentinela. São Paulo: Le Mar; 2003. p. 21-30.
49. Fidler IN. Biology of melanoma metastasis. In: Balch MC, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. Cutaneous melanoma. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 753-77.
50. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of the sun-reactive skin types I to VI. Arch Dermatol 1988; 124(6): 869-71.
51. Forschner K, Kleine-Tebbe A, Zuberbier T, Worm M. Type I sensitization towards patent blue as a cause of anaphylaxis. Allergy 2003; 58(5): 457-8.
52. Forte WN. Imunologia básica e aplicada. Porto Alegre: Artmed; 2004. 359p.
53. Gadd MA, Cosimi AB, Yu J, Duncan LM, Yu L, Flotte TJ, Souba WW, Ott MJ, Wong LS, Sober AJ, Mihm MC, Haluska FG, Tanabe KK. Outcome of patients with melanoma and histologically negative sentinel lymph nodes. Arch Surg 1999; 134(4): 381-7.
54. Gadd MA, Tseng JF, Tanabe KT. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. In Sober AJ, Haluska FG, editors. Atlas of clinical oncology. London: BC Decker Inc.; 2001. p. 118-205.
55. Galatius H, Holtveg HM, Folsgard SL. [Anaphylatic reactions to patent blue in sentinel node biopsy for breast cancer] [Danish]. Ugeskr Laeger 2003; 165(34): 3242-3.
56. Galvez AJ, Garcia SC, Garcia DR, Moreno FJ. [99mTc] Ca-phytate: some colloidal characteristics related to the optimal preparation conditions. Int J Appl Radiat Isot 1983; 34(12): 1647-9.
57. Gardner E, Gray DJ, O'Rahilly R. Anatomia: estudo regional do corpo humano. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
58. Gershenwald JE, Balch CM, Soong S-J, Thompson JF. Prognostic factors and natural history. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. Cutaneous melanoma. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 25-54.
59. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, Lee JJ, Balch CM, Reintgen DS, Ross MI. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999; 17(3): 976-83.

60. Giménez J, Botella-Estrada R, Hernández D, Carbonell M, Martínez MA, Guillén C, Vásquez C. Anaphylaxis after peritumoral injection of sulpham blue 1% for identification of the sentinel node in lymphatic mapping of the breast. *Eur J Surg* 2001; 167(12): 921-3.
61. Gray JH. The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. *Br J Surg* 1938; 26: 462-95.
62. Hepps S, Dollinger M. Anaphylactic death after administration of a trimethylmethane dye to determine burn depth. *N Eng J Med* 1965; 272(24):1281.
63. Hirsch JI, Tisnado J, Cho SR, Beachley MC. Use of isosulfan blue for identification of lymphatic vessels: experimental and clinical evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 139(6): 1061-4.
64. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au¹⁹⁸. *Acta Radiol* 1955; 43: 52-63.
65. Ingram D, Hewett L, Maddern P. Anaphylaxis to patent blue during sentinel lymph node biopsy. *ANZ J Surg* 2004; 74(7): 607-8.
66. Johnson TM, Yahanda AM, Sondak VK, Cimmino V, Lowe L. Cutaneous melanoma: role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Curr Probl Dermatol* 2001; 13(2): 119-22.
67. Joseph E, Brobeil A, Glass F, Glass J, Messina J, DeConti R, Cruse CW, Rapaport DP, Berman C, Fenske N, Reitgen DS. Results of complete lymph node dissection in 83 melanoma patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(2): 119-25.
68. Kalimo K, Saarni H. Immediate reactions to patent blue dye. *Contact Dermatitis* 1981; 7(3): 171-2.
69. Kalimo K, Jansen CT, Korman M. Sensitivity to patent blue dye during skin-prick testing and lymphography: a retrospective and prospective study. *Radiology* 1981; 141(2): 365-7.
70. Kaplan WD, Davis MA, Rose CM. A comparison of two technetium-99m-labeled radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: concise communication. *J Nucl Med* 1979; 20(9): 933-7.
71. Kelemen PR, Essner R, Foshag LJ, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after wide local excision of primary melanoma. *J Am Coll Surg* 1999; 189(3): 247-52.
72. Kopp WL. Anaphylaxis from alphasulfurine 2G during lymphography. *JAMA* 1966; 198(6): 668-9.

73. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, Laughlin EH, Alex JC. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg* 1995; 130(6): 654-8.
74. Krag DN. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: the sentinel node concept. *Curr Probl Surg* 1998; 35(11): 951-1018.
75. Krouse RS, Schwarz RE. Blue dye for sentinel lymph node mapping: not too sensitive, but too hypersensitive? *Ann Surg Oncol* 2001; 8(3): 268-9.
76. Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery* 2001; 129(1): 119-20.
77. Kuerer HM, Hunt KK, Singletary SE, Ames FC. Unusual aspects of breast cancer: case 3. Blue hives during lymphatic mapping for breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2573-4.
78. Lana AMA. Estudo morfológico e imuno-histológico dos linfonodos que drenam área de melanoma cutâneo humano: I) Padrões de reatividade linfonodal II) Análise morfométrica e imunocitoquímica do paracórtex, com ênfase nas células dendríticas interdigitadas. [tese de doutorado]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da UFMG; 1995. 201p.
79. Landman G, Muller H, Fillus Neto J, Maceira JMP, Marques M, Costa MB, Enokihara M, Sotto MN, Valente NY, Michalany NS. Consenso para o laudo anatomopatológico do melanoma cutâneo. Grupo Multicêntrico e Multidisciplinar Brasileiro para o Estudo do Melanoma (GBM). *Acta Oncol Bras* 2003; 23(3): 504-10.
80. Laurie SA, Khan DA, Gruchalla RS, Peters G. Anaphylaxis to isosulfan blue. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(1): 64-6.
81. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(5): 361-6.
82. Leong SP. Reply to letter to the editor. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(3): 269.
83. Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985; 4(2): 219-21.
84. Lubach D, Ludemann W, Berens von Rautenfeld D. Recent findings on the angioarchitecture of the lymph vessel system of human skin. *Br J Dermatol* 1996; 135(5): 733-7.
85. Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1145-6.

