

## RADIOFÁRMACO: USO EM CIRURGIA DE REMOÇÃO DE LINFONODO SENTINELA

### RADIODRUG: USE IN SENTINEL LYMPH NODE REMOVAL SURGERY

Patrícia Cerqueira Felix Santos<sup>1</sup>  
Lucilla Silva Oliveira Mendonça<sup>2</sup>

**RESUMO:** A cirurgia radioguiada é uma grande contribuição para a vida dos pacientes. E, a detecção do Linfonodo sentinela (LS) tem a finalidade de prever a condição linfonodal. Diante disso, o objetivo do artigo é analisar e esclarecer sobre o uso de radiofármaco em cirurgia de remoção de LS. Para tal, foi realizada uma revisão da literatura, com abordagem qualitativa e descritiva nas bases de dados LILACS, SCIELO e Pubmed de artigos publicados a partir de 2013. Foram selecionados 15 artigos. Os radiofármacos são utilizados em cirurgias de remoção de LS, nos cânceres de mama, pulmão, cabeça e pescoço, oral e orofaríngeo, cervical e endometrial e melanomas. A cirurgia radioguiada fornece informações em tempo real sobre a localização, extensão da doença, integridade da ressecção e confirmação do tumor ressecado, aproveitando os radiofármacos que são preferencialmente absorvidos pelo tecido tumoral. A fonte radioativa ideal apresenta rápida eliminação no local de injeção, rápida captação, alta retenção no primeiro linfonodo de drenagem e baixa captação pelos linfonodos distais. Dentre os radiofármacos utilizados incluem 99m Tc-Rituximabe, fTCSC, Tc-Tilmanocept 99m, 99Tc-AuNP, 99m Tc-manosil e FITA-TEC, 18 F-FDG, 99mTc, indigo carmim e ICG. Portanto, uma melhor compreensão do sistema linfático possibilita a uma nova era no tratamento de doenças malignas com disseminação linfática. E, o uso rotineiro da biópsia do LS permite detectar o câncer de maneira eficaz e precisa, com o uso de radiofármacos seguros permitindo melhores desfechos clínicos, e com isso espera-se uma melhora na qualidade de vida do paciente.

2996

**Palavras-chave:** Linfonodo Sentinela. Compostos Radiofarmacêuticos. Linfocintigrafia. Cirurgia Radioguiada.

<sup>1</sup>Discente do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Ilhéus – Faculdade de Ilhéus.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior de Ilhéus – Faculdade de Ilhéus.

**ABSTRACT:** Radioguided surgery is a great contribution to patients' lives. And, the detection of the Sentinel Lymph Node (SL) aims to predict the lymph node condition. Therefore, the objective of the article is to analyze and clarify the use of radiopharmaceuticals in SL removal surgery. To this end, a literature review was carried out, with a qualitative and descriptive approach in the LILACS, SCIELO and Pubmed databases of articles published from 2013 onwards. 15 articles were selected. Radiopharmaceuticals are used in SL removal surgeries, breast, lung, head and neck, oral and oropharyngeal, cervical and endometrial cancers and melanomas. Radioguided surgery provides real-time information about the location, extent of the disease, integrity of the resection and confirmation of the resected tumor, taking advantage of radiopharmaceuticals that are preferentially absorbed by the tumor tissue. The ideal radioactive source presents rapid elimination at the injection site, rapid uptake, high retention in the first draining lymph node and low uptake by the distal lymph nodes. Radiopharmaceuticals used include  $^{99m}\text{Tc}$ -Rituximab,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCSC,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept,  $^{99m}\text{Tc}$ -AuNP,  $^{99m}\text{Tc}$ -mannosyl and FITA-TEC,  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{99m}\text{Tc}$ , indigo carmine and ICG. Therefore, a better understanding of the lymphatic system opens up a new era in the treatment of malignancies with lymphatic dissemination. And, the routine use of SLN biopsy allows cancer to be detected effectively and accurately, with the use of safe radiopharmaceuticals allowing better clinical outcomes, and with this, an improvement in the patient's quality of life is expected.

**Keywords:** Sentinel Lymph Node. Radiopharmaceutical Compounds. Lymphoscintigraphy. Radioguided Surgery.

## 1 INTRODUÇÃO

A cirurgia radioguiada é uma grande contribuição da Medicina Nuclear para a vida dos pacientes, representando um avanço extraordinário na técnica, por tratar de modo mais conservador e preciso aos órgãos e estruturas do corpo. Bastante difundida em cirurgias de câncer de mama e melanoma, a cirurgia radioguiada expressa várias perspectivas no diagnóstico e tratamento de diversos tipos de tumores sólidos. Esse tipo de cirurgia utiliza radiofármacos que são preparações farmacêuticas com objetivo diagnóstico ou terapêutico que, quando prontas para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos (Pashazadeh; Friebe, 2019).

Na cirurgia radioguiada, o Radiofármaco usado é o FITA-TEC (Fitato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ )), designado para linfocintilografia para avaliar as vias linfáticas e detectar a ação descontrolada do tumor primário. As características individuais das células tumorais fazem com que o tumor quebre as barreiras biológicas e se alastre pelo organismo por drenagem

linfática. A avaliação do linfonodo sentinela (LS) parte do fundamento de que as células tumorais causam um aumento local na vasculatura linfática circundante, se espalhando por via linfática (Ranzenberger; Pai, 2023).

O LS é definido como o primeiro linfonodo da cadeia linfática que recebe a drenagem do tumor (Silva et al., 2021). A detecção do LS tem a finalidade de prever a condição linfonodal, evitando assim o esvaziamento ganglionar nos pacientes que não tenham comprometimento metastático (Vaz; Costa; Peleteiro, 2018). A cirurgia é pequena e menos agressiva, removendo apenas os linfonodos identificados pelo método, já que o esvaziamento linfonodal pode trazer contrariedades importantes como seromas, hematomas, linfedema, sensibilidade local, dor, alterações de movimento relacionada ao membro e interações (Oliveira; Lima; Carvalho, 2018).

Após a análise patológica destes linfonodos será definido se há necessidade de esvaziamento ganglionar ou não. A técnica radioguiada localiza exatamente as lesões suspeitas, poupando o paciente de diversas complicações pós-operatórias (Pashazadeh; Friebe, 2019).

O presente artigo justifica-se, pois certamente o uso de radiofármaco foi um grande avanço no diagnóstico e terapia dos pacientes acometidos por algum tipo de câncer devido a sua capacidade de detectar as alterações morfológicas e funcionais do organismo de maneira específica e precoce. No entanto fica o questionamento a respeito da dose terapêutica, de como essa radiação será eliminada, se o paciente consegue passar essa radiação para outras pessoas, se seu uso pode acarretar novas neoplasias e por quanto tempo ela trará benefícios. Por conseguinte, esse estudo busca elucidar as referidas questões, mostrando se essa técnica utilizando fármaco radioativo é a melhor opção para os pacientes em tratamento de câncer.

Parte-se da hipótese que a quantidade de radiação usada na medicina nuclear a qual o paciente é submetido é pequena, trazendo segurança sem causar efeitos indesejáveis quando utilizados de forma apropriada, tanto para o paciente quanto para o meio ambiente. Essa técnica proporciona um diagnóstico mais preciso, seguro, eficaz e sem causar efeitos indesejáveis. Assim sendo, questiona-se: Quais as vantagens e desvantagens do uso de fármaco radioativo no diagnóstico de tumores por cirurgia radioguiada? E, de modo a responder a questão norteadora, o objetivo geral do artigo é analisar e esclarecer sobre o uso de radiofármaco em cirurgia de remoção de linfonodo sentinela. Como objetivos específicos:

comparar os procedimentos para a remoção do Linfonodo Sentinela; apontar o tempo de repouso, cicatrização, invasão do tecido e recuperação do paciente submetido à cirurgia com uso de radiofármaco; descrever os benefícios do uso de radiofármacos em cirurgias radioguiadas; e elencar os efeitos colaterais dos radiofármacos em pacientes submetidos a cirurgia radioguiada.

## 1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.2 Sistema Linfático

O sistema linfático, ou sistema linfóide, é um dos componentes do sistema circulatório (Null; Arbor; Agarwal, 2023). Os componentes do sistema linfático incluem linfa, vasos e plexos linfáticos, linfonodos, células linfáticas e uma variedade de órgãos linfóides (Null; Arbor; Agarwal, 2023). Os tecidos e órgãos linfáticos são agrupados como primários e secundários com base em seus papéis funcionais. Os órgãos linfáticos primários são os locais de formação de linfócitos e aquisição de imunocompetência, o que incluem a medula óssea vermelha e o timo. Os órgãos linfáticos secundários são onde ocorrem as respostas imunes, representados pelos linfonodos, baço e folículos linfáticos (Yousef et al., 2021).

