

LAURA FERREIRA DE REZENDE

**Avaliação das compensações linfáticas no
pós-operatório de mastectomia radical
através da linfocintilografia**

Tese de Doutorado

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. MARIA SALETE COSTA GURGEL

**Unicamp
2008**

LAURA FERREIRA DE REZENDE

**Avaliação das compensações linfáticas no
pós-operatório de mastectomia radical
através da linfocintilografia**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. MARIA SALETE COSTA GURGEL

**Unicamp
2008**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R339a Rezende, Laura Ferreira de
Avaliação das compensações linfáticas no pós-operatório de mastectomia radical através da linfocintilografia / Laura Ferreira de Rezende. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : Maria Salete Costa Gurgel
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sistema linfático. 2. Mamas - Cancer.
3. Linfocintilografia. I. Gurgel, Maria Salete Costa.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: **Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with auxiliary dissection**

Keywords: • **Lymphatic System**
 • **Breast cancer**
 • **Lymphoscintigraphy**

Titulação: **Doutor em Tocoginecologia**

Área de concentração: **Ciências Biomédicas**

Banca examinadora: **Profa. Dra. Maria Salete Costa Gurgel**
 Profa. Dra. Bárbara Juarez Amorim
 Prof. Dr. José Luiz Cataldo
 Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza
 Profa. Dra. Maria Cristina Cortez Carneiro Meirelles

Data da defesa: **30 – 06 – 2008**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: LAURA FERREIRA DE REZENDE

Orientadora: Prof^a. Dr^a. MARIA SALETE COSTA GURGEL

Membros:

1. *Nie Sol bone*
2. *Maria Abella*
3. *Marcus Jau Gary*
4. *Marcus Jau Gary*
5. *Prof^a Saez Costa*

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 30/06/2008

Dedico este trabalho...

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Pelo amor,
Pelo exemplo,
Pelas oportunidades...*

*ao meu marido,
Pelo prazer de compartilhar a vida...*

*à minha irmã,
que não me deixou desistir...*

Agradecimentos

Ao meu pai Ivanhoé e à minha mãe Maria Teresa, pelo apoio incondicional em todos os momentos, pelos incentivos e pela presença sempre...

Ao meu marido Ricardo, pelo amor que eu achei que não existisse fora dos livros, pela amizade do dia-a-dia, pelo companheirismo em todos os momentos, pelo exemplo de dedicação profissional...

À minha irmã Mariana, pelo incentivo para não desistir no momento de dificuldade e chegar até aqui...

Aos meus avós, pela presença e pelo exemplo...

Aos meus sogros, Gesu e Margarida, que me receberam como filha e me apoiaram sempre...

Ao Felipe, pela amizade que ganhei com esta pesquisa, sem você este trabalho não seria possível...

À Dra. Salete, pelos ensinamentos, pela amizade, pela alegria em compartilhar todos esses anos...

À Marcela, à Maitê e à Marisa pela amizade. A ajuda a distância de vocês foi fundamental para que este trabalho se realizasse...

À Andrea, pelos ensinamentos e pela ajuda quando eu ainda dava os primeiros passos...

Ao Dr. Dario e à Priscila, pelo apoio fundamental na Medicina Nuclear...

À Sirlei e ao Lúcio, pela paciência com a minha ansiedade e nas reuniões on-line...

À Rogéria do SAME, pela ajuda fundamental nas minhas pesquisas...

Aos meus amigos André e Natália, pelo exemplo de sucesso...

À minha amiga Flávia, que sempre esteve ao meu lado...

Aos meus amigos do UNIFAE, que estão ao meu lado no dia-a-dia da docência e da coordenação...

Às pacientes, que colaboraram com este trabalho...

A todos aqueles que não foram citados mas que estiveram comigo neste momento...

MUITO OBRIGADA!

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	viii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução.....	13
1.1. Linfocintilografia	18
2. Objetivos.....	25
2.1. Objetivo Geral	25
2.2. Objetivos Específicos	25
3. Publicações	26
3.1. Artigo 1.....	27
3.2. Artigo 2.....	45
4. Discussão	70
5. Conclusões.....	77
6. Referências Bibliográficas	78
7. Anexos.....	83
7.1. Anexo 1 – Ficha para Coleta de Dados.....	83
7.2. Anexo 2 – <i>Check – list</i>	85
7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	86
7.4. Anexo 4 – Carta de aprovação do projeto no CEP	88
7.5. Anexo 5 – Aviso de recebimento REVISTA 1	93
7.6. Anexo 6 – Aviso de recebimento REVISTA 2	94
7.7. Anexo 7 – Dados Gerais dos Sujeitos	95

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

mCi – *milicurrie*

MBq – megabequerel

Tc – tecnécio

kDa – quilodalton

nm – nanômetro

Unicamp – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

O **objetivo** deste estudo foi descrever o padrão linfocintilográfico e avaliar as compensações linfáticas do membro superior no pós-operatório de câncer de mama com dissecação axilar. **Sujeitos e métodos:** Foram inicialmente analisadas 37 pacientes que realizaram a linfocintilografia pré-operatória, sendo que 32 delas realizaram também o estudo no membro contralateral. Através de critérios para homogeneização da amostra, 23 pacientes tiveram seus estudos pré-operatórios comparados com a linfocintilografia realizada com 60 dias de pós-operatório. O protocolo de exame consistiu na realização de imagens estáticas de cada membro superior em semiflexão e do tórax, após 10 minutos, 1 e 2 horas da injeção subcutânea de 1 mCi (37 MBq) de dextran-^{99m}Tc no dorso da mão. Foram feitas análises comparativas da captação hepática do radiofármaco, do grau de captação dos linfonodos axilares (a – acentuada, b – moderada, c – discreta e d - ausente) e da velocidade de aparecimento destes (I – aos 10 minutos, II – à 1 hora, III – às 2 horas e IV – não visíveis) antes e após a cirurgia. **Resultados:** Das pacientes analisadas no pré-operatório, apenas quatro apresentaram o padrão considerado normal (Ia) no estudo do membro ipsilateral e seis no contralateral, enquanto três apresentaram total comprometimento (IVd) no membro ipsilateral e duas no

contralateral. Entre o grupo com 23 pacientes, duas foram classificadas como Ia no pós-operatório, que foi considerada a categoria ideal e três pacientes apresentaram classificação IVd. Comparando os padrões de drenagem no pré e pós-operatório foram encontradas pacientes com piora, pacientes que não apresentaram modificação e pacientes com melhora. Todas as pacientes apresentaram manutenção ou aumento da captação hepática após o tratamento cirúrgico.

Conclusão: Este estudo encontrou alterações relevantes nas linfocintilografias pré e pós-operatórias, demonstrando a existência de diferenças funcionais do sistema linfático do membro superior. Alterações no padrão de drenagem linfática já podem ser percebidas com 60 dias de pós-operatório, assim como o indício de presença de anastomose linfo-venosa.

Palavras-chave: sistema linfático, drenagem linfática, dissecação axilar, linfocintilografia, câncer de mama

Summary

The **aim of** this study was to describe lymphoscintigraphic pattern and evaluate upper limb lymphatic compensation following breast cancer surgery with axillary dissection. **Subjects and methods:** From September 2006 to June 2007, 37 patients who had performed preoperative lymphoscintigraphy were initially analyzed in the Division of Gynecologic Oncology and Breast Pathology of the Women's Integral Healthcare Center at the *Universidade Estadual de Campinas*. Thirty-two of these patients also performed contralateral limb study. Using criteria for sample homogenization, preoperative studies of 23 patients were compared to lymphoscintigraphy performed within 60 days of surgical treatment. The examination protocol consisted in performing static imaging of each upper limb in semi-flexion and thoracic imaging, after 10 minutes, and 1 and 2 hours after subcutaneous injection of 1 mCi (37 MBq) of Tc-99m-dextran into the dorsum of the hand. Comparative analyses of hepatic radiopharmaceutical uptake, velocity of axillary lymph node visualization (I – visible at 10 minutes, II – visible at 1 hour, III – visible at 2 hours and IV – not visible) and degree of nodal uptake (a – marked, b – moderate, c – mild and d - absent) before and after surgery were made. **Results:** Of the patients analyzed preoperatively, only four (11%) had an

optimal pattern (Ia) in the ipsilateral limb study and six (19%) had an optimal pattern in the contralateral limb study, while total lymphatic compromise (IVd) was observed in three (8%) patients in the ipsilateral limb and two (6%) patients in the contralateral limb. Among the group with 23 patients, two (9%) were classified postoperatively as Ia, which was considered the optimal category and three patients (13%) were classified as IVd. Comparing preoperative and postoperative drainage, 11 (48%) patients worsened, 5 (22%) patients showed no modification and 7 (30%) patients improved. All maintained or increased hepatic uptake after surgical treatment. **Conclusion:** This study encountered relevant changes in preoperative and postoperative lymphoscintigraphy evaluations, demonstrating the existence of functional differences in the upper limb lymphatic system. Alterations in lymphatic drainage patterns can already be perceived within 60 days of surgery, as well as signs of lymphovenous shunts.

Keywords: lymphatic system, lymphatic drainage, axillary dissection, lymphoscintigraphy, breast cancer

1. Introdução

O câncer de mama apresenta grandes e significativos índices de mortalidade entre as mulheres, sendo o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre a população feminina. No Brasil, para o ano de 2008, são esperados 49.400 novos casos, com uma taxa bruta estimada de 51 casos para cada 100 mil mulheres (Brasil, 2007).

De acordo com a American Cancer Society existem hoje nos Estados Unidos entre 1 e 2 milhões de sobreviventes ao câncer de mama, e cerca de 15% a 20% destes convivem diariamente com algum desconforto ou incapacidade em seus membros superiores. Estima-se que entre 120.000 e 600.000 pacientes sofram de alguma complicação pós-operatória (Soran et al., 2006).

O linfedema de membro superior ipsilateral à mama operada, complicação com tempo de instalação variável entre dois e 92 meses, com média de 14 meses (Werner et al., 1991; Guedes Neto, 1997), apresenta incidência entre 24% e 49% após mastectomia, entre 4% e 28% após tumorectomia com dissecação axilar

(Warren et al., 2007) e 34% após cirurgia combinada à radioterapia (Lee et al., 2007), promovendo um substancial prejuízo funcional e psicológico para a paciente.