86. Mansfield PF, Lee JE, Balch CM. Cutaneous melanoma: current practice and surgical controversies. *Curr Probl Surg* 1994; 31(4): 253-74.
87. Mansouri R, Chicken DW, Mohammed RS. Allergic reactions to patent blue. *Surg Oncol* 2006; 15(1): 58.
88. Mariani G, Gipponi M, Moresco L, Villa G, Bartolomei M, Mazzarol G, Bagnara MC, Romanini A, Cafiero F, Paganelli G, Strauss HW. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2002; 43(6): 811-27.
89. McMasters KM, Wong SL, Tyler DS, Balch CM. Axillary and epitrochlear lymph node dissection. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 397-04.
90. Mertes PM, Saxenaire M-C. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(4): 240-62.
91. Meyer CM, Lecklitner ML, Logie JR, Balch CE, Bessey PQ, Tauxe WN. Technetium-99m sulfur-colloid cutaneous lymphoscintigraphy in the management of truncal melanoma. *Radiology* 1979; 131(1): 205-9.
92. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, Port E, Petrek J, Cody HS 3rd, Borgen PI. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002; 95(2): 385-8.
93. Mortazavi SH, Burows BD. Allergic reactions to Patent Blue dye in lymphangiography. *Clin Radiol* 1971; 22(3): 389-90.
94. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economu JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392-9.
95. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, Roses DF, Karakousis CP, Mozzillo N, Reintgen D, Wang H-j, Edwin MPH, Glass C, Cochran AJ. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma; a multicenter trial. *Ann Surg* 1999; 230(4): 453-65.
96. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang H-J. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13): 1307-17.
97. Mostafa A, Carpenter R. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(6): 610.

98. Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(2): 218-9.
99. Norman J, Cruse CW, Espinosa C, Cox C, Berman C, Clark R, Saba H, Wells K, Reintgen D. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. *Am J Surg* 1991; 162(5): 432-7.
100. North JH Jr, Spellman JE. Role of sentinel node biopsy in the management of malignant melanoma. *Oncology* 1996; 10(8): 1237-42.
101. O'Brien CJ, Fisher SR, Pathak I. Neck dissection and parotidectomy. In Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 419-37.
102. Oliveira Filho RS, Tovo Filho R, Eto CM, Borboletto MCC. Mapeamento linfático intra-operatório para melanoma estágio clínico I: uma técnica promissora. *An Bras Dermatol* 1994; 69(6): 477-81.
103. Oliveira Filho RS, Almeida FA, Santos IDAO, Barbieri A, Ferreira LM, Enokihara MMSS. Linfadenectomia seletiva com biópsia de linfonodo sentinela no melanoma cutâneo: experiência brasileira – Projeto Fapesp 97/2516-0. *An Bras Dermatol* 2000; 75(5): 573-80.
104. Oliveira Filho RS, Santos IDAO, Ferreira LM, Almeida FA, Enokihara MMSS, Barbieri A, Tovo Filho R. Is intra-operative gamma probe detection really necessary for inguinal sentinel lymph node biopsy? *São Paulo Med J* 2000; 118(6): 165-8.
105. Oliveira Filho RS, Paiva GR, Ferreira LM, Alves MCA, Santos IDAO, Enokihara MMSS. Linfonodo sentinela em melanoma de criança - relato de caso. *J Pediatr* 2002; 78(5): 429-32.
106. Oliveira Filho RS, Paiva GR, Wagner J. Biópsia de linfonodo sentinela no melanoma cutâneo. In: Oliveira Filho RS, editor. *Melanoma cutâneo localizado e linfonodo sentinela*. São Paulo: Le Mar; 2003. p. 113-24.
107. Oliveira Filho RS, Paiva GR, Wagner J, Nogueira SA. Experimental model in rat for sentinel node biopsy. *Acta Cir Bras* 2003; 18(n. spe.): 15-21.
108. Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, Enokihara MMSS, Paiva GR, Wagner J. Vertical growth fase and positive sentinel node in thin melanoma. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(3): 347-50.
109. Oliveira Filho RS, Silva AM, Arcuschin L, Wagner J, Yamaga LY. Recorrência em portadores de melanoma cutâneo submetidos à biópsia de linfonodo sentinela: seguimento mediano de 37 meses. *Rev Col Bras Cir* 2004; 31(5): 279-83.

110. Oliveira Filho RS, Silva AM, Hochman B, Oliveira RL, Arcuschin L, Wagner J, Yamaga LY, Ferreira LM. Vital dye is enough for inguinal sentinel node biopsy in melanoma patients. *Acta Cir Bras* 2006; 21(1): 12-15.
111. Pedro-Botet Montoya J, Montserrat E, Cot MX, Urbano-Marquez A. Shock anafilactico tras la inyeccion subcutânea de "blue patent violet" em el curso de linfografias. *Sangre* 1984; 29(6): 1053-4.
112. Pevny I, Bohndorf W. [Group allergy due to patent blue sensitization]. [German]. *Med Klin* 1972; 67(20): 698-702.
113. Pevny I, Carl H. Allergy to dyes used in lymphangiography. *Contact Dermatitis* 1985; 12(1): 54-5.
114. Pijpers R, Borgstein PJ, Teule GJ, Meijer S. Vital dye and radiolabeled colloids – complement or alternative? *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 130-7.
115. Ponto JA. Adverse reactions to technetium-99m colloids. *J Nucl Med* 1987 28(11): 1781-2.
116. Pu LLQ, Cruse CW, Wells KE, Cantor A, Glass LF, Messina JL, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(4): 964-9.
117. Quiliquini A, Hogendijk S, Hauser C. Anaphylaxis to patent blue. *Dermatology* 1998; 197(4): 400.
118. Quiney NF, Kissin MW, Tytler I. Anaphylatic reaction to isosulphan blue. *Br J Anaesth* 2003; 90(1): 105-6.
119. Raut C, Daley MD, Hunt KK, Akins J, Ross MI, Singletary SE, Marshall GD Jr, Meric-Bertram F, Babiera G, Feig BW, Ames FC, Kuerer HM. Anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast cancer lymphatic mapping in patients given preoperative prophylaxis. *J Clin Onc* 2004; 22(3): 567-8.
120. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, Schroer K, Heller R, Ross M, Lyman G, Cox C, Rappaport D, Seigler HF, Balch C. The orderly progression of melanoma nodal metastasis. *Ann Surg* 1994; 220(6): 759-67.
121. Reintgen DS, Thompson JF, Gershewald JE. Intraoperative mapping and sentinel node technology. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 353-77.