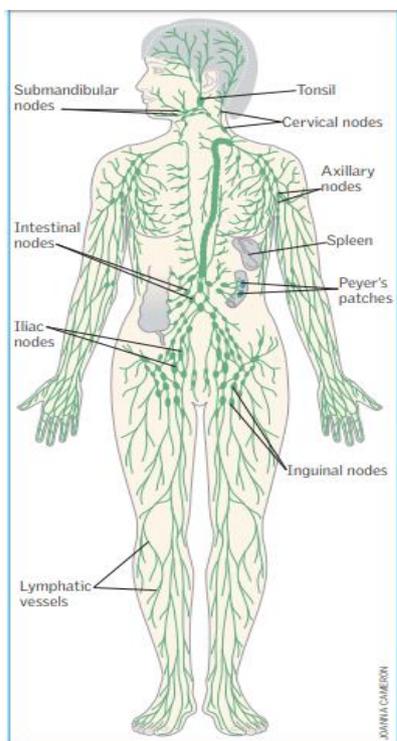
2999

O timo é um pequeno órgão linfóide que possui dois lóbulos e pode ser encontrado no mediastino entre o esterno e a aorta, sendo particularmente importante na resposta imune do corpo. É a fonte de linfócitos antes do nascimento e é vital na maturação e desenvolvimento de linfócitos especializados que então deixam o timo e circulam para o baço, amígdalas, linfonodos e outros tecidos linfáticos (Mclafferty; Hendry; Farley, 2012). A medula é geralmente contínua entre os lóbulos adjacentes, mas pode parecer ter ilhas distintas circundadas pelo córtex (Haley, 2017).

O baço é a maior massa única de tecido linfático do corpo. Ele está localizado na região hipocondríaca esquerda entre o estômago e o diafragma, e sua superfície superior côncava e lisa está em conformidade com a superfície do diafragma (Mclafferty; Hendry; Farley, 2012). Apresenta função de defesa, armazenamento ou atua como intermediário em atividades hematopoiéticas, linfopoiéticas, imunológicas e hemodinâmicas (armazenamento de sangue, filtração) ocorrendo de forma variável entre as espécies (Haley, 2017).

Os linfonodos são encontrados em grupos que seguem as rotas dos vasos linfáticos. Eles variam consideravelmente em tamanho, desde uma cabeça de alfinete até uma amêndoa. São encapsulados por tecido conjuntivo denso e são encontrados em muitas áreas do corpo (Figura 1). A maior parte da linfa transportada pelos vasos linfáticos passa por pelo menos um linfonodo antes de entrar na circulação sanguínea. Os linfonodos são divididos em compartimentos que contêm tecido linfático e seios linfáticos (Mclafferty; Hendry; Farley, 2012).

**Figura 1-** Distribuição dos gânglios linfáticos no corpo



**Fonte:** Mclafferty; Hendry; Farley (2012, p. 39).

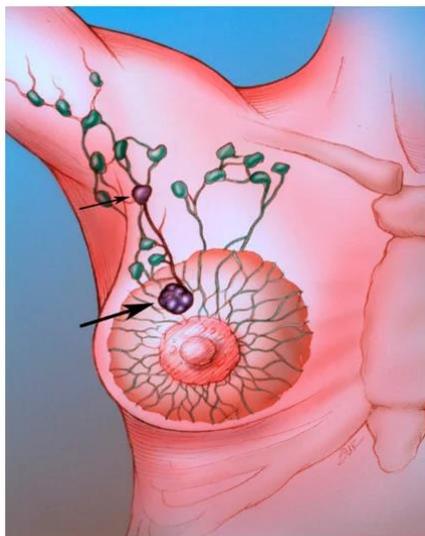
Dentre as funções do sistema linfático estão: 1) Os vasos linfáticos drenam o excesso de líquido acumulado nos tecidos e o transportam de volta para a corrente sanguínea. 2) O sistema linfático devolve o excesso de proteínas no fluido tecidual que não pode ser reabsorvido de volta à corrente sanguínea. 3) Os linfonodos têm um papel importante no mecanismo de defesa do organismo. 4) Eles filtram microorganismos, como bactérias e substâncias nocivas, da linfa. 5) Os linfonodos produzem linfócitos para a circulação. 6) Os vasos linfáticos e os vasos lácteos nos órgãos abdominais auxiliam na absorção dos alimentos

digeridos, especialmente gorduras e ácidos graxos (McLafferty; Hendry; Farley, 2012; Ozdowski; Gupta, 2022).

### 1.3 Linfonodo Sentinela

O termo linfonodo sentinela (LS) foi usado pela primeira vez por A. E. Gould no contexto de seu estudo do carcinoma da glândula parótida em 1960. A questão do LS se faz presente em pacientes com neoplasias metastáticas malignas, que tendem a se disseminar por via linfática. O LS é o primeiro linfonodo para o qual um tumor inicialmente drena (Figura 2) (Dogan et al., 2019). Neste processo metastático, o linfonodo sentinela representa a primeira linha de defesa – é o(s) linfonodo(s) próximo(s) ao tumor primário, que é(são) o(s) primeiro(s) a receber drenagem linfática de determinada localização anatômica (Kubikova et al., 2019).

**Figura 2-** Linfonodo sentinela (seta pequena) é o primeiro linfonodo que drena o tumor (seta grande)



**Fonte:** Whitman et al. (2019).

O conceito de LS afirma que o estado histológico do LS é preditivo do estado dos linfonodos regionais, baseiam-se na disseminação ordenada do tumor do leito tumoral para os linfonodos regionais. Os LSs podem ser localizados pela injeção de corante azul e/ou material radioativo no local do tumor e, posteriormente, pela identificação de um linfonodo azul e/ou radioativo na axila (Whitman et al., 2019).

A principal questão da prática clínica que utiliza esta abordagem no diagnóstico do câncer é a identificação precisa da rota linfática desde o local do tumor primário até o

primeiro linfonodo (ou seja, sentinela), enquanto ao mesmo tempo limita a taxa de falsos negativos na extensão máxima (Whitman et al, 2019).

Os métodos mais comumente usados são a visualização da topografia da vasculatura linfática e do linfonodo sentinela relacionado ao tumor primário, usando corantes linfotrópicos (linfografia) ou radiocolóides (linfocintilografia), mas atualmente também modalidades de imagem como ultrassom, tomografia computadorizada por emissão de fóton único, ressonância magnética métodos de imagem e imagem híbrida são usados (Niebling et al, 2016; Joseph; Van Oepen; Friebe, 2017 2017).

#### 1.4 Linfocintilografia

A linfocintilografia é um método utilizado para mapear o sistema linfático (Ranzenberger; Pai, 2023). É a detecção da radiação gama ( $\gamma$ ) emitida por marcadores radioativos que são injetados no corpo (Sinha et al., 2022). É usada como adjuvante no estadiamento da neoplasia e no planejamento pré-operatório, no diagnóstico do câncer de mama. A linfocintilografia emparelhada com a biópsia do linfonodo sentinela axilar, substituiu o estadiamento da dissecação do linfonodo axilar no início da doença e agora é considerada o padrão de tratamento (Ranzenberger; Pai, 2023).

3002

Dentre as indicações para linfocintilografia, incluem diagnóstico e investigação de doenças metastáticas, bem como diagnóstico de distúrbios do fluxo linfático, como displasia linfática ou vazamentos quilosos, como ascite quilosa ou quilotórax. A linfocintilografia pode ser usada para o diagnóstico inicial, bem como para o monitoramento dos resultados após uma intervenção (Ranzenberger; Pai, 2023).

A linfocintilografia pode ser realizada entre 15 min a 24 h após a administração do radiofármaco, dependendo da composição do radioisótopo. O protocolo de varredura consiste em imagens dinâmicas e estáticas da mama envolvida e da axila nas projeções anterior, ântero-oblíqua e lateral. As imagens planares estáticas são geralmente obtidas 30 minutos e 3 horas após a injeção do radiofármaco. Os canais linfáticos geralmente são vistos nos primeiros exames, enquanto os LS geralmente são melhores visualizados em imagens obtidas em 3 horas. Em muitos centros, um marcador de pele é colocado sobre o LS. O marcador cutâneo pode ser útil nos casos em que mais de um linfonodo capta o radiofármaco (Whitman et al., 2019).

A técnica varia conforme o tipo de câncer. Para melanoma ou outras lesões cutâneas, o radiofármaco deve ser injetado por via intradérmica ao redor da lesão com uma agulha de calibre fino, tangente à pele. Duas a quatro injeções ao redor do local com 0,1 a 0,2 mL de tecnécio 99 depositado a cada vez. A atividade total de cerca de 200-1.000 microCuries será injetada. Para malignidade da mama, existem várias técnicas que podem ser realizadas, sendo a técnica mais comum a injeção perilesional (seja superficial ou profunda) com 3-4 mL injetados com uma atividade total de 200 a 3.000 microCuries. Outro método inclui injeção intradérmica ou subcutânea superficial à lesão com 0,2 a 1 mL de tecnécio 99 injetado com uma atividade total de 150-2.000 microCuries. Ainda, é possível realizar injeção na região periareolar e injeção intralesional. Para patologia do fluxo linfático, o espaço interdigital da extremidade afetada deve ser injetado com 0,05 mL de tecnécio 99 com uma atividade total de 500 microCuries (Ranzenberger; Pai, 2023).