O linfedema é a complicação pós-operatória mais comum e seus efeitos adversos afetam diretamente a qualidade de vida das pacientes. Embora sua incidência esteja diminuindo devido ao diagnóstico precoce, ao progresso nas estratégias terapêuticas - em especial à técnica da biópsia do linfonodo sentinela - o linfedema ainda permanece como um desafio significativo para os pacientes e seus fisioterapeutas (Soran et al., 2006). Szuba et al. (2003) acreditam que, apesar desses avanços, o aumento da incidência de câncer de mama e o aumento de sobrevida das pacientes levarão ao conseqüente aumento da incidência do linfedema.

O linfedema é uma doença crônica, progressiva, geralmente incurável. O aumento do volume do membro pode desfigurar a imagem corporal, assim como aumentar a morbidade física e psicológica da paciente, além de promover significativo prejuízo para a função (Warren et al., 2007). É uma alteração com difícil tratamento e a contínua busca por melhores resultados não se deve à existência de tratamentos insatisfatórios, embora esses freqüentemente apresentem resultados além dos ideais (Sociedade Internacional de Linfologia, 2003).

A etiologia e os fatores de risco para o desenvolvimento do linfedema em pacientes submetidas à cirurgia por câncer de mama parecem ser multifatoriais e ainda não completamente compreendidos. O risco para o aparecimento do linfedema está associado à dissecação e radioterapia axilar, obesidade, extensão da técnica cirúrgica, infecção (Vignes et al., 2007; Warren et al., 2007), idade,

número de linfonodos dissecados, número de linfonodos positivos, nível de retirada dos linfonodos (Kiel e Rademacker, 1996).

A dissecação axilar leva à redução da capacidade de transporte de linfa de um sistema vascular linfático intacto de tributárias, isto é, haverá uma redução do transporte de linfa no braço e no quadrante superior do tronco (Foldi et al., 1989).

O sistema linfático possui várias funções importantes, dentre elas o controle da homeostase macromolecular, absorção de lipídeos, metástases, função imunológica e controle dos fluidos teciduais (Gashev e Zawieja, 2001). Tem como principal característica a capacidade de remover líquidos e proteínas dos espaços intersticiais. A remoção desses elementos, por sua vez, só é possível através da membrana capilar linfática, que é mais permeável que a membrana capilar sanguínea. Dessa forma, quando ocorre a falência do sistema linfático, associada à inadequada ação dos macrófagos e conseqüente estagnação de proteínas plasmáticas, pode-se observar o surgimento do linfedema (Guyton, 1998).

Após a dissecação axilar, o sistema linfático buscará mecanismos de compensação na tentativa de suprir a ausência dos linfonodos retirados, adequando, assim, a capacidade de transporte da linfa. Esses mecanismos de compensação podem ser realizados das seguintes formas (Foldi et al., 1989):

- Os vasos linfáticos íntegros remanescentes da cirurgia e da radioterapia iniciam suas funções valvulares.
- Surge atividade de fluxos linfáticos colaterais com anastomoses axilo-axilares e axilo-inguinais.

- Através dos canais de tecido conjuntivo e do plexo superficial linfático da derme não-valvulado, tecidos ricos em proteínas migram para fora da área de estase linfática, em direção aos limites do quadrante superior do tronco, promovendo vasos linfáticos saudáveis.
- Anastomoses linfo-linfáticas se desenvolvem na área de ressecção axilar.
- Anastomoses linfo-venosas periféricas podem estabilizar a capacidade de transporte de linfa através de novas conexões entre veias e linfáticos.
- Macrófagos provenientes do maior número possível de capilares sanguíneos da região da estase linfática iniciam a lise de proteínas, com o objetivo de estagnar a concentração de proteínas plasmáticas.

Em estudo com o cadáver de uma mulher com 81 anos e história de mastectomia com dissecação axilar direita há 11 anos, observou-se completa ausência de caminhos linfáticos superficiais no braço direito e próximo ao cotovelo, encontrando fibrose e bloqueio dos canais linfáticos. Foram identificadas várias formas de compensação linfática: refluxo dérmico; anastomoses linfo-linfáticas superficiais; anastomoses linfo-linfáticas superficiais e profundas; atrofia do vaso linfático significando bloqueio; e anastomoses linfo-venosas (Suami et al., 2007).

O linfedema é um problema quantitativo entre o fluxo linfático produzido e a capacidade de transporte. Se os mecanismos de compensação forem insuficientes, o equilíbrio entre a produção e o transporte estará arruinado; se a produção normal de proteínas linfáticas for maior que a capacidade de transporte, o linfedema aparecerá imediatamente (Foldi et al., 1989).

Quando um linfonodo é ressecado ocorre um processo de linfangiogênese e, em muitos casos, a capacidade de transporte dos novos vasos formados parece suficiente para prevenir a manifestação clínica do edema. A questão é conhecer se os parâmetros normais acompanham ou não esse processo. Essa resposta pode ser importante, sendo presumível que qualquer alteração sutil de transporte linfático possa alterar a drenagem linfática do tecido e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento do linfedema (Kim et al., 2003).

Em um estudo experimental com animais, foi possível observar que após a retirada do linfonodo, houve - em um período de quatro semanas - o aparecimento de um plexo de pequenos vasos como uma ponte lacunada de ligação entre o ducto pré-nodal e os vasos pré-nodais, sem evidência clínica de edema no membro do animal, sugerindo que a drenagem linfática superficial tenha sido restaurada. Entretanto, essas pontes apresentaram estruturas muito irregulares, o que gerava um aumento da resistência do fluxo linfático, provocando uma relação não-linear entre o fluxo e a pressão de perfusão. Pode-se notar, também, que essas estruturas se enredaram no tecido fibroso, distorcendo assim o caminho do vaso linfático, contribuindo para o aumento da resistência do fluxo. Dessa forma, apesar do linfonodo removido promover a geração de novos vasos linfáticos, houve um prejuízo para o fluxo de transporte da linfa (Kim et al., 2003).

A regeneração dos vasos linfáticos interrompidos através das anastomoses linfo-linfáticas é sensível à alterada formação cicatricial, seroma pós-operatório, radioterapia e exercícios precoces não adequados para a reabilitação do ombro (Foldi et al., 1989), sendo fatores de prejuízo a esse processo de neoformação.

Tecidos menos prejudicados em cirurgias menos agressivas permitem novas conexões linfo-linfáticas (Clodius, 2001).

A restauração do fluxo linfático é beneficiada pela boa cicatrização tecidual, pela imobilização do ombro ipsilateral à cirurgia, pela drenagem linfática manual (DLM) e pela contração muscular (Foldi et al., 1989; Clodius, 2001; Gashev, 2001).

1.1. Linfocintilografia

A linfocintilografia é atualmente defendida como o principal teste diagnóstico para o sistema linfático periférico, permitindo a visualização de vasos linfáticos e linfonodos, bem como a quantificação do transporte linfático. São considerados fluxos anormais do sistema linfático a falta da trilha de migração e a lentidão no transporte do radiofármaco, o fluxo contrário do fluido para a derme, a presença de largos vasos linfáticos, a não-visualização dos vasos linfáticos do lado envolvido, a ausência ou pobre visualização dos linfonodos remanescentes e/ou detectáveis (Howart, 1997; Hwang, 1999).

A linfocintilografia apresenta aplicação clínica para indicar e quantificar a drenagem linfática sob os pontos de vista morfológico e funcional, determinar o número de linfonodos sentinelas e identificar pacientes de risco para desenvolvimento de linfedema após a dissecação linfonodal (Szuba et al., 2003). É um método confiável para mensurar o fluxo linfático em condições incertas de aumento ou redução dessa atividade (Bourgeois et al., 1998; Svensson et al., 1999). A interpretação visual da imagem da linfocintilografia associada ao tempo de

aparecimento do radiofármaco na região dos linfonodos promove informações confiáveis sobre a normalidade ou não do sistema linfático, com especificidade de 100% e sensibilidade de 92% a 97% (Gloviczki et al., 1989; Howarth et al., 1997). Para análise das imagens são estudadas as características de distribuição das partículas vistas durante a linfocintilografia, sendo sinais de presença de linfedema o acúmulo do radiofármaco no tecido, presença de refluxo dérmico, linfangectasia, interrupção de vasos linfáticos e demora no transporte (Yuan et al., 2006; Scarsbrook et al., 2007).

O protocolo de linfocintilografia não é padronizado e difere de acordo com o serviço de diagnóstico. Diferenças incluem a escolha do radiofármaco, o tipo e o local da injeção, o uso de avaliações estáticas ou dinâmicas, e o número e tempo entre estas avaliações (Yuan et al., 2006).

O primeiro radiofármaco aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA), e não mais utilizado, foi um colóide de baixo tamanho (3 a 30nm) marcado com pertecnetato- ^{99m}Tc . Depois surgiu o enxofre coloidal- ^{99m}Tc (10 a 1000nm), que pode ser filtrado para remover grandes partículas, criando um tamanho de partícula uniforme (10-50nm) (Yuan et al., 2006).

Outro microcolóide freqüentemente utilizado é a albumina, uma partícula homogênea no tamanho (95% é inferior a 80nm) e de fácil marcação. É rapidamente visualizada após a injeção, indolor para o paciente, e adequada para estudos quantitativos. São descritas também a utilização de partículas como a albumina sérica humana, o dextran e a imunoglobulina humana marcados com ^{99m}Tc . Estes

podem ser visualizados através da linfocintilografia por dois mecanismos, a reabsorção e o transporte da partícula para dentro do capilar linfático (Yuan et al., 2006). No Brasil o dextran (6-7nm) é o mais utilizado, sendo adequado para o diagnóstico de linfedema. Todos os radiofármacos são marcados pelo Tc-99m.

O dextran é um radiofármaco solúvel na linfa e tem suas moléculas grandes o suficiente para não penetrar pela membrana do capilar sanguíneo após sua injeção no interstício. A filtração glomerular e a excreção urinária ocorrem quando o dextran pesar menos do que 40kDa após a sua injeção no interstício (Williams et al., 2000).

A técnica de injeção do radiofármaco para a realização da linfocintilografia é outro ponto discutido. Para estudo do extravasamento linfático a injeção subcutânea é melhor que a intradérmica. Para estudos da superfície linfática nas extremidades podem ser utilizadas as vias subcutâneas ou intradérmicas (Yuan et al., 2006).