122. Rizzi RR, Thomas K, Pilnik S. Factious desaturation due to isosulfan dye injection. *Anesthesiology* 2000; 93(4): 1146-7.
123. Roaten JB, Pearlman N, Gonzalez R, Gonzalez R, McCarter MD. Identifying risk factors for complications following sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Arch Surg* 2005; 140(1): 85-9.
124. Robinson DS, Sample WF, Fee JH, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum* 1977; 28: 147-8.
125. Rosaniline dyes. The comparative toxicogenomics database. Mount Desert Island Biological Laboratory. Disponível em: URL: <http://ctd.mdibl.org/voc.gov>. [2006 05 23].
126. Roselino CHCD, Sciavetto PM. Utilização do azul de metileno no tratamento do choque anafilático: uma proposição clínica e apresentação de três casos. *Rev Bras Ter Intensiva* 1997; 9(3): 126-31.
127. Rouvière H. Anatomie humaine descriptive et topographique. 12^{ème} ed. Paris: Masson et C^{ie} Éditeurs; 1927. Tome 1, p. 212-5, 677-83; tome 2, p. 155-7, 212, 397-9.
128. Sadiq TS, Burns WW 3rd, Taber DJ, Damitz L, Ollila DW. Blue urticaria: a previously unreported adverse event with isosulfan blue. *Arch Surg* 2001; 136(12): 1433-5.
129. Salvat J, Margonari H, Hardelin D. Choc anaphylatique au “bleu patenté” lors de la recherche du ganglion sentinelle. *J Gynecol Obstet Reprod* 1999; 28(4): 393-4.
130. Sandhu S, Farag E, Argaliou M. Anaphylaxis to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy. *J Clin Anesth* 2005; 17(8): 633-5.
131. Sapienza MT, Tavares MGM, Endo IS, Campos Neto GC, Lopes MMMF, Nakagawa S, Belfort FA, Soares Júnior J, Lewin S, Marone MMS. Pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com melanoma; experiência com fitato marcado com tecnécio-99m e revisão da literatura. *An Bras Dermatol* 2004; 79(2): 181-91.
132. Sayegh E, Brooks T, Sacher E, Busch F. Lymphangiography of the retroperitoneal lymph nodes through the inguinal route. *J Urol* 1966; 95(1): 102-7.
133. Scherer K; Studer W; Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(3): 497-500.

134. Scherer K, Bircher AJ, Figueiredo V. Blue dyes in medicine—a confusing terminology. *Contact Dermatitis* 2006; 54(4): 231-2.
135. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316(26): 1622-6.
136. Shen J, Wallace AM, Bouvet M. The role of sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29(4): 341-52.
137. Sherman A, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6(6): 1238-40.
138. Silva AM, Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Saconato H. Relevance of micrometastases detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for melanoma recurrence: systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J* 2003; 121(1): 24-27.
139. Silva RO, Junqueira Júnior G, Amaral RL, Volkweis BS, Henriques SG, Klein MI, Duarte F, Soares AN. Mapeamento e biópsia do linfonodo sentinela no melanoma cutâneo estágio I e II: revisão de literatura. *An Bras Dermatol* 2001;76(1): 95-103.
140. Sinclair DJ, Perera FA. Allergic reactions following patent blue dye injection. *Canad Med Assoc J* 1969; 101(10): 100-1.
141. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7(3): 181-3.
142. Smith EM, Smoak WM, Gilson AJ. Letter to the editor. *J Nuc Med* 1967; 8(12): 896-8.
143. Sprung J, Tully MJ, Ziser A. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Anesth Analg* 2003; 96(4): 1051-3.
144. Stadelmann WK, McMasters K, Digenis AG, Reitgen DS. Cutaneous melanoma of the head and neck: advances in evaluation and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 2105-26.
145. Stefanutto TB, Shapiro WA, Wright PMC. Anaphylactic reaction to isosulphan blue. *Br J Anaesth* 2002; 89(3): 527-8.
146. Stocche RM, Garcia LV, Reis MP, Klamt JG, Évora PB. Uso do azul de metileno no tratamento de choque anafilático durante anestesia: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol* 2004; 54(6): 809-14.

147. Strand SE, Persson BR. Quantitative lymphoscintigraphy I; basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes in rabbits. *J Nucl Med* 1979; 20(10): 1038-46.
148. Subramanian G, McAfee JG, Mehta A, Blair RJ, Thomas ED. Tc-99m stannous phytate: a new in vivo colloid for imaging the reticuloendothelial system. *J Nucl Med* 1973;14:459.
149. Sumner WE 3rd, Ross MI, Mansfield PF, Lee JE, Prieto VG, Schacherer CW, Gershenwald JE. Implications of lymphatic drainage to unusual sentinel lymph node sites in patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2002; 95(2): 354-60.
150. Tavares MG, Sapienza MT, Galeb NA, Belfort FA, Costa RR, Osório CABT, Góes JCS, Endo IS, Soares Jr J, Lewin S, Marone MMS. The use of 99mTc phytate for sentinel node mapping in melanoma breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11): 1597-604.
151. Terminologia anatômica. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2001. 248p.
152. Testut L. *Traité d'anatomie humaine*. 7^{ème} ed. Paris: Gaston Doin Editeur; 1921. Livre 4, 5^{ème} section, p. 363-410.
153. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189(2): 236-9.
154. Thompson JA. The revised American Joint Committee on Cancer staging system for melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29(4): 361-9.
155. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brien CJ, Quinn MJ, Paramaesvaran S, Crotty K, McCarthy SW, Uren RF, Howman-Giles R. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res* 1995; 5(4): 255-60.
156. Thompson JF, Niewind P, Uren RF, Bosch CM, Howman-Giles R, Vrouwenraets BC. Single dose isotope injection for both preoperative lymphocintigraphy and intraoperative sentinel lymph node identification in melanoma patients. *Melanoma Res* 1997; 7(6): 500-6.
157. Thompson JF, Uren RF, Coventry BJ, Chatterton BE. Lymphoscintigraphy. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S-j, editors. *Cutaneous melanoma*. 4th ed. Saint Louis: Quality Medical Publishing; 2003. p. 329-52.
158. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 998-1012.

159. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993; 34(9): 1435-40.
160. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Shaw HM, Quinn MJ, O'Brien CJ, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy to identify sentinel nodes in patients with melanoma. *Melanoma Res* 1994; 4(6): 395-9.
161. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Shaw HM, McCarthy WH. Lymphatic drainage from peri-umbilical skin to internal mammary nodes. *Clin Nuc Med* 1995; 20(3): 254-5.
162. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Lymphatic drainage from the skin of the back to retroperitoneal and paravertebral lymph nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 1998 ; 5(4): 384-7.
163. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, McCarthy WH, Quinn MJ, Roberts JM, Shaw HM. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in melanoma patients. *Arch Surg* 2000; 135(10): 1168-72.
164. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003; 44(4): 570-82.
165. Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3S): 179-85.
166. Van de Horst JC, de Bock MJ, Klinkenbijn JH. [Anaphylactic shock after injection of patent blue for sentinel lymph node biopsy] [Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145(43): 2086-8.
167. Van Zuuren E, Poldermann MCA, Kuijken I. Anaphylaxis to patent blue during sentinel node identification. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 53-171.
168. Vargas HI. Blue dye of choice for lymphatic mapping. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3648.
169. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, Brennhovd IO, Caceres E, Cascinelli N, F Claudio, Ikonopisov RL, Javorskj VV, Kirov S, Kulakowski A, Lacoub J, Lejeune F, Mechl Z, Morabito A, Rode I, Sergeev S, van Slooten E, Szczygiel K, Trapeznikov NN. Inefficacy of immediate node dissection in stage 1 melanoma of the limbs. *N Engl J Med* 1977; 297(12): 627-30.
170. Veronesi U. *Trattato de chirurgia oncologica*. Torino: Unione Tipografico-Editrice Torinese; 1989. *
171. Vrancken Peeters MJTFD, Boutkan H, Lagaay MB, Agsteribbe MJ, Breslau PJ. Anaphylaxis to patent blue during sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(4): 431-2.

172. Wagner JD, Gordon MS, Chuang T-Y, Coleman JJ 3rd. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(5): 1774-95.
173. Wagner JD, Corbett L, Park HM, Davidson D, Coleman JJ 3rd, Havlik RJ, Hayes JT 2nd. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: experience with 234 consecutive procedures. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 1956-66.
174. Wainstein AJA, Belfort FA. Conduta para o melanoma cutâneo. *Rev Col Bras Cir* 2004; 31(3): 204-14.
175. Walker L. Localization of radioactive colloids in lymph nodes. *J Lab Clin Med* 1950;36:440.
176. Wear KD, Karsif K, Turner J. Staining of endotracheal tube with isosulfan blue dye after sentinel node mapping: a case report. *Breast J* 2003; 9(1): 47-8.
177. Weinberg J, Greaney EM. Identification of regional lymph nodes by means of vital staining dye during surgery of gastric cancer. *Surg Gynec Obstetr* 1950; 90(5): 561-7.
178. Weinberg JA. Identification of regional lymph nodes in the treatment of bronchiogenic carcinoma. *J Thorac Surg* 1951; 22 (5): 517-26.
179. Wells KE, Rapaport DP, Cruse CW, Payne W, Albertini J, Berman C, Lyman GH, Reintgen DS. Sentinel lymph node biopsy in melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(3): 391-4.
180. White RR, Tyler DS. Management of node-positive melanoma in the era of sentinel node biopsy. *Surg Oncol* 2000; 9(3): 119-25.
181. Wöhrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M. Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol* 2004; 150(5): 1037-8.
182. Woltsche-Kahr I, Komericki P, Kranke B, Brabek E, Horn M, Schuller-Petrovic S, Richtig E, Aberer W. Anaphylatic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(3): 313-4.
183. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991; 214(5): 637-41.
184. Zogakis TG, Essner R, Wang HJ, Turner RR, Takasumi YT, Gaffney RL, Lee JH, Morton DL. Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy. *Arch Surg* 2005; 140(9): 865-71.

APÊNDICE A – SUMÁRIO ANATÔMICO

Tem grande importância, no estudo do MC, a anatomia dos vasos linfáticos e linfonodos relacionados à pele. Especialmente, após o advento da BLS, numerosos autores têm utilizado o conceito de bacias linfáticas, que drenam as diversas regiões do tegumento cutâneo. Essas bacias linfáticas, descritas em analogia a bacias hidrográficas, são os locais de concentração de linfonodos. Têm interesse especial na BLS em MC as bacias cervical, axilar e inguinal.

1 Sistema linfático relacionado à pele da metade caudal do tronco, da genitália externa e dos membros inferiores

1.1 Linfonodos inguinais

Recebem a drenagem linfática da pele: dos membros inferiores; das porções infra-umbilicais da parede abdominal e das regiões dorsais; do pênis e escroto; do clitóris; dos lábios maiores e menores do pudendo; do períneo e do ânus. Recebem, também, a drenagem linfática da mucosa do canal anal, distal à linha pectinada¹⁵². Situam-se na região inguinal, dispostos em dois grupos. Os linfonodos inguinais superficiais, em número de 10 a 20, ocupam a região do triângulo femoral. Sua disposição lembra a letra “T”⁵⁷. O braço horizontal, paralelo ao ligamento inguinal, compreende os linfonodos inguinais superficiais súpero-mediais e súpero-laterais. O braço vertical compreende os linfonodos inguinais superficiais inferiores⁵⁷. Os linfonodos inguinais profundos se situam profundamente à fáscia lata, ao longo da borda medial da veia femoral e são em número de três: proximal, intermédio e distal. Os linfonodos proximal e intermédio são inconstantes¹⁵¹. Segundo Rouvière¹²⁷, o antes denominado linfonodo de Cloquet, ou de Rosenmüller, é o proximal, que ocupa a porção mais medial do anel femoral. Segundo a Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia¹⁵¹, o antes chamado linfonodo de Cloquet é o intermédio. O glossário de termos epônimos, traduzido por Lochi, constante na Anatomia de Gardner⁵⁷, identifica como de Cloquet o linfonodo do anel femoral. A maior parte dos aferentes dos linfonodos inguinais profundos

acompanham os vasos femorais. Alguns drenam a glândula do pênis ou do clitóris. Seus eferentes drenam para os linfonodos ilíacos externos¹⁵².

1.2 Linfonodos poplíteos

Em número de quatro a seis, situam-se profundamente à fáscia, principalmente na gordura, ao lado dos vasos poplíteos. Seus aferentes acompanham a veia safena parva e os vasos tibiais anteriores e posteriores. Seus eferentes acompanham os vasos femorais e terminam nos linfonodos inguinais profundos⁵⁷.