A câmera de cintilação planar é então ajustada apropriadamente para tecnécio 99 com um detector de grande campo de visão e colimador de orifícios paralelos. A aquisição da imagem deve ocorrer imediatamente após a injeção até 45 minutos a uma hora após a injeção, e uma fonte de inundação de cobalto-57 pode ser utilizada para delinear o corpo para melhor localização. Se a anatomia for mais complexa, SPECT-CT pode ser usado para análise transversal. A imagem do estado (planar) deve ser obtida 15 a 30 minutos, 1 hora e 2 a 4 horas após a injeção e conforme necessário, de acordo com o radiologista, até 24 horas após a injeção. Os três planos que devem ser obtidos incluem anterior, oblíquo anterior e lateral. O tempo de aquisição da imagem leva até 5 minutos para obter contagens suficientes. E, caso o paciente esteja realizando o exame para identificação do linfonodo sentinela durante a cirurgia, será utilizado um gamaprobe para identificar a área de maior atividade (Ranzenberger; Pai, 2023).

## 2. Radiofármacos

Os radiofármacos incluem um grupo de agentes radioativos utilizados para intervenções diagnósticas ou terapêuticas. Eles possuem as vantagens no tratamento de malignidades sistêmicas em áreas como osso ou cérebro, que são impossíveis de tratar com radioterapia externa, ou seja, a célula tumoral alvo absorve uma dose de radiação de um radiofármaco que diminui exponencialmente ao longo do tempo (Salih et al., 2022).

Embora a administração de radiofármacos seja frequentemente sistêmica, é provável que eles se localizem em tecidos específicos devido às suas propriedades biomoleculares, ou seja, as áreas de hiperintensidade observadas na tomografia por emissão de pósitrons (PET) que indicam uma alta demanda metabólica tecidual (Munjal; Gupta, 2023).

O radiofármaco será distribuído pelo corpo com a corrente sanguínea e se acumulará no tecido alvo como resultado da interação específica do vetor com seu alvo. A concentração do radiofármaco no tecido circundante, que não possui o mecanismo de interação, estará em equilíbrio com a concentração plasmática que diminuirá devido à depuração do radiofármaco do plasma pelos órgãos excretórios, como o fígado e os rins. Quanto aos medicamentos regulares para administração intravenosa, os radiofármacos para injeção intravenosa precisam ser estéreis, ter baixo nível de endotoxina e pH tonicidade (Vermeulen et al., 2019).

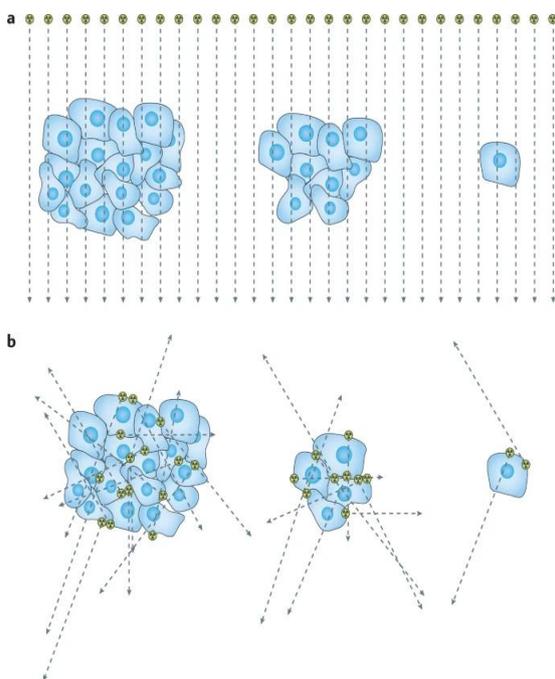
Os radiofármacos emitem radiação ativamente, o que torna o seu armazenamento mais difícil do que os produtos farmacêuticos não radioativos. Os compostos utilizados para intervenções diagnósticas geralmente emitem partículas beta (pósitrons ou elétrons) ou raios gama, enquanto os compostos que emitem elétrons Auger ou partículas alfa (núcleos de hélio) são geralmente para intervenções terapêuticas (Munjal; Gupta, 2023).

3004

Um pequeno número de radiofármacos é administrado por outras vias, como radiofármacos para estudo de ventilação pulmonar (inalado), motilidade gástrica (oral), patência de shunt intracraniano (injeção em reservatório de shunt), radioembolização transarterial (intra-arterial), radiosinovectomia (intra-articular ou visualização do linfonodo sentinela - injeção peritumoral). Os radiofármacos administrados por essas vias alternativas geralmente possuem um mecanismo de retenção física no tecido alvo. Portanto, estes radiofármacos não atingem a ação principal pretendida por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos (Vermeulen et al., 2019).

Na radioterapia um feixe externo fornece a mesma dose absorvida por célula, independentemente do número de células. Já na terapia radiofarmacêutica, a dose absorvida administrada por célula pelas emissões provenientes das células é influenciada pelo alcance das emissões, pelo número de células agrupadas e pelo número de células que foram alvo (Figura 3) (Sgouros et al., 2020).

**Figura 3** - Irradiação de células tumorais: radioterapia (a) versus terapia radiofarmacêutica (b)



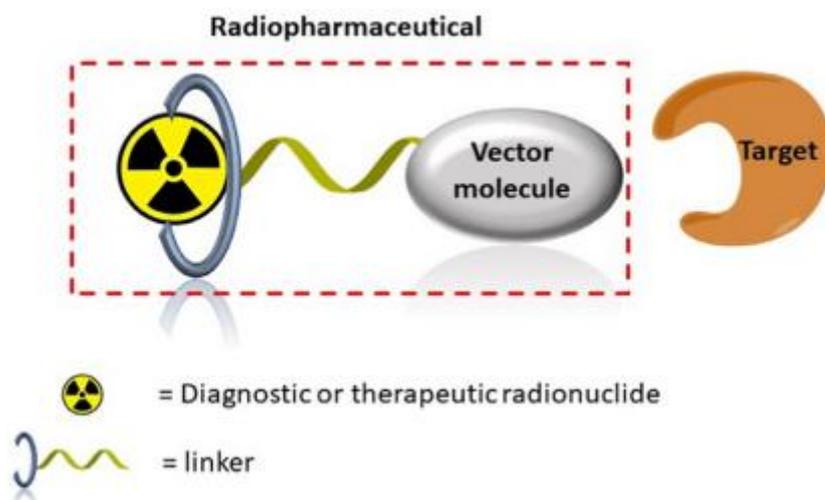
**Fonte:** Sgouros et al. (2020, p. 590).

Os agentes radioterapêuticos utilizam a radiação emitida pelo nuclídeo para matar as células-alvo ou servir para fins paliativos. A radiação é tóxica para os tecidos do corpo: o cérebro, a medula espinhal, os rins e a medula óssea são especialmente suscetíveis. Muitos radiofármacos são administrados sistemicamente e isto significa que, idealmente, os produtos farmacêuticos deveriam preferir seletivamente o tecido tumoral em relação ao tecido saudável normal. Muitos radionuclídeos específicos são de uso comum (Bartholoma, 2018).

A estrutura química dos radiofármacos muitas vezes pode ser derivada de produtos bioquímicos e xenobióticos. Em geral, um radiofármaco consiste em três componentes: uma molécula vetorial, um radionuclídeo para aplicações diagnósticas ou terapêuticas e um ligante intermediário (Figura 4). O radionuclídeo fornece o componente de radiação (radioatividade), enquanto a molécula do vetor tem como alvo específico biomoléculas expressas em tecidos ou células. A molécula do vetor pode consistir em uma pequena molécula inorgânica ou orgânica, um peptídeo, uma proteína incluindo anticorpos, fragmentos de anticorpos ou uma nanopartícula. É importante que a molécula do vetor mantenha elevada especificidade e selectividade para o alvo após conjugação com o

radionuclídeo. O ligante forma uma ligação química estável entre o radionuclídeo e a molécula do vetor (Vermeulen et al., 2019).

**Figura 4** - Imagem esquemática de um radiofármaco.



**Fonte:** Vermeulen et al. (2019, p. 3).

Moléculas pequenas geralmente toleram pequenas modificações químicas, por exemplo, para permitir a introdução de um átomo de flúor ou iodo para marcação com flúor-18 ou radioiodo. A derivatização com um quelante volumoso para marcação com radiometais pode diminuir tanto a afinidade quanto a capacidade de difusão passiva através de membranas biológicas. No entanto, alguns complexos neutros de tecnécio-99 são capazes de cruzar a barreira hematoencefálica (BHE) ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-ECD}$ ,  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HMPAO}$  ambos usados para visualizar a perfusão cerebral).  $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-TRODAT}$  é um dos únicos exemplos de um complexo radiometálico que pode ser usado para visualizar um alvo saturável (transportador de dopamina) no cérebro, embora com menor contraste em comparação com imagens SPECT com  $[^{123}\text{I}]\text{I-FP-CIT}$  (DaTscan) ou traçadores PET para o mesmo alvo (Vermeulen et al., 2019).