A interpretação da imagem da linfocintilografia é melhor realizada com base no reconhecimento da distribuição anormal do radiofármaco e no conhecimento do tempo relativo que este demora para alcançar os linfonodos regionais (Howarth, 1997). Bourgeois et al. (1998) preconizam, dentre os parâmetros da linfocintilografia, a utilização do tempo que o radiofármaco demora a alcançar os linfonodos axilares e Szuba et al. (2003) a quantidade de acúmulo do radiofármaco nos linfonodos axilares.

Cambria et al. (1993) propuseram a avaliação do transporte linfático através da linfocintilografia dinâmica pela análise do tempo de aparecimento do radiofármaco no linfonodo. Essa escala considerava também o transporte do

movimento linfático, a distribuição dos caminhos linfáticos, a visualização dos linfonodos e dos vasos linfáticos.

O'Mahony et al. (2004) propuseram a classificação de acordo com a qualidade da imagem, respeitando a definição dos vasos linfáticos em muito pobre, pobre, adequado, bom e excelente. Szuba et al. (2002) desenvolveram uma escala empírica de linfocintilografia estática para visualização dos linfonodos axilares, considerando o padrão normal como linfonodos visíveis e simétricos e a pior anormalidade como linfonodos não visíveis.

Gloviczki et al. (1989) classificaram o tempo de aparecimento do radiofármaco nos linfonodos combinado com o grau de visualização em claramente visível, pouco visível e não visível.

O estudo linfocintilográfico é considerado normal se discretos canais linfáticos drenarem a extremidade do membro e se os linfonodos regionais forem visualizados em até uma hora. Tempo semelhante é considerado estudo linfocintilográfico normal para a chegada do radiofármaco no fígado (Ter et al., 1993). O'Mahony et al. (2004) e Scarbrook et al. (2007) consideraram 30 minutos o tempo normal de chegada do radiofármaco nos linfonodos regionais. A imagem do fígado pode ser visualizada quando o radiofármaco cair na corrente sanguínea. Dessa maneira, espera-se a presença do radiofármaco em imagens tardias, uma vez que a presença precoce sugere injeção intravascular (Scarbrook et al., 2007).

Lane et al. (2007) realizaram estudos linfocintilográficos de dez em dez minutos até completar uma hora. Weissleder e Weissleder (1988) consideraram

normal que em dez minutos o radiofármaco apareça nos linfonodos. Gloviczki et al. (1989) também estabeleceram dez minutos como tempo normal para o transporte do radiofármaco, considerando uma hora como transporte atrasado e duas horas como transporte seriamente comprometido.

Para referência de normalidade do padrão de drenagem linfática, sugere-se o controle com o membro superior contralateral ou controle na população em geral (Bourgeois et al., 1998). O grupo avaliado com linfocintilografia no pós-operatório sem o desenvolvimento de linfedema apresenta o estado de funcionalidade similar ao do grupo-controle (Lane et al., 2007).

A linfocintilografia antes e após a dissecação axilar tem um potencial de oferecer informações clínicas para predizer o desenvolvimento de alterações linfáticas que vão culminar no linfedema (Bourgeois et al., 1998; Petrek et al., 2000; Szuba et al., 2002; O'Mahony et al., 2004).

Investigar o membro superior ipsilateral quanto à dissecação axilar no pós-operatório sem desenvolvimento de linfedema é uma proposta de Bourgeois et al. (1998). Pouco se conhece sobre o estudo linfocintilográfico pré-operatório. Acredita-se que alterações anatômicas e funcionais já presentes previamente na cirurgia teriam importância no desenvolvimento do linfedema pós-dissecação axilar. É relatado em um único estudo 7,5% de anormalidade do sistema linfático no pré-operatório, sendo que 85% destas desenvolveram linfedema em um período aproximado de 34 meses (Bourgeois et al., 1998).

Baulieu et al. (1985) avaliaram 32 pacientes com edema no pós-operatório de fratura de tíbia através da linfocintilografia, entre dois e dez dias após a cirurgia, sendo que o membro saudável também foi avaliado. Esses pacientes foram divididos em dois grupos, e apenas o grupo com comprometimento linfático desenvolveu linfedema em um período de três meses. Dessa forma, os autores puderam inferir que a pré-existência de alterações funcionais do sistema linfático pode justificar o aparecimento precoce do linfedema.

Todos esses resultados são relativos a pacientes que tiveram os três níveis de Berg dissecados e podem ser questionados uma vez que atualmente a maioria dos cirurgiões diseca os níveis I e II. Entretanto, os linfonodos especificamente relacionados à drenagem do membro superior estão localizados na parte lateral da dissecação axilar, abaixo da veia axilar e acima do segundo nervo intercostal braquial, estando presentes, portanto, no nível I de Berg (Nos et al., 2007).

Outro achado importante demonstra que a axila é completamente dissecada em apenas 1/3 das pacientes que foram submetidas à dissecação dos três níveis de Berg e essa situação depende da experiência do cirurgião. Dessa maneira a drenagem linfática de membro superior seria interrompida em 29,3% dos pacientes, considerando-se a ausência de visualização do radiofármaco nos linfonodos axilares através da linfocintilografia (Bourgeois et al., 1998).

Em uma análise multivariada, esse autor observou que três variáveis influenciam, independentemente, o fato dos linfonodos axilares não serem visualizados: a demora da investigação após a cirurgia; a idade da paciente

(acima de 60 anos) e o número de linfonodos comprometidos (acima de três) (Bourgeois et al., 1998).

A avaliação da função do sistema linfático do membro superior ipsilateral à mama acometida, antes e 60 dias após a cirurgia, permitirá o conhecimento do estado funcional prévio do sistema linfático e a sua repercussão após a dissecação axilar, possibilitando assim a descrição de potenciais fatores preditivos para o desenvolvimento do linfedema.

A avaliação prévia dos membros superiores ipsilateral e contralateral permite a detecção de anormalidades clínicas e comparação interna da distribuição linfática, possibilitando uma análise mais fidedigna das alterações do membro superior ipsilateral no pós-operatório (Scarsbrook, 2007). A evidência precoce dessas alterações permitirá o desenvolvimento de ações preventivas, o acompanhamento mais rigoroso dessas pacientes e, possivelmente realizar diagnóstico e tratamento precoces.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar as compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama com dissecação axilar.

2.2. Objetivos Específicos

- Descrever o padrão da drenagem linfática no pré-operatório dos membros superiores ipsilateral e contralateral à cirurgia.
- Descrever o padrão da drenagem linfática após 60 dias de cirurgia do membro superior ipsilateral à cirurgia.
- Comparar o padrão da drenagem linfática no pré-operatório e após 60 dias de cirurgia do membro superior ipsilateral à cirurgia.

3. Publicações

Artigo 1 - **Evaluation of upper limb lymphatic function before breast cancer surgery by lymphoscintigraphy**

Submetido à publicação no European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Artigo 2 - **Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection**

Submetido à publicação no Clinical Nuclear Medicine

3.1. Artigo 1

Evaluation of upper limb lymphatic function before breast cancer surgery by lymphoscintigraphy

Laura Ferreira de Rezende, PT, Ms¹

Felipe Villela Pedras, MD²

Celso Dario Ramos, MD, PhD²

Maria Salete Costa Gurgel, MD, PhD¹

1- Department of Obstetrics and Gynecology in the *Universidade Estadual de Campinas*, UNICAMP Medical School

2- Nuclear Medicine Division of the Department of Radiology in the *Universidade Estadual de Campinas*, UNICAMP Medical School.

Address for correspondence:

Profa. Dra. Maria Salete Costa Gurgel

Caixa Postal: 6081

CEP: 13083-970 - Campinas, SP, Brazil.

Telephone: +55 (19) 3521-9305 / +55 (19) 3521-9470

E-mail: salete@caism.unicamp.br

Summary

Objective: To describe upper limb lymphoscintigraphic pattern in the preoperative period of women with breast cancer. **Subjects and methods:** Thirty-seven patients undergoing lymphoscintigraphy within 30 days of surgery were studied from September 2006 to June 2007, in Campinas, Brazil. Lymphoscintigraphic studies of 37 upper limbs ipsilateral to surgery and 32 contralateral upper limbs were performed. The examination protocol consisted in obtaining static images of the upper limb in semi-flexion after 10 minutes, and 1 and 2 hours after subcutaneous injection of 1 mCi (37 MBq) of Tc-99m-dextran in the dorsum of the hand. The velocity of axillary lymph node visualization (I – visible at 10 minutes, II – 1 hour, III – 2 hours and IV – invisible) and degree (intensity) of nodal uptake (a – marked, b – moderate, c – mild and d - absent) were analyzed. **Results:** Optimal lymphatic functional pattern (Ia) was shown in four (11%) patients in the ipsilateral upper limb and six (19%) in the contralateral upper limb. A worsening of condition was seen in three (8%) patients (IVd) in the ipsilateral upper limb and two (6%) patients in the contralateral upper limb. The remaining patients showed intermediate states of velocity and uptake intensity. **Conclusion::** This study found relevant changes in preoperative lymphoscintigraphy, demonstrating preexisting functional differences in the lymphatic system.

Keywords: lymphatic system, lymphatic drainage, axillary dissection, lymphoscintigraphy, breast cancer

Introduction

The lymphatic system is a component of the human body that is intimately related to the venous system. Scientific knowledge of this system is limited[1]. Among the various important functions of the lymphatic system are control of macromolecular homeostasis, absorption of lipids, immunologic function and control of tissue fluids[2]. It plays a major role in removing fluids and proteins from the interstitial spaces. The removal of these elements is only possible through the lymphatic capillary membrane that has a much higher degree of permeability than the blood capillary membrane. Thus, when failure of the lymphatic system occurs, the presence of lymphedema may be observed[3].

The etiology and risk factors for the development of postoperative lymphedema in patients with breast cancer seem to be multifactorial and are not yet fully understood. The risk for lymphedema is associated with axillary dissection, axillary radiotherapy, obesity, widening the surgical technique, infection[4], age, number of dissected lymph nodes, number of affected lymph nodes and level of lymph node removal[5]. However, these associations were not maintained in other studies[6-8] .