1.3 Vasos linfáticos superficiais dos membros inferiores

Os vasos linfáticos superficiais do membro inferior nascem de toda a extensão do revestimento cutâneo. Sua rede de origem é particularmente rica no pé. Os troncos coletores se dividem em mediais, laterais e posteriores. Os troncos mediais seguem o trajeto da veia safena magna e terminam nos linfonodos inguinais superficiais inferiores. Os troncos coletores laterais fazem trajeto no sentido súpero-medial, sobre as faces anteriores da perna e da coxa e deságuam nos troncos coletores mediais. Os coletores vindos da porção póstero-lateral do pé, do dorso do pé e do calcanhar, assim como os vasos nascidos na porção distal da face posterior da perna, seguem o trajeto da veia safena parva e terminam em linfonodos poplíteos⁵⁷. Os vasos linfáticos superficiais da nádega se dividem em mediais e laterais. Os laterais contornam a face lateral da coxa e terminam em linfonodos inguinais superficiais súpero-laterais. Os mediais, menos importantes, contornam a face medial da coxa e terminam em linfonodos inguinais superficiais súpero-mediais e inferiores^{127,152}.

1.4 Vasos linfáticos aferentes aos linfonodos inguinais

Segundo Testut¹⁵² e Rouvière¹²⁷, os vasos linfáticos aferentes aos linfonodos inguinais são:

- a) Todos os linfáticos do membro inferior, incluindo as nádegas;
- b) Linfáticos superficiais da porção infra-umbilical da parede abdominal, que terminam em linfonodos inguinais superficiais súpero-mediais e súpero-laterais;
- c) Linfáticos superficiais das regiões do dorso, abaixo da linha do umbigo (regiões lombar, sacral e vertebral);
- d) Linfáticos superficiais do pênis e escroto no homem e dos lábios maiores e menores do pudendo, na mulher, que terminam em linfonodos inguinais superficiais súpero-mediais e súpero-laterais;
- e) Linfáticos superficiais do canal anal, distal à linha pectinada, e do ânus, que terminam em linfonodos inguinais superficiais súpero-mediais;
- f) Linfáticos das glândes do pênis e do clitóris, que terminam em linfonodos inguinais profundos.

1.5 Vasos linfáticos eferentes dos linfonodos inguinais

Segundo Testut¹⁵² e Rouvière¹²⁷, os linfonodos inguinais superficiais drenam para linfonodos inguinais profundos e para linfonodos ilíacos externos. Os linfonodos inguinais profundos drenam para os linfonodos ilíacos externos.

2 Sistema linfático relacionado à pele da metade superior do tronco e dos membros superiores

2.1 Linfonodos axilares

Anatomicamente, os linfonodos axilares são separados em cinco grupos: 1) laterais ou umerais; 2) torácicos ou peitorais; 3) posteriores ou subescapulares; 4) centrais; 5) apicais^{57,127,152}. Os linfonodos umerais situam-se lateralmente na axila, ao longo da face medial do feixe vasculonervoso¹²⁷. Drenam o membro superior⁵⁷. Os linfonodos peitorais situam-se ao longo das veias torácicas laterais, na borda inferior do músculo peitoral menor. Drenam a maior parte da mama⁵⁷. Os linfonodos subescapulares são posteriores, situando-se ao longo da veia subescapular, na borda lateral da escápula, entre os músculos redondo maior e subescapular. Drenam a parte posterior do cingulo do membro superior⁵⁷. Os linfonodos centrais formam o grupo maior e situam-se na base da axila. Recebem linfa dos três grupos precedentes⁵⁷. Os linfonodos apicais se situam medialmente à veia axilar e acima da borda superior do músculo peitoral menor, posteriormente à fáscia clavipeitoral. Recebem linfa de todos os outros grupos e também diretamente da mama⁵⁷. Os grupos umeral e central têm usualmente de 10 a 14 linfonodos cada. Os outros grupos possuem de um a sete linfonodos cada⁵⁷.

2.2 Linfonodos cubitais

São um ou dois linfonodos ditos supratrocleares, situados acima do epicôndilo medial, medialmente à veia basílica. Drenam os três dedos mediais e os lados mediais do antebraço e da mão¹⁵².

2.3 Linfonodos deltopeitorais

São inconstantes, em número de um a três, situados no sulco deltopeitoral¹²⁷.

2.4 Vasos linfáticos do membro superior

Os vasos linfáticos do membro superior se distinguem em superficiais e profundos¹²⁷. Os superficiais acompanham as veias superficiais; os vasos linfáticos profundos acompanham as artérias e as veias profundas. Todos acabam por conduzir a linfa aos linfonodos axilares¹²⁷. Os vasos que drenam a face medial do antebraço podem desaguar nos linfonodos supratrocleares ou nos deltopeitorais. Os vasos linfáticos eferentes dos linfonodos supratrocleares drenam para os linfonodos axilares umerais. Os eferentes dos linfonodos deltopeitorais conduzem aos linfonodos apicais. Os vasos linfáticos das paredes anterior e lateral do tórax terminam nos linfonodos do grupo peitoral. Os linfonodos das regiões superiores da parede posterior do tórax drenam para os linfonodos subescapulares¹²⁷.

2.5 Vasos linfáticos aferentes aos linfonodos axilares

- a) vasos linfáticos do membro superior;
- b) maioria dos vasos linfáticos da mama ;
- c) vasos cutâneos do tronco, acima do nível do umbigo¹⁵².

2.6 Vasos linfáticos eferentes dos linfonodos axilares

Os vasos eferentes dos grupos umeral, peitoral e subescapular deságuam nos linfonodos centrais¹²⁷. Os vasos eferentes do grupo central afluem para os linfonodos apicais. Os linfonodos apicais recebem toda a linfa eferente dos linfonodos axilares dos outros grupos e à vezes, diretamente da mama⁵⁷. Estes dão origem a vasos que se reúnem num coletor único, o tronco subclávio¹²⁷ ou são drenados por dois ou três troncos subclávios⁵⁷. Esse tronco deságua, à direita, na confluência das veias jugular interna e subclávia; à esquerda, no ducto torácico¹⁵².

3 Sistema linfático relacionado à pele da cabeça e do pescoço

3.1 Linfonodos da cabeça e do pescoço

Segundo Testut¹⁵², os linfonodos da cabeça se localizam em seis grupos:

- a) linfonodos occipitais;
- b) linfonodos mastóideos;
- c) linfonodos parotídeos;
- d) linfonodos submandibulares;
- e) linfonodos supra-hióideos ou submentuais;
- f) linfonodos retrofaríngeos.