Os radiofármacos mais amplamente utilizados são: tecnécio (Tc)-99m-colóide de enxofre filtrado e não filtrado, albumina coloidal Tc-99m, pertecnetato de Tc-99m, Tc-99m-dextrano e colóide de sulfeto de antimônio Tc-99m. O colóide de enxofre é o preferido nos Estados Unidos. O radioisótopo ideal é aquele que passa facilmente pelos canais linfáticos que conduzem ao LS, permitindo a visualização em imagens linfocintilográficas precoces.

O radioisótopo ideal também deve ser grande o suficiente para ser aprisionado no LS e facilmente identificável na exploração cirúrgica subsequente (Whitman et al., 2019).

## 2.1 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura, com abordagem qualitativa e descritiva, por meio de um levantamento bibliográfico. Este método é utilizado com o objetivo de reunir, organizar e analisar de forma criteriosa resultados de pesquisas sobre um determinado tema, que permite a síntese do conhecimento e advertir lacunas para a realização de novos estudos, além disso, viabiliza mais agilidade na divulgação do conhecimento.

A busca literária foi feita nas bases de dados científicos disponíveis, Literatura Latino-americana e do Caribe em ciências da saúde (LILACS), Base de dados Scientific Electronic Library online (SCIELO) e Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed). Para a busca foram utilizados como palavras-chave: Linfonodo Sentinela / Sentinel Lymph Node, Compostos Radiofarmacêuticos / Radiopharmaceuticals, Linfoscintigrafia / Lymphoscintigraphy e Cirurgia Radioguiada / Radioguided surgery . Estes foram cruzados nas bases de dados por meio da utilização do operador booleano AND ou OR, tendo como estratégia de busca: "Sentinel Lymph Node" and ("Radiopharmaceuticals" or "Lymphoscintigraphy" or "Radioguided surgery").

3007

Os critérios de inclusão foram publicações em formato de artigo, em periódicos nacionais e internacionais, em português, inglês e espanhol, publicados a partir de 2013, com textos completos e disponíveis, que apresentem resultados relevantes e que respondam a pergunta da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados fora do período de busca, em idioma diferente, que não atendiam aos objetivos da pesquisa e que não estavam disponíveis na íntegra, duplicados na mesma base de dados ou em bases diferentes

Este estudo por ser uma revisão de literatura científica, realizada exclusivamente com textos científicos, os aspectos éticos não se aplicam, portanto não foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca retornou 957 artigos, dos quais 621 artigos não estavam disponíveis na íntegra e gratuitamente, restando 336 artigos para leitura dos títulos e resumo, sendo excluídos 313 artigos por serem artigos de revisão, restando 23 artigos de ensaios clínicos e estudos randomizados controlados para leitura na íntegra, sendo excluídos 8 artigos por não apresentar dados relevantes, por fim foram selecionados 15 artigos para compor a discussão.

Desses 15 artigos, 06 foram publicados em 2015, 3 no ano de 2020, 02 no ano de 2017. E 1 artigo para cada ano, referente a 2018, 2021, 2022 e 2023. Em relação ao idioma de publicação, todos os artigos selecionados foram publicados em inglês. Os artigos escolhidos estão apresentados no Quadro 1, de acordo com o Autor/ Ano de publicação; Título; Objetivo; Metodologia; e Resultado do estudo.

**Figura 5:** Gráfico do quantitativo de artigos



**Fonte:** Autoria própria

| Autor/ano                 | Título   | Objetivo   | Tipo de Câncer                                   | Metodologia  | Resultados  |
|---------------------------|--|--|--|--|---|
| Abdul-Razak et al. (2022) | Does Sentinel Lymph Node Biopsy Accurately Stage the Clinically Negative Neck in Early Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma?  | Avaliar a confiabilidade e validade da biópsia do linfonodo sentinela  | carcinoma espinocelular precoce da cavidade oral | Estudo intervencionista prospectivo não randomizado      | A biópsia de linfonodo sentinela teve uma sensibilidade de 96%, uma especificidade de 100% e valor preditivo negativo de 97%, sugerindo a biópsia de linfonodo sentinela é uma técnica precisa para avaliar o estado nodal em pacientes com carcinoma espinocelular precoce da cavidade oral precoce                                  |
| Hasegawa et al. (2021)    | Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial | Comparar pacientes com carcinoma espinocelular precoce da cavidade oral tratados com esvaziamento cervical eletivo tradicional com aqueles tratados por biópsia de linfonodo sentinela | carcinoma espinocelular precoce da cavidade oral | ensaio randomizado, multicêntrico e de não inferioridade | O esvaziamento cervical eletivo tradicional navegado por biópsia de linfonodo sentinela pode substituir o esvaziamento cervical eletivo tradicional eletivo sem desvantagem de sobrevivência e reduzir a incapacidade pós-operatória do pescoço em pacientes com carcinoma espinocelular precoce da cavidade oral em estágio inicial. |
| Garrel et al. (2020)      | Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2No Oral and Oropharyngeal        | Comparar o tratamento com base na biópsia do linfonodo sentinela versus dissecação do linfonodo cervical em câncer oral e orofaríngeo  | Câncer oral e orofaríngeo                        | Estudo multicêntrico de fase III                         | Há equivalência oncológica das abordagens duas abordagens, com menor morbidade no braço linfonodo sentinela durante os primeiros 6 meses após a cirurgia, estabelecendo assim a biópsia de  |

|                       |  |  |   |  |   |
|-----------------------|--|--|---|--|---|
|                       | Cancer   |  |   |  | linfonodo sentinela como padrão de atendimento em Câncer oral e orofaríngeo.  |
| Agrawal et al. (2015) | [99mTc]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial | Avaliar a precisão do [99mTc]tilmanocept usado em conjunto com linfocintilografia e biópsia de LS para detectar LS                         | Carcinoma espinocelular intraoral ou cutâneo de cabeça e pescoço (CECP) | Ensaio multicêntrico, não randomizado e de braço único | O uso de [(99m)Tc]tilmanocept direcionado ao receptor para mapeamento linfático permite uma alta taxa de identificação de LS em pacientes com CECP intraoral e cutâneo.   |
| Kim et al. (2017)     | The predictive accuracy of sentinel nodes mapping in the setting of pulmonary metastasectomy   | Avaliar a viabilidade de dissecação dos linfonodos mediastinais com base em LS durante metastasectomia pulmonar                            | Cancer de pulmão  | Ensaio clínico   | Em todos os pacientes, o LS pôde ser detectado e o número de LS identificados foi de $2,0 \pm 1,15$ (variação de 1 a 5) por paciente.   |
| Mueller et al. (2020) | Positron Lymphography via Intracervical $^{18}\text{F}$ -FDG Injection for Presurgical Lymphatic Mapping in Cervical and Endometrial Malignancies.   | Avaliar a viabilidade da injeção intracervical de $^{18}\text{F}$ -FDG para PLG para identificar LS e identificar LS positivos para tumor. | Câncer cervical e endometrial   | Ensaio clínico   | A linfografia de pósitrons em pacientes com câncer cervical ou endometrial aparente em estágio inicial demonstrou 100% de sensibilidade na localização de LS positivos.   |
| Tanaka et al. (2018)  | The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic cancer eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer   | avaliar a viabilidade e as taxas de detecção de uma biópsia de SLN em pacientes com câncer endometrial.                                    | Câncer endometrial  | Estudo clínico prospectivo                             | As taxas de detecção da biópsia do LS utilizando $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , índigo carmim e indocianina verde foram 77,9, 17,0 e 73,4%, respectivamente. Os pacientes apresentaram maiores taxas de detecção, e também menores taxas de |