Little is known about the anatomical and functional characteristics of the lymphatic system in the preoperative period. It is considered, therefore, that all patients have a normal pattern of lymphatic functional status of the upper limb. However, a similar prevalence of lymphedema in postoperative patients with unilateral and bilateral axillary dissection for breast cancer does not support this hypothesis[9].

Lymphoscintigraphy is currently defended as the main diagnostic test for the peripheral lymphatic system, permitting visualization of the lymphatic vessels and lymph nodes, as well as quantification of lymphatic transport. It is used in clinical practice to indicate and quantify lymphatic functional status from a morphologic and functional perspective, determine the number of sentinel lymph nodes and identify patients at risk for the development of lymphedema after lymph node dissection[10].

At present, there is some difficulty in establishing an optimal classification for the patterns of lymphatic functional status of the upper limb, since scales are created empirically[11]. Some authors have proposed the evaluation of lymphatic transport using dynamic lymphoscintigraphy to analyze the arrival time of the radiopharmaceutical in the lymph node[12], according to image quality[13] and static lymphoscintigraphy for visualizing axillary lymph nodes[11,14] . Most studies have established ten minutes as the normal time for radiopharmaceutical transport, considering one hour delayed transport and two hours severely impaired transport[15-17] .

It is believed that previous assessment of the upper limb ipsilateral to surgery will permit the detection of anatomical and functional abnormalities of lymphatic distribution, making analysis of alterations in the ipsilateral upper limb more trustworthy in the postoperative period[18]. Early evidence of these changes allow the development of preventive measures, a tighter follow-up of these patients and possibly an early diagnosis and treatment. Therefore, the aim of this study was to describe lymphoscintigraphic pattern of the upper limb in women with breast cancer in the preoperative period of mastectomy with axillary dissection.

Subjects and Methods

A descriptive study was conducted to evaluate 37 women prior to unilateral mastectomy with lymph node dissection (three Berg levels) for invasive breast carcinoma from September 2006 to June 2007, in CAISM - UNICAMP, Brazil. Thirty-seven lymphoscintigraphy studies of the upper limb ipsilateral to surgery and 32 studies of the contralateral limb were performed. Excluded were patients with a previous history of breast or axillary surgery, upper limb infection and presence of lymphedema – diagnosed by a difference greater than 2 cm in circumference measurements between both upper limbs. Other exclusion criteria were: bilateral breast surgery, indication of sentinel lymph node biopsy before axillary dissection and preoperative radiotherapy.

The present study was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki[19]. The project was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Estadual de Campinas/ UNICAMP* Medical School. All women signed a written informed consent term and two women refused to participate in the study.

Lymphoscintigraphy technique

The technical protocol for lymphoscintigraphy is not standardized and differs according to each diagnostic center. Differences include the choice of the radiopharmaceutical, type and site of injection, use of static or dynamic evaluations, and time intervals for image acquisition[20].

Data pertinent to the lymphatic system were assessed by lymphoscintigraphy in

the Nuclear Medicine Division of the UNICAMP *Hospital das Clínicas*, performed preoperatively within 30 days of surgery. The examination protocol consisted in performing static imaging of the upper limbs in semi-flexion, obtained in a ELSCINT SP4 or ELSCINT SP6 scintillation camera, with the patient in supine position, after 10 minutes, and 1 and 2 hours after subcutaneous injection of 1 mCi (37 MBq) of Tc-99m-dextran in the dorsum of the hand (Yuan et al., 2006). The upper limb was maintained at rest in the interval between imaging. The injection was performed by professional nurse technicians previously trained.

Lymphoscintigraphy interpretation

A better interpretation of lymphoscintigraphy study is based on recognition of abnormal radiopharmaceutical distribution and knowledge of the relative arrival time of the radiopharmaceutical in regional lymph nodes[21]. Therefore, analyses of the intensity of axillary lymph node uptake and the velocity of nodal uptake were made before surgery.

In this study, the arrival time of the radiopharmaceutical in the axillary lymph nodes[22] was named velocity and the amount (intensity) of radiopharmaceutical accumulated in the axillary lymph nodes[10] was named degree. Gloviczki et al.[16] also used these parameters combined to establish a classification criterion, since there is no standard scale in the literature for the quantitative evaluation of lymphoscintigraphy. According to this proposal, Ia was considered an optimal normal pattern and IVd was considered totally compromised lymphatic functional status. The remaining patterns reflect intermediate patterns of involvement. Thus, images were evaluated according to Chart 1.

Velocity		Degree	
I	Lymph nodes visible at 10 minutes	a	Marked uptake of the radiopharmaceutical by lymph nodes
II	Lymph nodes visible after 1 hour	b	Moderate uptake of the radiopharmaceutical by lymph nodes
III	Lymph nodes visible after 2 hours	c	Mild uptake of the radiopharmaceutical by lymph nodes
IV	Lymph nodes not visible (with no uptake perceptible to the human eye)	d	No uptake of the radiopharmaceutical by lymph nodes

Chart 1 – Classification of velocity and degree of lymph node uptake by lymphoscintigraphy.

Lymphoscintigraphy studies were analyzed by two nuclear medicine physicians at different time periods. In case of disagreement, the exam was analyzed by a third nuclear medicine physician. Agreement between evaluators using the Kappa coefficient was excellent for degree and velocity [23].

Results

Thirty-seven patients with invasive breast carcinoma undergoing radical mastectomy were evaluated. Thirty-seven lymphoscintigraphy studies of the ipsilateral upper limb and 32 lymphoscintigraphy studies of the contralateral upper limb were performed. Regarding tumor clinical staging, three patients were staged E I, fourteen were E II, sixteen were E III, three were E IV and in one patient staging was not obtained. Twenty-six patients (70%) had clinical axillary involvement. The remaining clinical characteristics are shown in Table 1.

Among the results in the upper limb ipsilateral to surgery, eighteen women (49%) were shown to have velocity I, fourteen (38%) had velocity II, two (5%) had velocity III and another three (8%) had velocity IV. Regarding degree, eight women (22%) had degree a, thirteen (35%) had degree b, another thirteen (35%) had degree c and three (8%) had degree d.

Among the results in the upper limb contralateral to surgery, fourteen women (44%) had velocity I and another fourteen (44%) had velocity II. Two women (6%) had velocity III and another two (6%) had velocity IV. Regarding degree, eight women (25%) had degree a, thirteen (41%) degree b, nine (28%) had degree c and two (6%) had degree IV.

Considering the parameters velocity and degree as a single classification, it was observed that only four (11%) patients had classification Ia, regarded as normal pattern in the upper limb ipsilateral to surgery against six (19%) patients in the contralateral upper limb. Three (8%) and two (6%) were allocated to class IVd, regarded as total involvement, respectively. The remaining patients were classified as follows: eight (22%) vs four (12.5%) as Ib, six (16%) vs four (12.5%) as Ic, four (11%) vs two (6%) as IIa, three (8%) vs seven (22%) as IIb, seven (19%) vs five (16%) as IIc, one (3%) vs none as IIIa and one (3%) vs two (6%) as IIIb, respectively.

In figure 1, examples of lymphoscintigraphy studies may be observed in the preoperative period, according to the classification proposed.

In figure 2, examples of lymphoscintigraphy studies may be observed in the ipsilateral preoperative period, in comparison to the contralateral preoperative period.

Discussion

The aim of this study was to describe the pattern of lymphatic functional status of the upper limb by lymphoscintigraphy study in women with breast cancer in the preoperative period, in order to analyze the intrinsic conditions of the patient as possible factors in the development of lymphedema.

The initial difficulty in this study was to establish a reproducible classification for the pattern of lymphatic functional status of the upper limb because scales are created empirically[11]. Analysis was grouped into degree and velocity to make a static evaluation of the degree of radiopharmaceutical uptake in the axillary lymph node and transport velocity of the radiopharmaceutical by the lymphatic vessels in the three time periods assessed, as well as to allow its reproducibility.

Cambria et al.[12] proposed to evaluate lymphatic transport by dynamic lymphoscintigraphy, analyzing the time the radiopharmaceutical appeared in the lymph node. This scale also considered lymphatic movement, distribution of lymphatic pathways and visualization of lymph node and lymphatic vessel transport. In contrast, O'Mahony et al.[13] proposed a classification according to image quality, defining lymphatic vessels as very poor, poor, adequate, good and excellent. Szuba et al.[11] developed an empirical static lymphoscintigraphy scale for visualization of axillary lymph nodes, considering a normal pattern as visible and symmetrical lymph nodes and worse abnormality as non-visible lymph nodes.

Lymphoscintigraphy study is considered normal if discreet lymphatic channels drain the extremity of the limb and if regional lymph nodes are visualized

within one hour[14]. Lane et al.[17] performed lymphoscintigraphic studies every ten minutes until completing one hour. Weissleder and Weissleder[15] considered the appearance of radiopharmaceutical in the lymph nodes within ten minutes to be normal. Gloviczki et al.[16] also established ten minutes as the normal time for radiopharmaceutical transport, considering one hour delayed transport and two hours as severely impaired transport.

The intrinsic characteristic of lymphatic drainage pattern is considered inadequate when patients undergo breast cancer surgery and only postoperative factors are studied as risk factors or not. The present study demonstrated that the pattern considered optimal (Ia) was observed in only 4 (11%) patients in the ipsilateral limb and in six (19%) patients in the contralateral limb.

Classification IVd was observed in three patients (8%) in the ipsilateral limb and two (6%) in the contralateral limb, which was considered the worse functional pattern because the radiopharmaceutical was not visible at any time assessed, demonstrating significant damage to lymphatic functional status. Of these, one patient was classified as IVd in both upper limbs. Furthermore, three had BMI greater than 25 Kg/m,² with evidence of advanced-stage disease; three patients were older than 60 years and the only younger patient had distant metastasis. Such clinical conditions observed are in agreement with Bourgeois et al.[22] who observed that age 60 years or older and more than three lymph nodes involved are variables that independently affect non-visualization of axillary lymph nodes. Two of these patients underwent sessions of neoadjuvant chemotherapy.

In this study, no patient performed radiotherapy, a well-known risk factor for lymphedema[8,24]. Relevant clinical alteration was observed on preoperative

lymphoscintigraphy of the arm ipsilateral to surgery and it could be inferred that change was caused by anatomical and functional components of the patient or was due to locoregionally advanced disease.