Os grupos citados recebem vasos linfáticos da cabeça, quer das partes moles extracranianas quer do encéfalo, esses últimos através dos forames das veias jugular interna e meníngea média. Os vasos linfáticos da face são descritos como superficiais e profundos. Os superficiais formam uma rede muito rica, recebendo linfa de toda a pele da face. A pele das regiões zigomáticas e das porções laterais das pálpebras drena linfa para os linfonodos parotídeos. Os demais vasos linfáticos superficiais drenam para os linfonodos submandibulares e submentuais. Um ou dois troncos linfáticos calibrosos acompanham a veia facial, desde o canto medial do olho até a borda inferior da mandíbula. Os vasos linfáticos profundos da face drenam especialmente os órgãos dos sentidos. Provêm das partes profundas da face, especialmente das regiões orbitais, das fossas nasais e da língua. A região cervical posterior é desprovida de linfonodos. Os linfonodos cervicais se situam nas regiões laterais e anteriores do pescoço, distribuídos em dois grupos principais: superficiais e profundos. Embora ditos superficiais, são situados sob a lâmina superficial da fáscia cervical, denominando-se cadeia jugular externa, agrupando-se próximo à veia jugular externa, na face lateral e na borda posterior do músculo esternocleidomastóideo. O grupo profundo, situado sob o músculo esternocleidomastóideo, compreende a cadeia jugular interna, que é contínua em toda extensão do pescoço¹⁵².

Rouvière¹²⁷ descreve os linfonodos cervicais agrupando-os em quatro conjuntos:

- a) grupo superior, disposto como um colar, na união da cabeça com o pescoço, chamado de círculo ganglionar pericervical de Poirier e Cunéo;
- b) grupo cervical lateral profundo, colocado de cada lado ao longo do feixe vasculonervoso, formando a cadeia carotídea ou subesternocleidomastóidea;
- c) grupo cervical profundo justavisceral;
- d) grupo cervical superficial.

O círculo ganglionar pericervical compreende os linfonodos occipitais, mastóideos, parotídeos, submandibulares e submentuais.

Os vasos linfáticos da cabeça e pescoço emergem dos linfonodos cervicais e se reúnem no tronco jugular, que deságua à esquerda no ducto torácico e à direita no ducto linfático direito^{57,127,152}.

QUADRO

Quadro sinóptico dos linfonodos da cabeça e do pescoço

Linfonodos occipitais		
Linfonodos mastóideos		
Linfonodos parotídeos superficiais		
Linfonodos parotídeos profundos	pré-auriculares	
	infra-auriculares	
	intraglandulares	
Linfonodos da face	bucinatório	
	nasolabial	
	zigomático	
	mandibular	
Linfonodos linguais		
Linfonodos submentuais		
Linfonodos submandibulares		
Linfonodos cervicais anteriores	superficiais	
	profundos	infra-hióideos
		pré-laríngeos
		tireóideos
		pré-traqueais
		paratraqueais
		retrofaríngeos
Linfonodos cervicais laterais	superficiais	
	profundos superiores	jugulodigástrico
		lateral
		anterior
	profundos inferiores	jugulo-omo-hióideo
		lateral
		anteriores
Linfonodos supraclaviculares		
Linfonodos acessórios		
retrofaríngeos		

Fonte: Adaptado de Terminologia Anatômica¹⁵¹

4 Linfonodos intervalares

Importante conceito é o de “linfonodo intervalar ou em trânsito”^{157,163}. Intervalar é aquele linfonodo que se situa entre determinado sítio tumoral e um território linfático de drenagem habitual^{157,163}. Os linfonodos intervalares têm a mesma propensão de abrigar metástases que aqueles de território convencional^{157,163}. Qualquer técnica de BLS que não leve em conta linfonodos intervalares é incompleta^{157,163}. Os conceitos anatômicos sobre vasos linfáticos e linfonodos foram substancialmente alterados pela linfocintigrafia radioisotópica, que propiciou mapeamento muito mais acurado^{32,99,120,144,149,159,160,161,162,163,164,165}, mostrando, especialmente, drenagens anômalas para territórios inesperados.

Em 1996, Lubach e colaboradores⁸⁴ estudaram a redes linfáticas da derme papilar e reticular, baseados em 202 espécimes de pele de várias regiões. Concluíram que a densidade das redes linfáticas é maior na cabeça e pescoço.

APÊNDICE B - CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES E DA LESÃO PRIMÁRIA