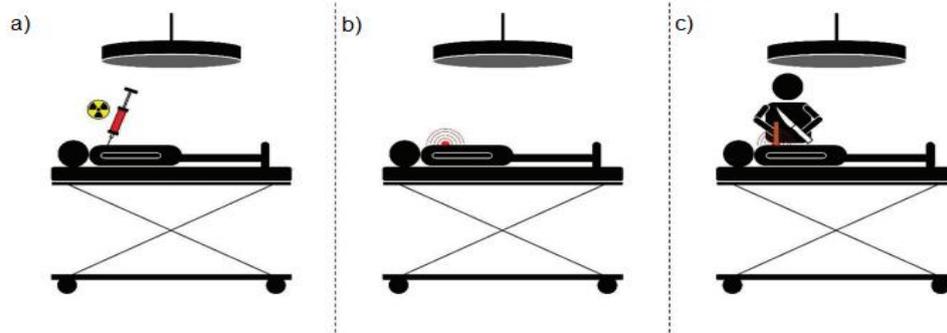
|                           |   |   |  |   |  |
|---------------------------|---|---|--|---|--|
|                           |   |   |  |   | falsos negativos.  |
| Jeremiass e et al. (2023) | Sentinel Lymph Node Procedure in Pediatric Patients with Melanoma, Squamous Cell Carcinoma, or Sarcoma Using Near-Infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green: A Feasibility Trial | determinar a viabilidade da adição de indocianina verde ao nanocolóide de tecnécio 99m (ICG-TC) para detecção visual de linfonodo sentinela em pacientes pediátricos. | melanoma, carcinoma de células escamosas ou sarcoma. | Estudo clínico                                      | A avaliação cirúrgica mostrou que a indocianina verde auxiliou na detecção do linfonodo sentinela e foi de fácil utilização.   |
| Rutkowski et al. (2015)   | The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique  | Analisar resultados de longo prazo em uma grande série de pacientes com melanoma cutâneo submetidos a biópsia de LS   | Melanoma cutâneo                                     | Ensaio clínico                                      | A taxa de sobrevida global em oito anos em todo o grupo foi de 73,5%, 80% sem metástases de LS e 50% no grupo com metástase de LS. Os resultados a longo prazo confirmam o significado prognóstico crucial da biópsia do LS no melanoma cutâneo. |
| Unkart et al. (2015)      | Comparison of Post-injection Site Pain Between Technetium Sulfur Colloid and Technetium Tilmanocept in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy.                        | Quantificar a redução dos níveis de dor percebida durante a linfocintilografia para melanoma  | Melanoma   | Estudo prospectivo cruzado, randomizado, duplo-cego | O uso de bicarbonato de sódio para tamponar o pH do colóide Tc-enxofre para próximo do valor fisiológico de 7,4 <sup>o</sup> reduziu significativamente os níveis de dor percebida durante a linfocintilografia não mamária.                     |
| Unkart et al. (2015)      | Comparison of Post-injection Site Pain Between Technetium Sulfur Colloid and Technetium Tilmanocept in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy                         | avaliar a diferença na quantidade de dor no local da injeção experimentada por pacientes com câncer de mama após receberem uma injeção de fTcSC versus                | Câncer de mama                                       | Estudo randomizado, duplo cego                      | A injeção com fTcSC causa significativamente mais dor durante os primeiros 3 minutos após a injeção em comparação com o TcTM   |

|                            |   |   |                |                                       |   |
|----------------------------|---|---|----------------|---------------------------------------|---|
|                            |   | TcTM antes da imagem e biópsia do LS.   |                |                                       |   |
| Boughey et al. (2015)      | Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance) | Avaliar os fatores que afetam a identificação do LS após quimioterapia neoadjuvante (NAC) em pacientes com câncer de mama com linfonodo positivo inicial.             | câncer de mama | Ensaio Prospectivo                    | a técnica de mapeamento foi o único fator que impactou a identificação do LS  |
| Sarri et al. (2017)        | Arm lymphoscintigraph y after axillary lymph node dissection or sentinel lymph node biopsy in breast cancer   | Comparar o fluxo linfático no braço após cirurgia de câncer de mama e dissecação de linfonodo axilar versus biópsia de linfonodo sentinela usando linfocintilografia. | câncer de mama | Estudo transversal                    | As imagens linfocintilografia tardias foram mais significativas na identificação das diferenças nas alterações linfáticas entre os grupos dissecação de linfonodo axilar versus biópsia de linfonodo sentinela. |
| Zhang et al. (2019)        | Comparative research on 99mTc-Rituximab and 99mTc-sulfur colloid in sentinel lymph node imaging of breast cancer  | Comparar ainda mais a eficiência de detecção entre 99m Tc-Rituximab e colóide 99m Tc-enxofre filtrado   | Câncer de mama | Ensaio clínico controlado e aleatório | A taxa de identificação de linfocintilografia e biópsia de linfonodo sentinela em todas as regiões e axilas para 99m Tc-Rituximabe e 99m Tc-SC foi de 98,5% vs 98,7, 100% vs 98,4%, respectivamente.            |
| Ramirez-Nava et al. (2020) | Hybrid (2D/3D) Dosimetry of Radiolabeled Gold Nanoparticles for Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Breast Cancer                            | avaliar a biocinética e a dosimetria híbrida (2D/3D) do 99m Tc-AuNP-manose em cinco pacientes com câncer de mama sob protocolo de                                     | câncer de mama | Ensaio clínico                        | O 99m Tc-AuNP-manose se acumula com sucesso e permanece até 24 horas no linfonodo sentinela sem migração detectável para outros linfonodos  |

|  |  |                                 |  |  |  |
|--|--|---------------------------------|--|--|--|
|  |  | detecção de linfonodo sentinela |  |  |  |
|--|--|---------------------------------|--|--|--|

Com base nos estudos apresentados, na cirurgia radioguiada, a sonda ou câmera de detecção de radiação é usada a uma distância muito próxima da superfície da pele do paciente. Para fazer uma cirurgia radioguiada típica, primeiro, uma fonte radioativa é administrada ao paciente. A quantidade necessária de radiofármaco, bem como o local da injeção, depende do tipo de cirurgia. Em seguida, é dado um tempo ao paciente para que a fonte radioativa se acumule na lesão. O intervalo de tempo entre a administração do radiofármaco e a realização da cirurgia radioguiada é crucial para atingir a relação de atividade desejada entre a lesão e os tecidos de fundo. Em seguida, o cirurgião inicia o procedimento de detecção com a ajuda de uma câmera gama portátil ou de uma sonda gama. O procedimento de uma cirurgia radioguiada típica é mostrado na Figura 6 (Pashzadeh; Friebe, 2019).

**Figura 6** - Ilustração esquemática de um procedimento cirúrgico radioguiadas típico



a) Administração de um radiofármaco ao paciente; b) Acúmulo do radiofármaco na lesão; c) Cirurgia radioguiada usando uma sonda gama ou uma câmera gama portátil

**Fonte:** Pashazadeh, Friebe (2019, p. 5)

A cirurgia radioguiada fornece informações em tempo real sobre a localização, extensão da doença, integridade da ressecção e confirmação do tumor ressecado. A cirurgia radioguiada aproveita os radiofármacos que são preferencialmente absorvidos pelo tecido tumoral. Um radiofármaco ideal para detecção de LS deve apresentar rápida eliminação no local da injeção, rápida captação, alta retenção no primeiro linfonodo de drenagem e baixa captação pelos linfonodos distais. Essas características podem ser cumpridas com base nas propriedades de novos agentes de ligação ligante-receptor ou antígeno-anticorpo específicos para mapeamento de linfonodo sentinela (Zhang et al., 2019).

### 2.3 Câncer de mama

Em pacientes com câncer e mama, o LS é definido como o primeiro linfonodo que as células malignas alcançam ao migrar do tumor primário. Técnicas para detecção de LS melhoram a precisão dos procedimentos cirúrgicos e de biópsia (Ramirez-Nava et al., 2020).

A cirurgia do LS é cada vez mais utilizada para estadiamento linfonodal após quimioterapia neoadjuvante (NAC) e a técnica ideal para identificação do LS é importante em pacientes com câncer de mama. Dentre os fatores que impactam a identificação do LS, a técnica de mapeamento foi o único fator que impactou Fatores do paciente (idade, índice de massa corporal), fatores tumorais (estágio clínico T ou N), resposta nodal patológica à quimioterapia, local da injeção do traçador e duração do tratamento quimioterápico não afetaram significativamente a taxa de identificação do LS (Boughey et al., 2015).

Zhang et al. (2019) compararam pacientes com câncer de mama submetidos a biópsia de LS axilar que receberam 99m Tc-Rituximabe+ corante azul vital (VBD) ou colóide 99m Tc-enxofre filtrado (fTcSC)+VBD, não sendo observada diferença significativa entre esses grupos, no que diz respeito à função diretiva da operação. As taxas de reconhecimento de LS de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT/CT) guiada por colóide de enxofre com 99m Tc e 99m Tc na área axilar foram de 100% e 98,4%, respectivamente, e 98,5% e 98,7 em todas as áreas. Assim demonstraram que o 99m Tc-Rituximabe apresenta uma taxa de depuração no local da injeção significativamente mais rápida e meia-vida mais curta que o fTcSC. Isto indica baixo resíduo e dispersão no local da injeção, o que pode reduzir a interferência na identificação precisa do LS, especialmente quando o LS está localizado próximo ao ponto de injeção. Além disso, o baixo efeito de espalhamento do 99m Tc-Rituximab poderia potencialmente prevenir a exposição desnecessária à radiação para a equipe cirúrgica.

Pacientes com câncer de mama submetidas à biópsia de LS que receberam colóide de enxofre com tecnécio filtrado(fTcSC) apresentam dor estatisticamente significativamente maior do que aqueles que recebem Tilmanocept de Tecnécio-99m (TcTM) 1 minuto após a injeção. Além disso, o modelo linear de efeitos mistos incorporando escores de dor da escala visual analógica demonstra que os pacientes que recebem fTcSC experimentam significativamente mais dor durante os 3 minutos iniciais após a injeção em comparação com o TcTM. Embora a maioria dos pacientes tenha experimentado um leve desconforto, alguns

pacientes atingiram a faixa moderada (alteração > 40 mm) no fTcSC, enquanto nenhum dos indivíduos do grupo TcTM atingiu a faixa moderada (Unkart et al., 2015).