To evaluate the influence of axillary disease on alterations found, lymphoscintigraphy studies of the contralateral limb were carried out and also showed relevant functional changes. Therefore, it may be assumed that variability in lymphatic functional status is also present in the upper limb that is considered normal.

Little is known about preoperative lymphoscintigraphy study. It is believed that anatomical and functional alterations already present prior to surgery would be important in the development of lymphedema following axillary dissection. In a single study, a 7.5% abnormality rate of the lymphatic system was reported in the preoperative period, and 85% of these patients developed lymphedema within a period of about 34 months[22].

Baulieu et al.[25] evaluated 32 patients with postoperative edema following tibial fracture surgery by lymphoscintigraphy performed from two to ten days after surgery, compared to the healthy limb. Only patients with lymphatic involvement developed lymphedema within three months. Thus, the authors inferred that preexisting functional changes in the lymphatic system may justify the early appearance of lymphedema.

The aim of the present study was to evaluate preoperative conditions of upper limb lymphatic function and the results found. The pattern was not considered optimal (Ia) in the ipsilateral limbs of 33 out of 37 patients, and in the

contralateral limbs of 26 out of 32 patients, suggesting that anatomical and functional characteristics in these patients should be evaluated.

Considering the lymphoscintigraphy studies performed, classification I or II for velocity was given to 86% of patients in the ipsilateral limb and 87% in the contralateral limb. Regarding degree, 92% received degrees a, b or c in the ipsilateral limb and 97% in the contralateral limb. These classifications could be considered normal in clinical practice, since they represent small changes in the lymphatic system. In contrast, women that received classification III or IV for velocity, and d for degree, could be referred to preventive programs in the immediate postoperative period or even in the preoperative period.

Another important issue is to relate these lymphoscintigraphic findings to the common complaints of upper limb alterations, which may indicate the early development of lymphedema. These complaints may subjectively reveal changes in the lymphatic system, indicating the need to investigate for early diagnosis of lymphedema and follow-up care. Symptoms such as feelings of heaviness or shoulder tightness, increase in volume and change in sensitivity are reported by patients with lymphedema and rarely by healthy women. These are early indicators for the development of lymphedema[25] and may appear before a clinical diagnosis is made by cirtometry or volumetry.

Only a long-term follow-up of these patients can reveal if changes found in the preoperative period actually mean an increased risk for the development of lymphedema. Thus, patients who show alterations in preoperative lymphoscintigraphy could be referred earlier to programs for lymphedema prevention and receive

special care, undergoing weekly sessions of lymphatic drainage, instructions for self-massage at home and emphasis on preventive measures.

These results suggest the need for studies that perform lymphoscintigraphy in the more immediate postoperative period in order to observe how preoperative findings behave in the presence of axillary dissection and attempts at lymphangiogenesis.

References

- [1] Szuba A, Pyszel A, Jedrzejuk D, Janczack D, Andrzejak R. Presence of functional axillary lymph nodes and lymph drainage within arms in women with or without breast cancer-related lymphedema. *Lymphology* 2007; 40(2): 81-6.
- [2] Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology* 2001; 34:124-34.
- [3] Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Medica*. 8ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1998.
- [4] Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 464-72.
- [5] Kiel KD, Rademacker AW. Early stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 1996; 198: 279-83.
- [6] Ozaslan C, Kuru B. Lymphoedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg* 2004; 18: 69-72.
- [7] Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Wieand S, et al. Breast cancer-related lymphedema – what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? *Breast J* 2006; 12(6): 536-43.

- [8] Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognostic of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; Sep 26 [Epub ahead of print].
- [9] Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(5): 553-61.
- [10] Szuba A, Shin WS, Strauss W, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med* 2003; 44:43-57.
- [11] Szuba A, Strauss W, Sirsikar SP, Rockson SG. Quantitative radionuclide lymphoscintigraphy predicts outcome of manual lymphatic therapy in breast cancer-related lymphedema of the upper extremity. *Nucl Med Commun* 2002; 23(12):1171-5.
- [12] Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. 1993; 18(5):773-82.
- [13] O'Mahony S, Rose SL, Chivers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 555-63.
- [14] Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. *Clin Nucl Med* 1993; 18(8):646-54.
- [15] Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: Evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* 1988; 167: 729-35.
- [16] Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallet JW, et al.. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphy examinations. *J Vasc Surg*, 9(5): 683-9, 1989.

- [17] Lane KN, Dolan LB, Worsley D, McKenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol* 2007; 103(3):917-25.
- [18] Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Br J Radiol* 2007; 80: 219-26.
- [19] World medical association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (on line) Edimburgo. Scotland. (Out 7th/2000) – <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinki>.
- [20] Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Lu H, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Ann Nucl Méd* 2006; 20(5): 341-4.
- [21] Howarth D. Increased Lymphoscintigraphy flow pattern in the lower extremity under evaluation for lymphedema. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(5): 423-29.
- [22] Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer* 1998; 83(12 suppl American): 2805-13.
- [23] Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. 1ed. London: 1991. p. 611.
- [24] Purushotham AD, Britton TMB, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF, Duffy SW. Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. *Ann Surg* 2007; 246: 42-5.
- [25] Baulieu F, Itti R, Taieb W, Richard G, Martinat H, Barsotti J. Lymphoscintigraphy. A predictive test of post-traumatic lymphedema of the lower limbs. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1985; 71(5):327-32.
- [26] Armer JM, Randina ME, Porock D, Cullbertson S.D. Predicting breast cancer-related lymphedema using self-reported symptoms. *Nurs Res* 2003; 52(6): 370-9.

Table 1 – Description of several clinical characteristics

	Mean	Standard deviation	Min	maximum	Median
Age (anos)	60.1	13.0	34,6	83.7	62.7
Weight (Kg)	71.1	15.3	44.0	110.0	70.0
Height(m)	1.6	0.1	1.4	1.8	1.6
BMI (Kg/m²)	28.0	5.2	18.6	41.0	27.5
Nº of Chemo sessions before surgery	1.5	2.1	0.0	6.0	0.0

Kg – kilogram

m – meter

BMI – body mass index

Chemo – chemotherapy

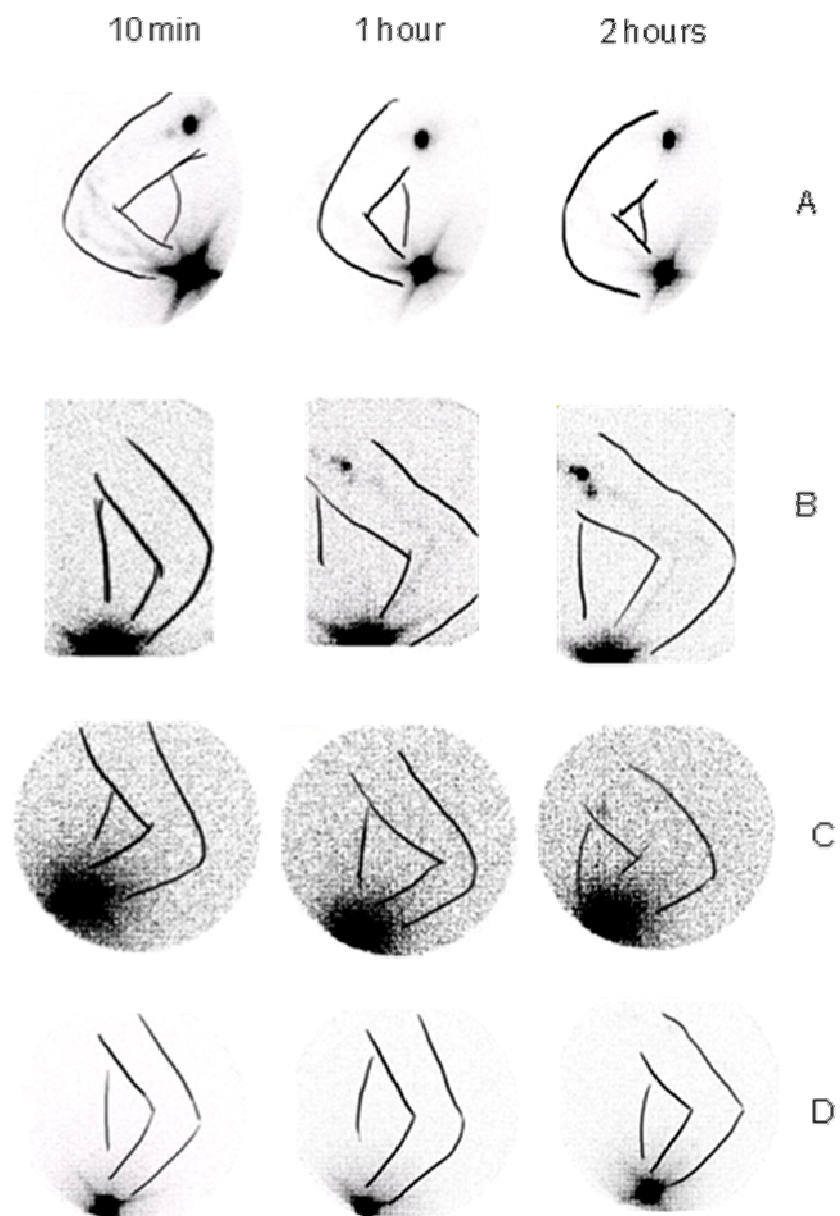


Figure 1 – Preoperative ipsilateral lymphoscintigraphic study at 10 minutes, 1 hour and 2 hours. A: Ia. B: IIb. C: IIIc. D: IVd.