LEGENDA

A- Idade em anos

Caracterização dos pacientes e da lesão primária																
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	
1	82	2	2	12	2	211	2		3614.12.1999		4	4	3	2	2	
2	20	2	1	18	3	115	1		15.06.2000		2	4	4,2	2	2	
3	69	1	2	22	3	124	2		3628.08.2000		3	5	1,8	1	2	
4	45	1	2	21	3	121	2		4826.09.2000		2	3	1	1	2	
5	33	1	1	1	3	11	1		04.08.2000		2	3	1	2	2	
6	52	1	2	17	3	114	2		2406.11.2000		2	3	2	2	2	
7	53	1	2	1	3	11	2		2427.12.2000		2	3	1,7	1	2	
8	22	1	1	18	3	115	2		1526.12.2000		1	3	0,8	2	2	
9	74	2	2	12	3	111	2		2424.01.2001		3	3	1	2	2	
10	62	2	2	7	3	15	2		3617.05.2001		2	5	1,5	2	2	
11	32	1	1	3	2	23	1		20.07.2001		2	4	2,5	1	2	
12	35	2	1	16	3	117	2		703.08.2001		2	5	13	1	2	
13	52	2	2	8	3	17	2		6023.05.2001		1	3	0,78	2	2	
14	53	1	2	27	3	127	2		609.08.2001		3	5	2	2	2	
15	39	2	2	4	3	14	2		805.09.2001		2	3	2,5	2	2	
16	26	2	1	18	2	115	2		502.11.2001		2	3	2,6	2	2	
17	39	1	1	6	3	120	1		06.02.2002		1	2	1	2	2	
18	78	1	2	16	2	217	2		1201.03.2002		1	2	0,8	2	2	
19	40	2	2	25	2	125	2		2417.06.2002		1	4	1,4	2	2	
20	24	2	1	19	3	118	2		08.05.2002		1	3	1,1	2	2	
21	43	2	1	4	3	14	2		3605.12.2002		1	3	0,88	2	2	
22	53	1	2	29	1	329	2		223.12.2002		2	3	2	2	2	
23	32	2	2	9	2	16	1		03.04.2003		1	3	1	2	2	
24	37	2	2	22	3	124	2		6015.04.2003		1	3	0,8	2	2	
25	69	2	3	12	3	111	2		4825.06.2003		1	4	1,4	2	2	
26	32	1	1	17	2	114	2		12027.05.2003		1	4	0,45	2	1	
27	23	2	1	26	3	126	1		21.10.2003		1	3	1	2	2	
28	77	1	2	17	3	114	2		2426.12.2003		2	4	1,16	1	2	
29	52	1	2	9	3	16	1		26.01.2004		1	3	1,05	2	2	
30	77	1	2	24	2	323	2		3630.12.2003		2	3	3	2	2	
31	53	2	3	12	4	411	2		9605.02.2004		3	4	1,97	2	2	
32	64	1	2	13	3	112	2		2430.03.2004		1	4	0,7	2	2	
33	60	1	2	15	5	116	2		14.04.2002		3	3	3	1	2	
34	81	2	4	12	3	111	2		9623.09.2004		2	4	1,5	2	2	
35	70	2	3	28	3	128	2		4830.09.2004		1	3	0,9	2	2	
36	72	2	4	10	3	19	2		613.10.2004		4	3	0,87	2	2	
37	91	2	3	12	4	111	2		24029.10.2004		4	4	1,6	2	2	
38	82	1	2	2	1	22	2		519.04.2005		2	4	6,5	1	2	
39	28	2	2	12	3	111	1		30.03.2005		1	2	1,2	2	2	
40	65	1	3	21	3	121	2		2431.05.2005		3	5	1,6	1	2	
41	47	2	4	11	3	210	2		13.05.2005		1	3	0,66	2	1	
42	31	2	1	23	2	322	2		1217.06.2005		1	2	1	2	2	
43	29	2	1	22	3	424	2		220.09.2005		2	3	1,7	2	2	
44	83	2	1	12	3	111	2		1219.09.2005		3	4	1,8	2	2	
45	20	2	1	18	3	115	2		313.12.2005		2	5	4,5	1	2	
46	78	2	1	14	3	113	2		2427.09.2005		2	5	4	2	2	
47	48	1	2	20	3	119	2		323.12.2005		1	3	0,86	2	2	
48	26	1	1	18	3	115	2		2409.09.2005		1	3	1	2	2	
49	51	1	2	5	3	18	2		12017.01.2006		3	4	1,7	1	2	
50	60	2	2	12	3	111	2		12024.11.2005		1	3	0,94	1	2	

- B- Gênero: masculino-1; feminino-2
 C- Estado civil: solteiro-1; casado-2; viúvo-3; outro-4
 D- Profissão: 1- administrador; 2- advogado; 3- auditor; 4- bancária; 5- confeitadeira; 6- contador; 7- consultora organizacional; 8- comerciante; 9- costureira; 10- desenhista; 11-doméstica; 12- economista; 13-enfermeira; 14- engenheiro; 15- estudante; 16- eletricista; 17- empresário; 18- fonoaudióloga; 19- garçom; 20- gerente comercial; 21- médico; 22- produtora editorial; 23- produtor rural; 24- professor; 25- psicóloga; 26- recepcionista; 27- representante comercial; 28- salgadeira; 29- técnico agrícola
 E- Fototipo: 1 a 6
 F- Cor dos olhos: castanhos-1; azuis-2; verdes-3; negros-4
 G- Localização da lesão primária
 H- Nevo congênito: sim- 1; não- 2
 I- Tempo de doença em meses
 J- Data do laudo da biópsia
 K- Tipo da lesão primária: 1- extensivo superficial; 2- nodular; 3- acral lentiginoso; 4- lentigo maligno
 L- Invasão segundo Clark: de 1 a 5
 M- Espessura em mm segundo Breslow
 N- Úlcera: 1- sim; 2- não
 O- Regressão: 1- sim; 2- não

APÊNDICE C – CARACTERIZAÇÃO DO TRATAMENTO E DA PROSERVAÇÃO

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T
121.12.1999	21.12.1999	1	2	1	16	1	2		2	2		2				4	10.10.2002		33
211.07.2000	11.07.2000	1	2	1	1	1	2		2	2	2	2	1	43	0	1		12.04.2006	77