Ramirez-Nava et al. (2020) avaliaram a biocinética e a dosimetria híbrida (2D/3D) do  $^{99m}\text{Tc}$ -AuNP-manose em cinco pacientes com câncer de mama sob protocolo de detecção de LS. Os resultados demonstraram que o  $^{99m}\text{Tc}$ -AuNP-manose se acumula com sucesso e permanece até 24 horas no linfonodo sentinela sem migração detectável para outros linfonodos e sem efeitos colaterais nos pacientes. E, avaliações de dosimetria híbrida (2D/3D) mostraram doses equivalentes para LS, mama e rins de 172,34, 5,32 e 0,08 mSv/37 MBq, respectivamente, com dose efetiva de  $2,05 \times 10^{-3}$  mSv/ MBq, sugerindo que o uso de  $^{99m}\text{Tc}$ -AuNP-manose para detecção de LS em pacientes é seguro.

#### 2.4 Câncer de pulmão

O pulmão é um dos locais mais comuns de metástase à distância de tumores sólidos porque o leito vascular arterial pulmonar é o primeiro filtro na via hematogênica. Assim sendo, Kim et al. (2017) avaliaram a viabilidade da dissecação dos linfonodos mediastinais com base no status do LS durante metastasectomia pulmonar. O número de linfonodos dissecados por paciente foi de  $14,4 \pm 8,69$  (variação de 5 a 36). Em todos os pacientes, o LS pôde ser detectado e o número de LS identificados foi de  $2,0 \pm 1,15$  (variação de 1 a 5) por paciente. Metástase linfonodal foi identificada em 3 dos 22 pacientes (13,6%), e nenhum dos 3 pacientes com doença N1 ou N2 apresentou SLNs falso-negativos. Este resultado indica que os LS identificados apenas durante a metastasectomia pulmonar podem ser metastáticos; portanto, a decisão quanto à realização da dissecação de linfonodos mediastinais poderia ser tomada durante a cirurgia. Além disso, a amostragem ou dissecação de linfonodos poderia fornecer um estadiamento mais preciso e ser usada para determinar o tratamento adjuvante apropriado (Kim et al., 2020).

#### 3. Câncer de cabeça e pescoço

O manejo do pescoço em pacientes com carcinoma espinocelular oral (CEC) em estágio inicial, clinicamente negativo, permanece uma questão de discussão. A biópsia do LS representa uma alternativa de tratamento para evitar o esvaziamento cervical eletivo (END). Um ensaio multiinstitucional de fase III incluindo pacientes com carcinomas

espinocelulares orais (CECO) detectou uma alta taxa de identificação sentinela de 97,6% e uma baixa taxa de falsos negativos de 2,56% usando o [(99m)Tc]tilmanocept. Esse traçador se liga ao receptor de manose CD206 nos macrófagos e é assim absorvido pelos gânglios linfáticos. Sua rápida depuração no local da injeção oferece benefícios, uma vez que os gânglios linfáticos próximos ao local da injeção são detectados de forma mais confiável, especialmente no caso de um tumor no assoalho da boca (Agrawal et al., 2015).

De acordo com Portinari e Carcoforo (2016), todos os pacientes com carcinoma papilífero de tireoide, também no estágio T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub>, em que podem ocorrer metástases linfonodais dentro dos compartimentos cervicais, devido ao elevada taxa de falsos negativos, a biópsia do LS radioguiado realizado isoladamente deve ser abandonado e convertido em uma técnica para guiar a linfadenectomia em um compartimento específico do pescoço (isto é, central ou lateral), independentemente do estado do LS e do tamanho do tumor. A dissecação cervical compartimental seletiva radioguiada parece uma técnica segura e promissora que permite aos médicos: (I) identificar pacientes com PTC com metástases linfonodais dentro do compartimento cervical para melhor estadiamento linfonodal; (II) melhorar a eliminação intraoperatória seletiva do tumor; (III) selecionar pacientes para ablação pós-operatória com radioiodo; e (IV) reduzir potencialmente a taxa de doença persistente. Dentre as contras da biópsia do LS radioguiada incluem a maior taxa de falsos negativos e aumento de doenças persistentes.

### 3.1 Câncer oral e orofaríngeo

A remoção dos LS e a dissecação dos níveis entre o tumor primário e o LS ou a irradiação das bacias nodais alvo são preferidas como abordagem de tratamento seletivo; esta técnica tem potencial para se tornar o novo padrão de tratamento para pacientes com CEC de cabeça e pescoço. As indicações, contraindicações, vantagens e desvantagens da biópsia de LS estão listados na Tabela 2 (Sharma et al., 2017).

**Tabela 2** - indicações, contraindicações, vantagens e desvantagens da biópsia de LS

| Indicações  | Contra-indicações  | Vantagens   | Desvantagens  |
|---|--|---|---|
| -Para pacientes com tumores de cabeça e pescoço T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> /No<br>-Para avaliar tumores primários bilaterais de cabeça e pescoço T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> /No próximos ou | -Para linfonodos cervicais clinicamente positivos, pois o envolvimento metastático interfere na arquitetura normal dos linfonodos, levando a | -Permite a detecção e estadiamento precisos de metástase de LNS com morbidade mínima, pois a técnica é minimamente invasiva<br>-Orienta a tomada de | - Pode ser difícil porque a abordagem é sensível à técnica<br>-O uso de corante azul pode provocar uma resposta alérgica<br>-Falsos-negativos podem |

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| <p>cruzando a linha média<br/>-Para esclarecer a necessidade de dissecação contralateral em tumores com um lado clinicamente positivo próximo à linha média<br/>-Para garantir a aplicação precisa do radiocolóide em tumores primários bem acessíveis</p> | <p>padrões de drenagem anômalos<br/>-Para pacientes com histórico de cirurgias ou tratamentos anteriores que possam ter alterado os padrões normais de drenagem linfática<br/>-Para pacientes grávidas ou lactantes, uma vez que a extensão da biópsia do SLN pode precisar ser modificada para minimizar o risco de exposição à radiação e injeções de corante azul<br/>-Para grandes tumores primários que podem comprimir diretamente os vasos linfáticos de drenagem</p> | <p>decisões durante o manejo de tumores de cabeça e pescoço<br/>-Limita a necessidade de realização de TEND profilático para todos os pacientes<br/>-Evita a remoção desnecessária de nós funcionais<br/>-Permite a excisão seletiva do SLN<br/>-Permite uma avaliação adequada do estado nodal do tecido cervical remanescente com um exame histopatológico subsequente<br/>-Ajuda a identificar metástases saltadas, micrometástases e padrões imprevisíveis de drenagem linfática<br/>-Melhora a avaliação histológica de peças cirúrgicas<br/>-Reduz o número de gânglios linfáticos necessários para uma história detalhada e exame físico em comparação com um END<br/>-Economiza tempo e despesas<br/>-Encurta o período de recuperação<br/>-Para pacientes clinicamente aptos</p> | <p>ocorrer devido à injeção irregular de radionuclídeos, ao obscurecimento do LNS pelo sinal radioativo do tumor primário e à obstrução dos vasos linfáticos pelo tumor macroscópico, resultando em um redirecionamento do fluxo linfático.<br/>-A precisão desta técnica na identificação de LS verdadeiros é inadequada em pacientes com tumores do assoalho da boca<br/>-Nos casos de múltiplos SLNs e LS em níveis diferentes, o número de LS a serem removidos ainda é desconhecido, o que pode levar a um procedimento extenso semelhante ao de um END<br/>-O fenômeno do “brilho através” e a radiação dispersa devido ao tumor primário podem obscurecer a identificação<br/>- A variabilidade na drenagem linfática da cabeça e pescoço pode resultar em canais colaterais que levam à metástase</p> |
|--|--|---|---|

T1 = tumor primário  $\leq 2$  cm; T2 = tumor primário de 2-4 cm; No = sem metástase linfonodal regional; LS = linfonodo sentinela; END = esvaziamento cervical eletivo.  
Sharma et al. (2017)

Garrel et al. (2020) apresentaram recentemente evidências de seu ECR de equivalência multiinstitucional comparando esvaziamento cervical eletivo e biópsia de LS (e esvaziamento cervical apenas se a biópsia de linfonodo sentinela fosse positivo) em pacientes com câncer oral T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> envolvendo 155 pacientes em cada braço. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recorrência cervical (SLR) em 2 anos, com equivalência definida como uma diferença de SLR <10%. O estudo encontrou uma diferença de RFS de 1,1% em 2 anos, que foi inferior ao limite de 10%, demonstrando assim equivalência. Além

disso, não houve diferenças significativas na sobrevivência livre de doença aos 2 e 5 anos e na sobrevivência global entre ambos os braços. Os resultados funcionais foram piores no braço do esvaziamento cervical; entretanto, aos 12 meses, essa diferença desapareceu. Este estudo demonstrou conclusivamente que a biópsia de LS poderia ser adotada com segurança como padrão de tratamento no manejo do pescoço cNo em pacientes com carcinoma espinocelular precoce.