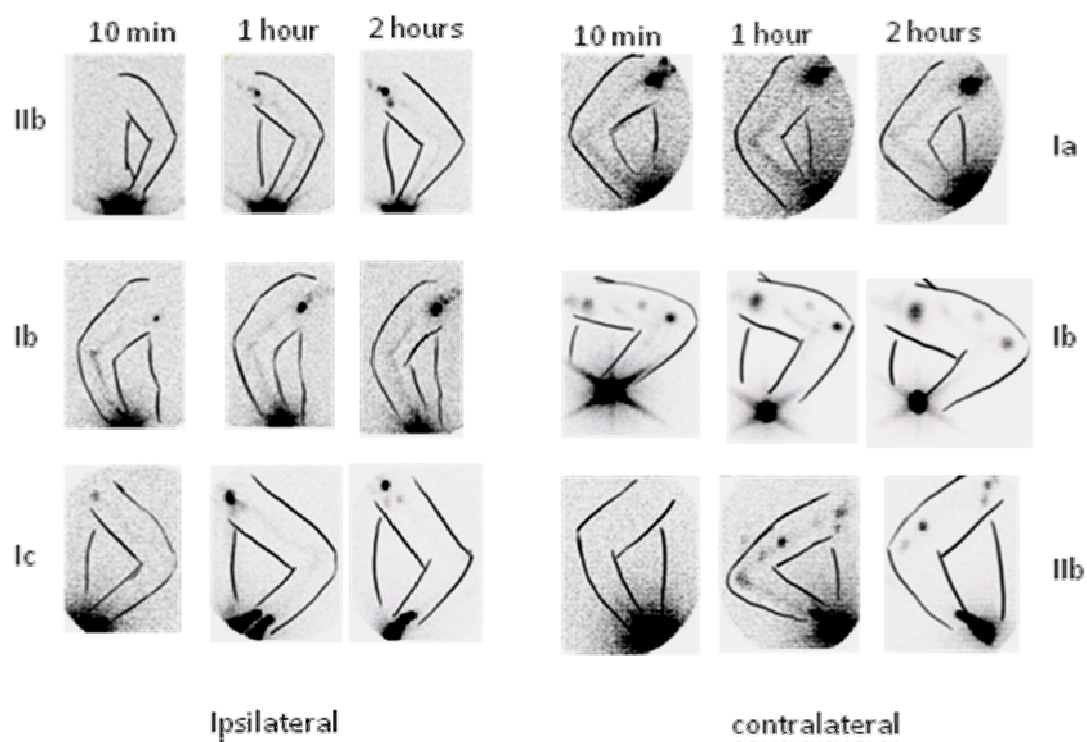


Figure 2 – Ipsilateral and contralateral lymphoscintigraphy study in the preoperative period at 10 minutes, 1 hour and 2 hours. A: IIb. B: Ia. C: Ib. D: Ib. E: Ic. F: IIb.

3.2. Artigo 2

Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection

Laura Ferreira de Rezende, PT, Ms¹

Felipe Villela Pedras, MD²

Celso Dario Ramos, MD, PhD²

Maria Salete Costa Gurgel, MD, PhD¹

1- Department of Obstetrics and Gynecology in the *Universidade Estadual de Campinas*, UNICAMP Medical School

2- Nuclear Medicine Division of the Department of Radiology *in the Universidade Estadual de Campinas*, UNICAMP Medical School.

Address for correspondence:

Profa. Dra. Maria Salete Costa Gurgel

Caixa Postal: 6081

CEP: 13083-970 - Campinas, SP, Brazil.

Telephone: +55 (19) 3521-9305 / +55 (19) 3521-9470

E-mail: salete@caism.unicamp.br

Summary

Objective: to evaluate postoperative lymphatic compensation in the upper limb after mastectomy with axillary dissection. **Subjects and methods:** Twenty-three patients who underwent lymphoscintigraphy before surgery and 60 days after surgery. Protocol examination consisted in static imaging of each upper limb in semi-flexion and thoracic imaging. A comparative analysis was made of hepatic uptake of the radiopharmaceutical, velocity of axillary lymph node visualization (I – visible at 10 minutes, II – at 1 hour, III – at 2 hours and IV – not visible) and degree (intensity) of uptake (a –marked, b – moderate, c –mild and d - absent) before and 60 days after surgery. **Results:** In the preoperative period, three (13%) patients were considered to have an optimal pattern (Ia) and two (9%) showed total involvement (IVd). Compared to velocity in the postoperative period, 9 (39%) patients showed no difference, 5 (22%) improved and 9 (39%) became worse, and one was considerably worse. Regarding the degree, 10 (43%) patients showed no difference, 9 (39%) became worse and 4 (17%) improved. Regarding classification, 2 (9%) patients had an optimal lymphatic pattern (Ia) while three (13%) had total involvement (IVd). No patient presented decreased hepatic uptake after surgical treatment. **Conclusion:** This study found relevant changes in preoperative and postoperative lymphoscintigraphy, demonstrating the existence of functional differences in the lymphatic system of the upper limb. Alterations in lymphatic drainage pattern may already be perceived 60 days postoperatively, as well as signs of lymphovenous anastomoses.

Keywords: lymphatic system, lymphatic drainage, axillary dissection, lymphoscintigraphy, breast cancer

Introduction

Breast cancer has significantly high mortality rates among women. It is the second most frequent cancer worldwide and the most common malignancy among the female population. In Brazil, 49.400 new cases are expected to be diagnosed in the year 2008, with a crude estimated rate of 51 cases for each 100 thousand women.¹

According to the American Cancer Society there are currently between 1 and 2 million breast cancer survivors in the United States. Around 15% to 20% of these women experience some discomfort or impairment in the upper limbs. It is estimated that from 120.000 to 600.000 patients suffer from some type of postoperative complication.²

Upper limb lymphedema,, the most common postoperative complication of breast cancer, can be present in a period ranging from two to 92 months and an average of 14 months.^{3,4} The incidence of lymphedema is between 24% and 49% after mastectomy, between 4% and 28% after tumorectomy with axillary dissection⁵ and 34% after a combination of surgery and radiotherapy,⁶ producing considerable functional and psychological damage to the patient.

Lymphoscintigraphy is currently defended as the main diagnostic test for the peripheral lymphatic system, allowing visualization of the lymphatic vessels and lymph nodes, as well as quantification of lymphatic transport. In addition to being minimally invasive, lymphoscintigraphy is considered the gold standard in the diagnosis of lymphedema. It is a method that enables the physician to visualize and quantify lymphatic functional status, with the possibility of identifying patients at risk for the development of lymphedema after axillary dissection.⁷

Interpretation of lymphoscintigraphy imaging is better performed with recognition of abnormal radiopharmaceutical distribution and knowledge of the relative time the radiopharmaceutical takes to arrive at regional lymph nodes.⁸ Visual interpretation of the lymphoscintigraphic image associated with the arrival time of radiopharmaceutical at the lymph node region provides reliable information on any abnormality (or no abnormality) of the lymphatic system, with a specificity of 100% and sensitivity from 92 to 97%.^{8,9}

Little is known about preoperative lymphoscintigraphic study. It is believed that anatomical and functional changes already present before surgery would be important in the development of lymphedema following axillary dissection. In one single study, a 7.5% rate of lymphatic system abnormality has been reported in the preoperative period, and 85% of these patients developed lymphedema within a period of about 34 months.¹⁰

Baulieu et al. (1985) evaluated 32 patients with postoperative edema due to tibia fracture surgery by lymphoscintigraphy performed from two to ten days after surgery, compared to the healthy limb. Only patients with lymphatic involvement developed lymphedema within a period of three months. Thus, those authors could infer that preexisting functional changes in the lymphatic system may justify the early appearance of lymphedema.

Several studies have evaluated already established lymphedema by lymphoscintigraphy,^{12,13,14,15} but little is known about the immediate effects of axillary dissection on the lymphatic system. When a lymph node is resected, a process of lymphangiogenesis occurs. In many cases, transport capacity of newly formed vessels seems to be sufficient to prevent the clinical manifestation of edema.

The question is to know whether normal parameters accompany this process or not. This answer may be important assuming that any subtle change in lymph transport may alter tissue lymphatic drainage and thus increase the risk of developing lymphedema.¹⁶ It is believed that lymphoscintigraphy before and after axillary dissection has the potential for offering clinical information, predicting the development of lymphatic changes that may lead to lymphedema.^{10,17,18,19}

Concomitant preoperative evaluation of the contralateral arm allows the detection of clinical abnormalities and internal comparison of lymphatic distribution, making analysis of ipsilateral arm alterations more trustworthy in the postoperative period.¹² Early evidence of these changes permit the development of preventive measures, a tighter follow-up of these patients and perhaps an earlier diagnosis and treatment of lymphedema.

Thus, the aim of this study was to evaluate and describe lymphatic compensation in the postoperative period of invasive breast carcinoma. It is expected that evaluation of lymphatic system function of the upper limb ipsilateral to the affected breast before and 60 days after surgery will permit knowledge of functional status prior to surgery and repercussions of axillary dissection, allowing the description of potential predictive factors in the development of lymphedema.

Subjects and Methods

This exploratory clinical trial was conducted to evaluate 23 women undergoing unilateral mastectomy with lymph node dissection (three Berg levels) due to invasive breast carcinoma from September 2006 to June 2007, in CAISM - UNICAMP, Brazil. Excluded were patients who had a previous history of breast surgery, axillary surgery,

upper limb infection and also presence of lymphedema – diagnosed by a difference in circumferential measurement greater than 2 cm between the upper limbs. Exclusion criteria were also: immediate breast reconstructive surgery, bilateral breast surgery, sentinel lymph node biopsy before axillary dissection and radiotherapy before or within 60 days of surgery.

This study was designed and conducted, in accordance with the Declaration of Helsinki.²¹ The project was approved by the Research Ethics Committee of UNICAMP Medical School and all women signed a written informed consent term. Two women refused to participate in the study.

Lymphoscintigraphy technique

The technical protocol for lymphoscintigraphy is not standardized and varies according to each diagnostic center. Differences include choice of the radiopharmaceutical, type and site of injection, use of static or dynamic evaluations, and time intervals for imaging.¹⁵

Data pertinent to the lymphatic system were evaluated by lymphoscintigraphy performed up to 30 days before surgery and 60 days after surgery in the Nuclear Medicine Division of the UNICAMP *Hospital das Clínicas*. Lymphoscintigraphy of the contralateral upper limb was performed in the preoperative period. The examination protocol consisted in static imaging of each upper limb in semi-flexion and thoracic imaging, obtained by an ELSCINT SP4 or ELSCINT SP6 scintillation camera, with the patient in a supine position, after 10 minutes, and 1 and 2 hours after subcutaneous injection of 1 mCi (37 MBq) of Tc-99m dextran into the dorsal part of the hand.¹⁵ The upper limb was maintained at rest during

the interval between imaging. The injection was performed by previously trained nurse technicians.