3	05.09.2000	05.09.2000	4	4	3		9	1	2		2	2		2			3	13.11.2004		50		
4	28.09.2000	28.09.2000	1	1	1		1	1	2		2	1	1	2	1	42	1	3	15.05.2002		19	
5	01.11.2000	01.11.2000	1	2	2		2	1	2		2	1	1	2	1	10	0	1		30.10.2006	73	
6	22.11.2000	22.11.2000	1	2	1		1	1	2		2	2		2				1		29.11.2006	72	
7	26.12.2000	26.12.2000	1	2	1		1	1	2		2	1	1	2	1	33	12	3	14.05.2001		4	
8	08.01.2001	08.01.2001	1	2	2		1	1	2		2	2		2				1		29.03.2006	71	
9	22.01.2001	22.01.2001	3	2	3		2	1	2		2	2		2				1		26.04.2006	71	
10	24.05.2001	24.05.2001	1	2	3	18;20;10		1	2		2	2		2				1		28.04.2006	67	
11	03.08.2001	03.08.2001	1	2	3	2;14		1	1	3		2	1	1	1	1	18	2	3	08.03.2003	19	
12	14.08.2001	14.08.2001	1	2	5	1;2;19		2	1	4		2	1	1	1	1	20	0	3	26.08.2002	12	
13	16.08.2001	16.08.2001	1	2	1		1	1	2		2	2		2					1		08.08.2006	64
14	23.08.2001	23.08.2001	4	3	3		9	1	2		2	2		2					1		03.07.2006	64
15	16.10.2001	17.10.2001	1	2	4	2;8		2	2		1	2		2					1		27.11.2006	62
16	29.11.2001	30.11.2001	1	2	3	1;13		1	1	2		2	2		2				1		29.03.2006	61
17	26.02.2002	27.02.2002	1	2	1		9	1	2		2	1	1	2	3	10	0	1			02.03.2006	58
18	18.03.2002	18.03.2002	1	1	4	1;3		1	1	1		2	2		2				1		13.09.2006	57
19	21.06.2002	22.06.2002	1	2	3	1;13		1	1		2	2		2					1		04.09.2006	54
20	10.09.2002	10.09.2002	1	2	1		2	1	2		2	2		2					1		17.04.2006	51
21	18.12.2002	18.12.2002	1	2	3	2;24		1	1	5		2	1	1	1	5	1	0	1		23.10.2006	48
22	22.02.2003	22.02.2003	1	2	2	1;2		2	2		2	1	1	2	2	18	2	2			27.04.2006	46
23	27.04.2003	27.04.2003	1	2	3		2	1	2		2	2	2	2	1	23	0	1			07.11.2006	44
24	26.05.2003	26.05.2003	1	2	1		1	1	2		2	2		2					1		29.11.2006	43
25	22.07.2003	22.07.2003	1	2	1		21	1	2		2	2		2					1		25.07.2006	41
26	08.08.2003	08.08.2003	1	2	1		2	1	2		2	2		2					1		28.04.2006	40
27	09.12.2003	09.12.2003	1	2	1		1	1	2		2	2		2					1		11.12.2006	36
28	02.01.2004	02.01.2004	1	2	1		2	1	2		2	2		2					1		12.04.2006	35
29	13.01.2004	14.01.2004	1	2	4	2;22;23		3	2		1	2		2					1		16.10.2006	35
30	03.02.2004	03.02.2004	1	1	1		2	1	2		2	2		2					1		07.11.2006	34
31	11.02.2004	11.02.2004	2	4	2	7;9		1	2		2	2		2					1		04.05.2006	34
32	23.04.2004	23.04.2004	1	1	4		2	1	2		2	2		2					1		30.06.2006	32
33	17.06.2004	18.06.2004	2	3	2	06;8		1	2		2	1	1	2	4	25	5	2			11.09.2006	30
34	13.10.2004	13.10.2004	2	2	5		16	1	16		2	2		2					1		01.08.2006	26
35	14.10.2004	14.10.2004	1	2	3	11;12		1	2		2	2		2					1		23.10.2006	24
36	26.10.2004	26.10.2004	2	2	4	15;17;21		1	2		2	2		2					1		07.11.2006	24
37	10.12.2004	10.12.2004	2	2	1		18	1	2		2	2		2					1		07.11.2006	24
38	10.05.2005	10.05.2005	1	2	3		1	1	2		2	2		2					2		20.11.2006	19
39	12.05.2005	13.05.2005	1	1	2		9	1	2		2	2		2					1		19.10.2006	19
40	03.06.2005	03.06.2005	2	3	4		1	1	2		2	2		2					1		06.10.2006	18
41	06.06.2005	07.06.2005	1	1	2	1;2		2	2		2	2		2					1		03.05.2006	18
42	26.06.2005	11.07.2005	1	1	1		1	1	2		2	2		2					1		29.11.2006	14
43	05.10.2005	05.10.2005	1	1	1		22	1	2		2	2		2					1		20.11.2006	14
44	10.10.2005	10.10.2005	2	4	7		9	1	2		2	2		2					1		19.10.2006	14
45	26.12.2005	26.12.2005	2	2	2		8	1	2		2	1	1	2	4	17	0	1			02.10.2006	12
46	03.01.2006	03.01.2006	2	1	4	4;20;21		2	2		1	2		2					1		16.10.2006	11
47	18.01.2006	18.01.2006	1	2	3		2	1	2		2	2		2					1		17.07.2006	11
48	20.01.2006	20.01.2006	1	4	2		8	1	2		2	2		2					1		14.11.2006	11
49	01.02.2006	01.02.2006	2	4	7	7;9		1	2		2	2	2	2	4	13	0	1			09.11.2006	10
50	22.02.2006	22.02.2006		2	3	5;23		1	2		2	2		2					1		30.11.2006	10

LEGENDA

- A- Data da linfocintigrafia
- B- Data da operação
- C- Tipo da operação: 1- excisão alargada e retalho cutâneo; 2- excisão alargada e enxertia de pele; 3- amputação ou desarticulação de dedo da mão; 4- amputação ou desarticulação de dedo do pé
- D- Anestesia: 1- local e sedação; 2- geral; 3- peridural lombar; 4- raquianestesia; 5- bloqueio do plexo braquial
- E- Números de linfonodos-sentinela
- F- Linfonodos-sentinela quanto à localização: 1- axilar direito; 2- axilar esquerdo; 3- braquial direito; 4- cervical lateral direito; 5- cervical lateral esquerdo; 6- ilíaco externo direito; 7- ilíaco externo esquerdo; 8- inguinal direito; 9- inguinal esquerdo; 10- jugulodigástrico direito; 11- jugulodigástrico esquerdo; 12- jugulo-omo-hióideo esquerdo; 13- paramamário direito; 14- paramamário esquerdo; 15- parotídeo profundo infra-auricular esquerdo; 16- parotídeo profundo intraglandular direito; 17- parotídeo profundo intraglandular esquerdo; 18- parotídeo superficial direito; 19- subescapular direito; 20- submandibular direito; 21- submandibular esquerdo; 22- supraclavicular direito; 23- supraclavicular esquerdo; 24- supratrocLEAR esquerdo
- G- Número de bacias linfáticas estudadas
- H- Presença de linfonodos sentinelas intervalares: 1- sim; 2- não
- I- Linfonodos-sentinela intervalares quanto à localização: 1- braquial direito; 2- paramamário direito; 3- paramamário esquerdo; 4- subescapular direito; 5- supratrocLEAR esquerdo; 6- temporal direito
- J- Presença de linfonodos-sentinela em localização anômala: sim- 1; não- 2
- K- Sítio de linfonodos-sentinela em localização anômala
- L- Metástases em linfonodos-sentinela: 1- em hematoxilina-eosina; 2- na imunoistoquímica

- M- Metástase em linfonodos-sentinelas intervalares: 1- sim; 2- não
- N- Linfadenectomias radicais regionais: 1- axilar unilateral; 2- axilar bilateral; 3- inguinal; 4- ilioinguinal; 5- cubital anterior
- O- Número de linfonodos dissecados nas peças das linfadenectomias radicais
- P- Número de linfonodos positivos nas peças das linfadenectomias radicais
- Q- Estado pós-operatório
- R- Óbito
- S- Última revisão
- T- Sobrevida em meses