Um ECR multicêntrico do Japão com resultados semelhantes foi publicado recentemente, ou seja, linfonodos positivos para metástases patológicas foram observados em 24,8% (34 de 137) e 33,6% (46 de 134) dos pacientes nos grupos esvaziamento cervical eletivo tradicional e biópsia de LS, respectivamente. A sobrevida global em 3 anos no grupo biópsia de linfonodo sentinela (87,9%) não foi inferior à do grupo esvaziamento cervical eletivo tradicional (86,6%). A taxa de sobrevida livre de doença em 3 anos foi de 78,7% e 81,3% (75,0) nos grupos biópsia de linfonodo sentinela e esvaziamento cervical eletivo tradicional, respectivamente. Os escores de funcionalidade do pescoço no grupo biópsia de linfonodo sentinela foram significativamente melhores que os do grupo esvaziamento cervical eletivo tradicional. Portanto, Conclusão: O esvaziamento cervical eletivo tradicional navegado por biópsia de linfonodo sentinela pode substituir o esvaziamento cervical eletivo tradicional eletivo sem desvantagem de sobrevivência e reduzir a incapacidade pós-operatória do pescoço em pacientes com carcinoma espinocelular da cavidade oral em estágio inicial (Hasegawa et al., 2021).

No estudo de Abdul-Razak et al. (2022), pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral precoce foram submetidos a linfocintilografia pré-operatória, e a biópsia de linfonodo sentinela foi seguida imediatamente por esvaziamento cervical completo. Dos 60 pacientes, 59 (98%) tiveram detecção bem-sucedida de SLN e o linfocintilografia não conseguiu localizar em 1 paciente. Dos 59 pacientes restantes, 58 (96%) tiveram todos os linfonodos sentinela recuperados, resultando em uma taxa de recuperação de linfonodo sentinela de 96,4%. No total, 24 (41%) linfonodos sentinelas foram positivos com 1 falso negativo. Usando uma combinação de achados de linfonodo sentinela e esvaziamento cervical completo como padrão-ouro para o status de envolvimento de linfonodos, a biópsia de linfonodo sentinela teve uma sensibilidade de 96%, uma especificidade de 100% e valor preditivo negativo de 97%.

### 3.2 Câncer cervical e endometrial

Os LS pélvicos podem prever com precisão o estado dos gânglios linfáticos regionais no câncer cervical e endometrial em estágio inicial (Mueller et al., 2020). Em seu ensaio clínico piloto com 23 pacientes com câncer uterino ou cervical. Na manhã da cirurgia, 18 F-FDG foi injetado no colo do útero, seguido por uma PET/TC dinâmica imediata da pelve e uma varredura de corpo inteiro atrasada de 1 hora. Houve 3 (15%) casos de linfonodos positivos na análise patológica final, e todos esses linfonodos (incluindo 1 com foco de apenas 80 células tumorais) foram identificados por linfografia de pósitrons. Houve 2 (10%) casos falso-positivos com linfografia de pósitrons, nos quais a patologia final dos LS correspondentes foi negativa para tumor, demonstrando sua viabilidade e sua capacidade de identificar pacientes com metástases nodais e merece avaliação adicional em estudos adicionais (Mueller et al., 2020).

A biópsia dos LS no câncer cervical é realizada como um substituto para a linfadenectomia total da pelve para determinar o tumor linfonodal local e regional do colo do útero em pacientes com câncer cervical em estágio I com tamanho de tumor de 2 cm. Este método pode ser usado em cada tipo histológico, como escamoso, adenoescamoso e adenocarcinoma. Porém, de acordo com a posição mediana do colo do útero, a drenagem linfática do colo do útero é complicada. Assim sendo, usar o método combinado, coloração com corante e radioisótopo, é o método mais confiável para diagnosticar metástases em linfonodos. O mapeamento dos LS é popular entre os ginecologistas-oncologistas, o que leva a menos efeitos colaterais em pacientes que sofrem de câncer cervical (Akhvan; Aminimoghaddam; Rahmani, 2017).

Tanaka et al. (2018) em seu estudo prospectivo de 211 pacientes com câncer endometrial submetidas à biópsia do LS na histerectomia usando três tipos de traçadores, incluindo 99m-technécio (99mTc), índigo carmim e ICG. Pacientes submetidas à laparoscopia com invasão miometrial <50% e câncer endometrial de baixo grau não apenas apresentam taxas de detecção mais altas, mas também apresentam taxas de falso-negativos mais baixas e podem evitar linfadenectomia sistêmica de acordo com o status da biópsia do LS.

### 3.3 Melanomas

Para uma linfocintilografia do LS do melanoma, classicamente, quatro injeções de colóide de enxofre (SC) de tecnécio-99m (TC-99m) são administradas por via intradérmica. As injeções são realizadas nas imediações de uma malignidade dermatológica ou local de biópsia. Isto permite a identificação de linfonodos sentinela em antecipação à remoção cirúrgica (Johnston et al., 2015).

O uso de biópsia de LS identifica de forma confiável pacientes com melanoma com micrometástases nodais, permitindo que os médicos identifiquem pacientes com metástases nodais ocultas que, de outra forma, levariam meses ou anos para se tornarem clinicamente palpáveis (Rutkowski et al., 2015). Rutkowski et al. (2015) ao analisar 1.764 pacientes com melanoma cutâneo primário submetidos a biópsia do LS, confirmaram a importância da biópsia do LS como ferramenta para estadiamento preciso e avaliação prognóstica na prática rotineira de pacientes com melanoma cutâneo e apesar do procedimento de biópsia do LS possa ser bastante preciso, ele perde 20% dos linfonodos positivos em pacientes com melanoma primário.

O procedimento, embora bem tolerado em geral, está consistentemente associado a dor e ardência no local da injeção. Assim sendo, ao alterar o pH do Tc-99m SC para próximo do valor fisiológico de 7,40 houve uma diminuição significativa de 1,42 pontos na escala de dor de 0 a 10 quando as injeções tamponadas foram usadas em comparação com as injeções de tratamento padrão (Johnston et al., 2015).

Em pacientes pediátricos, o procedimento padrão do LS no câncer pediátrico consiste em uma injeção pré-operatória com nanocolóide de tecnécio 99m em combinação com uma injeção intraoperatória opcional com corante azul. No entanto, o corante azul tem desvantagens e a taxa de detecção é baixa, com apenas 60% dos gânglios linfáticos sentinela (SLNs) corados em azul. Assim sendo, Jeremiasse et al. (2023), determinar a viabilidade da adição de indocianina verde (ICG) ao nanocolóide de tecnécio 99m (ICG-TC) para detecção visual de SLN em pacientes pediátricos com melanoma, carcinoma de células escamosas ou sarcoma E, verificaram que o ICG-TC pode ser usado para detecção visual de LS em pacientes pediátricos, além de mostrar uma taxa de detecção precisa de 100%, o que significa que em cada paciente pelo menos um LS foi detectado com fluorescência. Além disso, 91%

dos LS detectados no pré-operatório e 95% dos LS detectados no intraoperatório eram fluorescentes. Finalmente, nenhum evento adverso ocorreu.

## CONCLUSÃO

Os estudos demonstram que os radiofármacos são utilizados em cirurgias de remoção de LS, nos cânceres de mama, pulmão, cabeça e pescoço, oral e orofaríngeo, cervical e endometrial e melanomas. A cirurgia radioguiada fornece informações em tempo real sobre a localização, extensão da doença, integridade da ressecção e confirmação do tumor ressecado, aproveitando os radiofármacos que são preferencialmente absorvidos pelo tecido tumoral. Cada radionuclídeo tem suas próprias propriedades físicas a serem consideradas, como meia-vida física e rendimento de fótons.

A escolha de um radiofármaco para um procedimento de cirurgia radioguiada é feita com base nas propriedades físicas do radionuclídeo, na farmacocinética do radiotraçador e no agente que produz a maior relação tumor-fundo. sendo o radiofármaco ideal aquele que apresenta rápida eliminação no local de injeção, rápida captação, alta retenção no primeiro linfonodo de drenagem e baixa captação pelos linfonodos distais.

3021

No diagnóstico, a chance de surgimento de uma nova neoplasia é praticamente nula. Sendo pouco ofensivo, o radiofármaco não deixa o paciente radioativo, devido à baixa radioatividade presente nestes medicamentos e não são indicados para serem tomados com frequência e sim em dose única ou poucas doses com um intervalo de tempo. São indicados em todas as faixas etárias, sem riscos à saúde. A execução do procedimento sem sofrimento e sem a internação do paciente, permite que ele possa voltar prontamente às suas atividades normalmente.