Interpretation of lymphoscintigraphy

Comparative analyses were made of hepatic uptake of the radiopharmaceutical, velocity of axillary node visualization and intensity of nodal uptake before and after surgery. In this study, the time for the radiopharmaceutical to arrive at axillary lymph nodes¹⁰ was named velocity and the amount (intensity) of radiopharmaceutical accumulated in the axillary lymph nodes⁷ was named degree. Gloviczki et al.⁹ also used these parameters combined to establish a classification criterion, since in the literature there is no standard scale for a quantitative evaluation of lymphoscintigraphy.

According to this proposal, Ia was considered as a normal pattern and IVd as total involvement of lymphatic functional status. The remaining patterns reflected intermediate states of involvement. Thus, images were evaluated according to Chart 1.

Velocity		Degree	
I	Lymph nodes visible at 10 minutes	A	Marked radiopharmaceutical uptake by the lymph nodes
II	Lymph nodes visible after 1 hour	B	Moderate radiopharmaceutical uptake by the lymph nodes
III	Lymph nodes visible after 2 hours	C	Mild radiopharmaceutical uptake by the lymph nodes
IV	Invisible lymph nodes (uptake not perceived by the human eye)	D	No radiopharmaceutical uptake by the lymph nodes

Chart 1 – Classification of the velocity and degree of lymph node uptake by lymphoscintigraphy.

Lymphoscintigraphy studies were analyzed by two nuclear medicine physicians at different times. In case there was a discordance, the examination was analyzed by a third nuclear medicine physician. Concordance between preoperative evaluation of the arm ipsilateral to the operated breast using the Kappa coefficient was 0.81 (excellent) regarding degree and 0.82 regarding velocity. In the postoperative period, the degree and velocity were 1.00. For preoperative evaluation of the contralateral arm, the degree was 0.81 and velocity was 0.93.²¹

The following variables were analyzed: age, weight, height, body mass index, number of resected lymph nodes, number of positive lymph nodes and number of chemotherapy sessions performed before surgery to verify the association with lymphoscintigraphy results in the preoperative and postoperative periods of the arm ipsilateral to surgery and the contralateral arm by the Kruskal-Wallis and ANOVA tests.

Results

Twenty-three patients undergoing unilateral (13 right and 10 left) radical mastectomy (19 by the Patey technique and 4 by the Madden technique). Regarding clinical tumor staging, one patient was classified as E I, 9 were E II, 10 were E III, 2 were E IV and in one patient, staging was not obtained. Sixteen of these patients (70%) showed clinical axillary involvement. The remaining clinical characteristics are presented in Table 1.

In the preoperative period, 4 patients (17%) had velocity I, 8 (35%) velocity II, 8 (35%) velocity III and 3 (13%) velocity IV. In the postoperative period, it was observed that more than half the patients showed velocity between II and III (4 and 14 patients, respectively), while the remainder showed velocity I or IV. This difference was statistically significant ($p=0.0170$). No difference in degree was observed.

Regarding the classification proposed, only 3 patients (13%) were categorized as Ia, which was considered the ideal pattern in the ipsilateral preoperative study and 5 (22%) in the contralateral study. Two patients (9%) in the ipsilateral preoperative period and 2 (9%) in the contralateral preoperative period were classified as IVd, which was considered the worse functional pattern. The remaining patients were classified as follows: 7 (30%) vs 1 (4%) as Ib, 2 (9%) vs 4 (17%) as Ic, 3 (13%) vs 2 (9%) as IIa, 1 (4%) vs 4 (17%) as IIb, 4 (17%) vs 4 (17%) as IIc, none as IIIa, none vs 1 (4%) as IIIb and 1 (4%) vs none as IIIc, respectively.

Only 2 patients (9%) were classified as Ia in the ipsilateral postoperative study and 3 patients (13%) were classified as IVd, the worse functional pattern. One (4%) was classified as Ib, 6 (26%) as Ic, 3 (13%) as IIb, 6 (26%) as IIc and 2 (9%) as IIIc.

In the preoperative period, it could be observed that regarding velocity between the ipsilateral and contralateral limb, 4 patients (17%) were better classified in the lymphoscintigraphic study of the ipsilateral limb, 14 patients (61%) showed no difference, and 5 patients (22%) showed a worse result, one of which was a considerably worse result (Figure 1). Regarding degree, 7 patients (30%) showed a better classification, 10 patients (43%) showed no difference and 6 patients (26%) showed a worse result (Figure 2).

It can be observed that regarding velocity between the preoperative and postoperative period of the upper limb ipsilateral to surgery, 9 patients (39%) showed no difference, 5 patients (22%) improved and 9 patients (39%) became worse, one considerably worse (Figure 3). Regarding the degree, 10 patients (43%) showed no difference, 9 (39%) became worse and 4 (17%) improved (Figure 4).

Figure 5 shows an example of the difference between the ipsilateral and contralateral preoperative period, evaluated after 10 minutes, 1 hour and 2 hours after radiopharmaceutical injection.

Figure 6 shows an example of the difference between the limb ipsilateral to surgery in the preoperative and postoperative period, evaluated after 10 minutes, and 1 hour and 2 hours after radiopharmaceutical injection.

Hepatic uptake increased in 11 patients (48%), was unaltered in 12 patients (52%) in the postoperative study when compared to the preoperative study. No patient showed a decrease in hepatic uptake after surgical treatment.

Regarding the control variables, no association was found between weight, age, height, body mass index, number of resected lymph nodes, number of affected lymph nodes and number of chemotherapy sessions performed before surgery with lymphoscintigraphy results in the preoperative period of the ipsilateral and contralateral upper limb. Analysis of the ipsilateral upper limb postoperatively showed that the lower the velocity of radiopharmaceutical progression, the larger the number of lymph nodes involved ($p=0,0170$).

Discussion

Much is known about lymphatic compensation when lymphedema has developed, such as permanence of the radiopharmaceutical at the injection site, dermal reflux and presence of collateral lymphatic channels,⁹ but little is known about compensation that occurs early on following axillary dissection. The observation of any existing compensation, how the compensation occurs and factors related to it, may suggest conditions where there is a higher susceptibility for the development of lymphedema.

In an experimental animal study, after lymph node removal it was possible to observe that a plexus of small vessels appeared within a period of four weeks, as a lacunar bridge connecting the prenodal duct and prenodal vessels. There was no clinical evidence of edema in the animal limb, suggesting that superficial lymphatic drainage had been restored. However, these bridges represented highly irregular structures, producing an increased resistance to lymphatic flow and a non-linear relation between flow and perfusion pressure. It was also noticed that these structures became entangled in fibrous tissue, causing distortion of lymphatic vessel path, contributing to increased flow resistance. Therefore, although lymph node removal may have promoted the generation of new lymphatic vessels, lymph fluid transport was impaired.²²

After axillary dissection, the lymphatic system searches for compensatory mechanisms in an attempt to make up for the absence of the removed lymph nodes, thus adjusting lymph transport capacity. These mechanisms of compensation may occur in the following manner: dermal reflux; superficial lympholymphatic

anastomoses; superficial and deep lympholymphatic anastomoses; atrophy of the lymphatic vessel indicating blockage; and lymphovenous anastomoses.²³

In this study, some patients were shown to have improved results in the assessment of the functional status of the lymphatic system. Evidence of the process of lymphangiogenesis is already seen in the immediate postoperative period. The observation of an equivalent or increased hepatic uptake in the postoperative study comparing to the preoperative study, may formulate the hypothesis about the presence of compensatory lymphovenous shunts, also demonstrating the process of newly formed lymphatic vessels.

The regeneration of lymphatic vessels interrupted by lympholymphatic anastomoses is sensitive to altered scar formation, postoperative seroma, radiotherapy and early exercise that is inadequate for rehabilitation of the shoulder.²⁴ Such factors impair the process of vascular neoformation. Tissues that are less damaged in minimally aggressive surgeries permit new lympholymphatic connections.²⁵ Restoration of lymphatic flow is benefitted by good tissue wound healing, immobilization of the shoulder ipsilateral to surgery, manual lymphatic drainage and muscle contraction.^{24,25,26}

The etiology of lymphatic compensation is poorly understood and it is a complex and multifactorial process.²⁷ In this study, there was an association between the number of affected lymph nodes and lymphatic compensation, in agreement with Bourgeois et al¹⁰ who correlated the presence of three or more affected lymph nodes to poorer visualization of axillary lymph nodes by lymphoscintigraphy. Despite the reduced sample size in this study, it was still possible to identify the association between lower velocity and number of compromised lymph nodes.

No patient underwent radiotherapy, a known risk factor for lymphedema.^{6,27} From the relevant clinical difference observed between preoperative and postoperative lymphoscintigraphy of the arm ipsilateral to surgery, we can infer that lymphedema may have been caused by surgery, especially by axillary dissection. In some cases, a difference in classification findings for the worse, permits making the inference that these patients may be more likely to develop future lymphedema, in agreement with Bourgeois et al.¹⁰ and Baulieu et al.¹¹ However, this observation may be confirmed only with a long-term follow-up of a large number of cases.

Another factor observed was an alteration in some preoperative exams, demonstrating a predisposing anatomical hypothesis for lymphedema. A similar prevalence of postoperative lymphedema from breast cancer among patients with unilateral and bilateral axillary dissection is the basis for this hypothesis.⁸ In a single study, Bourgeois et al.¹⁰ reported that they found relevant changes in preoperative lymphoscintigraphy, revealing that anatomical and functional differences in the lymphatic system may be considered risk factors for the development of lymphedema.

Furthermore, the process of lymphangiogenesis could already be observed within 60 days of surgery,²² showing that there was sufficient time for lymphatic compensation to occur after lymph node removal. Lymphoscintigraphy evaluation before this period might demonstrate results of lymphatic functional patterns without any reorganizing attempts by the lymphatic system. Thus, the proposal for evaluation of lymphatic function should be put forward early, in order to detect abnormalities before there is patient complaint or a clinical diagnosis of lymphedema made by cirtometry or volumetry.

From these preliminary results, some recommendations for clinical practice may be adopted: individualizing follow-up of patients who show velocity III or IV, and degree d; performing a more detailed follow-up; valuing patient complaints of weight and increase in arm volume, considered as possible early indicators of the development of lymphedema; immediately starting manual lymphatic drainage associated with routine kinesiotherapy for patients with velocity III or IV, and degree d, instead of only including these patients in orientation programs for the prevention of lymphedema.

These preliminary results enforce the need for prospective studies with a larger case history and long-term patient follow-up, to establish whether there is a relationship between the alterations observed and the development or not of lymphedema.