Quando é administrado por via intravenosa, o indivíduo normalmente sente uma sensação fria passando pelo seu membro por alguns segundos, porém, a maioria dos procedimentos com radiofármaco são indolores e raramente associadas a desconforto ou efeitos indesejáveis consideráveis, quando feitos de forma correta, tanto para o paciente quanto para o ambiente.

A atividade de eliminação do radiofármaco acontece através do processo natural de desintegração radioativa ao longo do tempo. No entanto também pode ser eliminado através

da urina e fezes durante as primeiras horas ou dias após o procedimento. É recomendado a ingestão de muito líquido o que acelera a eliminação.

O pequeno período de permanência do radiofármaco no organismo, o mínimo de desconforto causado pela administração do traçador e a realização do exame sem sofrimento sem necessidade de internação do paciente na maioria das vezes, permitem que ele possa voltar imediatamente às suas atividades normais.

Em pacientes com câncer de mama, os radiofármacos utilizados nos estudos que abordam o câncer de mama foram o  $^{99m}\text{Tc}$ -Rituximabe+ corante azul vital,  $^{99m}\text{Tc}$ -SC + corante VBD, Tilmanocept de Tecnécio- $^{99m}\text{Tc}$  e  $^{99m}\text{Tc}$ -AuNP-manose que possibilitam a detecção bem-sucedida de LS em pacientes. No, no câncer de pulmão foram o  $^{99m}\text{Tc}$ -manosil e FITA-TEC, no qual a identificação do LS pode ser indicador se a dissecação deve ou não ser realizada. Nos casos de cânceres de cabeça e pescoço utilizou-se o Tilmanocept de Tecnécio- $^{99m}\text{Tc}$  no qual a biópsia do LS representa uma alternativa de tratamento para evitar o esvaziamento cervical eletivo.

No carcinoma espinocelular de cavidade oral a remoção de LS e a dissecação dos níveis entre o tumor primário ou irradiação das bacias nodais alvo constituem um novo padrão de tratamento. No câncer cervical e endometrial, utilizaram o  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{99m}\text{Tc}$ , indigo carmim e ICG, demonstrando detecção mais alta e menos falso-negativos. No melanoma utilizam-se o colóide de enxofre e  $^{99m}\text{Tc}$ , sendo a biópsia do LS ferramenta para estadiamento preciso e avaliação prognóstica dos pacientes com melanoma.

Assim sendo, pode-se concluir que uma melhor compreensão do sistema linfático possibilita a uma nova era no tratamento de doenças malignas com disseminação linfática. E, o uso rotineiro da biópsia do LS permite detectar o câncer de maneira eficaz e precisa, com o uso de radiofármacos seguros, e com isso permitindo melhores desfechos clínicos, e com isso espera-se uma melhora na qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-RAZAK, M. et al. Does Sentinel Lymph Node Biopsy Accurately Stage the Clinically Negative Neck in Early Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg*, v. 80, n. 6, p. 1134-1142, 2022.

AGRAWAL, A. et al. [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the

Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial. **Ann Surg Oncol**, v. 22, n. 11, p. 3708-3715, 2015.

BARTHOLOMA, M. D. Radioimmunotherapy of solid tumors: Approaches on the verge of clinical application. **J Labelled Comp Radiopharm**, v. 61, n. 9, p. 715-726, 2018.

BOUGHEY, J. C. et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). **Ann Surg**, v. 261, n. 3, p. 547-552, 2015.

DOGAN, N.U. et al. **The Basics of Sentinel Lymph Node Biopsy: Anatomical and Pathophysiological Considerations and Clinical Aspects**. **J Oncol**, v. 2019, p. 3415630, 2019;

GARREL, R. et al. Equivalence Randomized Trial to Compare Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2No Oral and Oropharyngeal Cancer. **J Clin Oncol**, v. 38, n. 34, p. 4010-4018, 2020.

HALEY, P. J. **The lymphoid system: a review of species differences**. **J Toxicol Pathol**, v. 30, n. 2, p. 111-123, 2017;

HASEGAWA, Y. et al. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. **J Clin Oncol**, v. 39, n. 18, p. 2023-2036, 2021.

JOSEPH, F. J.; VAN OEPEN, A.; FRIEBE, M. **Breast sentinel lymph node biopsy with imaging towards minimally invasive surgery**. **Biomed Tech (Berl)**, v. 62, p. 6, p. 547-555, 2017;

KUBIKOVA, E. et al. **Sentinel lymph node - historical background and current views on its significance in complex management of breast cancer patients**. **Bratisl Lek Listy**, v. 120, n. 6, p. 410-416, 2019;

KIM, H. K. et al. The predictive accuracy of sentinel nodes mapping in the setting of pulmonary metastasectomy. **Clin Exp Metastasis**, v. 34, n. 2, p. 125-131-2017.

MCLAFFERTY, E.; HENDRY, C.; FARLEY, A. **The lymphatic system**. **Nurs Stand**, v. 27, n. 15-17, p. 37-42, 2012;

MUELLER, J. J. et al. Positron Lymphography via Intracervical 18F-FDG Injection for Presurgical Lymphatic Mapping in Cervical and Endometrial Malignancies. **J Nucl Med**, v. 61, n. 8, p. 1123-1130, 2020.

MUNJAL, A.; GUPTA, N. Radiopharmaceuticals. **StatPearls[Internet]**. 20 jun. 2023.

NIEBLING, M. G. et al. **A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping**. **Eur J Surg Oncol**, v. 42, n. 4, p. 466-473, 2016;

NULL, Manda; ARBOR, Tafline C.; AGARWAL, Manuj. **Anatomy, Lymphatic System. StatPearls [Internet]**. 6 mar. 2023;

OLIVEIRA, Kassandra Ferreira Pessoa; LIMA, Dhayany Alexandre da Costa; CARVALHO, Sérgio Manoel Lemos de. **Morbidades após tratamento do câncer de mama. An Fac Med Olinda**, v. 2, n. 2, p. 91-95, 2018;

OZDOWSKI, Lauren; GUPTA, Vikas. **Physiology, Lymphatic System. StatPearls [Internet]**. 8 mai. 2022;

PASHAZADEH, Ali; FRIEBE, Michael. **Radioguided surgery: physical principles and an update on technological developments. Biomed Tech (Berl)**, v. 65, n. 1, p. 1-10, 2019.

PORTINARI, M.; CARCOFOR, P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. **Gland Sur**, v. 5, n. 6, p. 591-602, 2016.

RAMIREZ-NAVA, G. et al. Hybrid (2D/3D) Dosimetry of Radiolabeled Gold Nanoparticles for Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Breast Cancer. **Contrast Media Mol Imaging**, v. 2020, p. 2728134, 2020.

RANZENBERGER, Logan R.; PAI, Roshan B. **Lymphoscintigraphy. In: StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 16 fev. 2023;

3024

RUTKOWSKI, P. et al. The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. **World J Surg Oncol**, v. 13, p. 299, 2015.

SGOUROS, G. et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. **Nat Rev Drug Discov**, v. 19, n. 9, p. 589-608, 2020.

SHARMA, D. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. **Sultan Qaboos Univ Med J.**, v. 17, n.1, p. 3-10, 2017.

SILVA, Carolina Hamid Handar Crizanto da et al. **A importância da enfermagem no pós-operatório de mulheres mastectomizadas com dissecação de linfonodos axilares: revisão integrativa. Research, Society and Development**, v. 10, n.6, e57210616177, 2021;

SINHA, Ankit et al. **Methods of Sentinel Lymph Node Detection and Management in Urinary Bladder Cancer-A Narrative Review. Curr Oncol**, v. 29, n. 3, p. 1335-1348, 2022;

TANAKA, T. et al. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery can eliminate systemic lymphadenectomy for patients with early stage endometrial cancer. **Int J Clin Oncol**, v. 23, n. 2, p. 305-313, 2018.

UNKART, J. T. et al. Comparison of Post-injection Site Pain Between Technetium Sulfur Colloid and Technetium Tilmanocept in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy. **Ann Surg Oncol**, v. 22, p. 559-565, 2015.

VAZ, Teresa; COSTA, Susy; PELETEIRO, Bárbara. **Biópsia de linfonodo sentinela guiada por fluorescência no câncer de mama: taxa de detecção e precisão diagnóstica**. *Acta medica portuguesa*, v. 31, n. 12, p. 706-713, 2018;

VERMEULEN, K. et al. Design and Challenges of Radiopharmaceuticals. **Semin Nucl Med**, v. 49, n. 5, p. 339-356, 2019.

WHITMAN, G. J. et al. **Sentinel Lymph Node Evaluation: What the Radiologist Needs to Know**. *Diagnostics*, v. 9, n. 1, p. 12, 2019;

YOUSEF, Malaz et al. **The Lymphatic System: A Sometimes-Forgotten Compartment in Pharmaceutical Sciences**. *J Pharm Pharm Sci*, v. 24, p. 533-547, 2021.

ZHANG, J-J. et al. Comparative research on  $^{99m}\text{Tc}$ -Rituximab and  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid in sentinel lymph node imaging of breast cancer. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 956, 2019.