References

1. Brazil. Health Department. [INCA] National Cancer Institute [on line]. 2008. <<http://www.inca.gov.br>> [20 Jan 2008]
2. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, et al. Breast cancer-related lymphedema – what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? Breast J. 2006; 12(6): 536-43.
3. Werner, R.S.; McCormick, B.; Petrek, J. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. Radiology. 1991; 180: 177-84.

4. Guedes Neto HL. Arm edema after treatment for breast cancer. *Lymphology*. 1997; 30:35-6.
5. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg*. 2007; 59: 464-72.
6. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognostic of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; Sep 26 [Epub ahead of print].
7. Szuba A, Shin WS, Strauss W, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003; 44:43-57.
8. Howarth D. Increased Lymphoscintigraphy flow pattern in the lower extremity under evaluation for lymphedema. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72(5): 423-29.
9. Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallet JW, et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphy examinations. *J Vasc Surg*. 1989; 9(5): 683-9.
10. Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. *Cancer*. 1998; 83(12 suppl American): 2805-13.
11. Baulieu F, Itti R, Taieb W, Richard G, Martinat H, Barsotti J. Lymphoscintigraphy. A predictive test of post-traumatic lymphedema of the lower limbs. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 1985; 71(5):327-32.

12. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Bri J Radiol*. 2007; 80: 219-26.
13. Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, et al. Lymph drainage studied by lymphoscintigraphy in the arms after sentinel node biopsy compared with axillary lymph node dissection following conservative breast cancer surgery. *Acta Radiol*. 2007; 48(5): 488-95.
14. Szuba A, Pyszel A, Jedrzejuk D, Janczak D, Andrzejak R. Presence of functional axillary lymph nodes and lymph drainage within arms in women with ou without breast cancer-related lymphedema. *Lymphology*. 2007; 40(2): 81-6.
15. Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Lu H, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Ann Nucl Med*. 2006; 20(5): 341-4.
16. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*. 2000; 50(5):292-307.
17. Szuba A, Strauss W, Sirsikar SP, Rockson SG. Quantitative radionuclide lymphoscintigraphy predicts outcome of manual lymphatic therapy in breast cancer-related lymphedema of the upper extremity. *Nucl Med Commun*. 2002 23(12):1171-5.

18. 18 . O'Mahony S, Rose SL, Chivers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 555-63.
19. Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Br J Radiol*. 2007; 80: 219-26.
20. World medical association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (on line) Edimburgo. Scotland. (Out 7th/2000) – <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>.
21. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. 1ed. London: 1991. pp 611.
22. Kim C, Li B, Papaiconomou C, Zakharov A, Johnston M. Functional impact of lymphangiogenesis on fluid transport after lymph node excision. *Lymphology*. 2003; 36:111-9.
23. Suami H, Pan WR, Taylor GL. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in human cadaver. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 20(4): 982-91.
24. Foldi E, Foldi M, Clodius I. The lymphedema chaos: a lancet. *Ann Plast Surg*. 1989; 22:505-15.
25. Clodius L. Minimizing secondary arm lymphedema from axillary dissection. *Lymphology*. 2001; 34(3): 106-10.

26. Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology*. 2001; 34:124-34.
27. Purushotham AD, Britton TMB, Klevesath MB, Chou P, Agbaje OF, Duffy SW. Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. *Ann Surg*. 2007; 246: 42-5.
28. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2006; 110(5): 553-61.

Table 1 – Description of several clinical characteristics

	Mean (SD)	Minimum	Maximum	Median
Age (years)	62.5 (11.6)	37,.	77.4	66.3
Weight (Kg)	724 (14,7)	44.0	94.0	75.0
Height (m)	1,6 (0,1)	1,5	1.7	1.6
BMI (Kg/ m²)	28.3 (5.3)	18.6	41.0	29.3
Nº of resected lymph nodes*	22.0 (7,1)	9.0	36.0	23.5
Nº of lymph nodes involved*	3.9 (5.3)	0.0	17.0	1.0
Nº of Chemo sessions before surgery	11 (1.7)	0.0	4.0	0.0

* 1 case with no information

SD –standard deviation

Kg –kilogram m – meter

Chemo -chemotherapy

BMI –body mass index

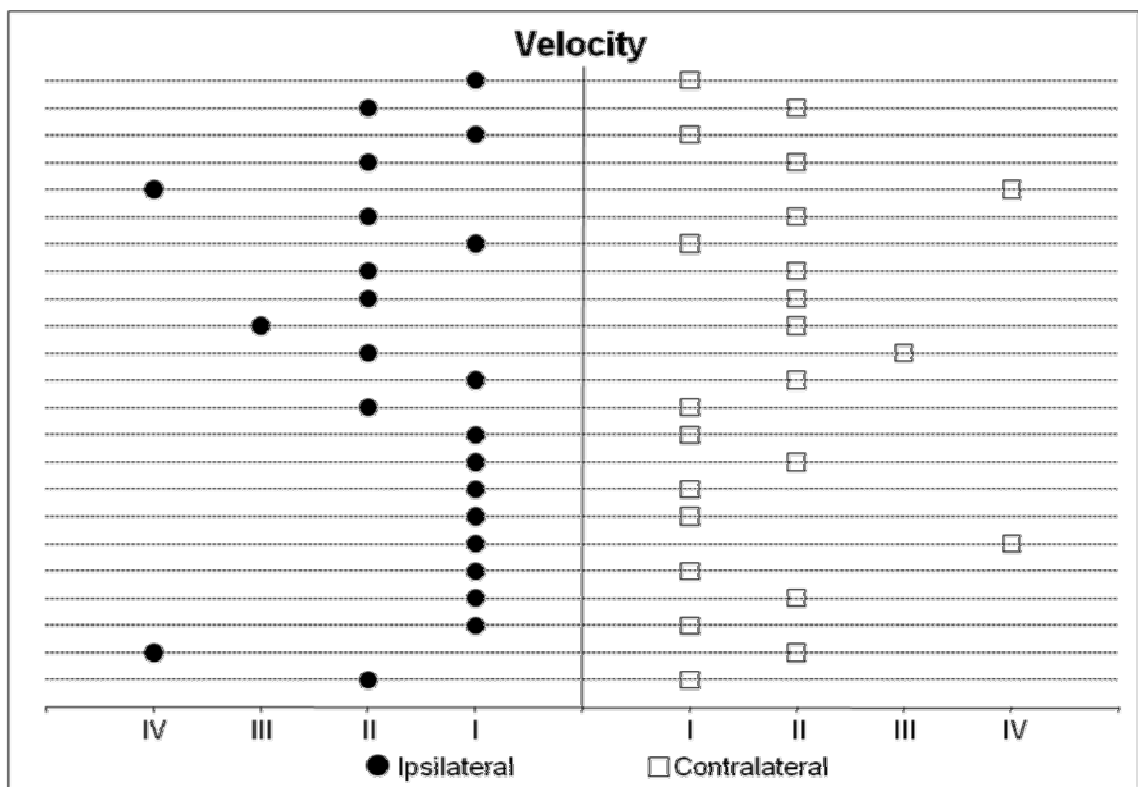


Figure 1 – Case distribution according to velocity of radiopharmaceutical progression in the preoperative period of the ipsilateral and contralateral upper limbs.

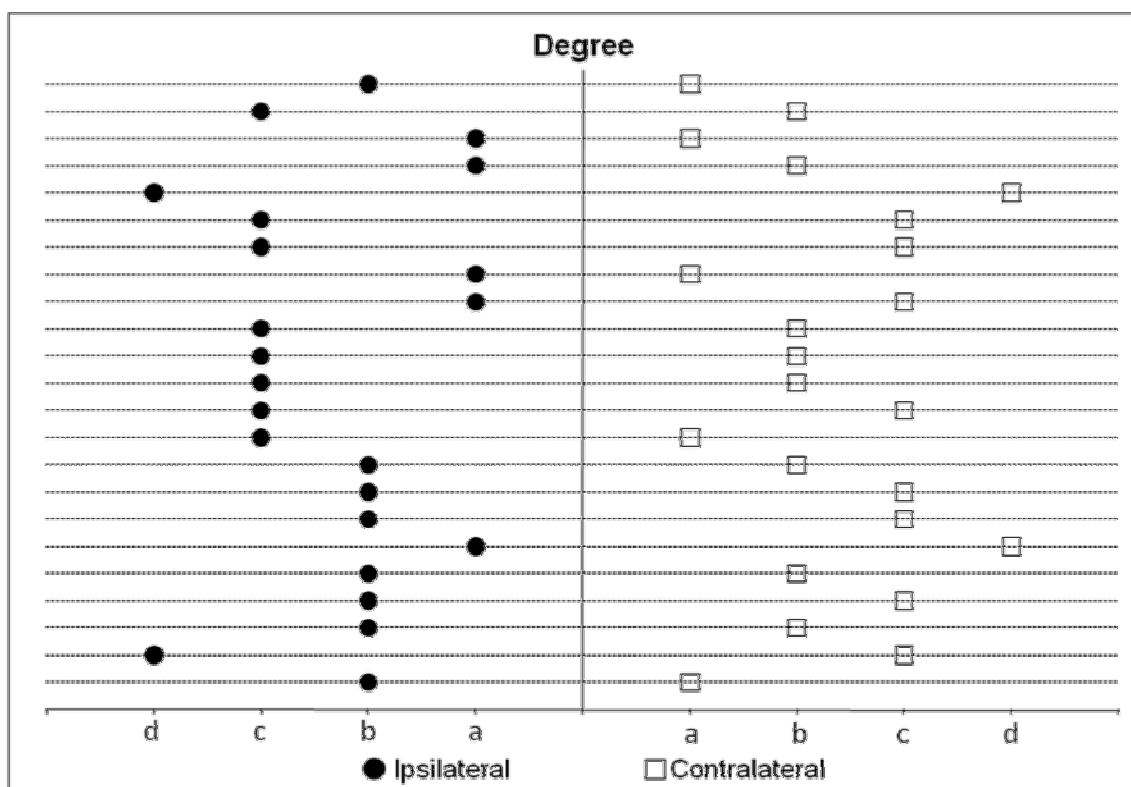


Figure 2 – Case distribution according to degree of radiopharmaceutical uptake in the preoperative period of the ipsilateral and contralateral upper limbs

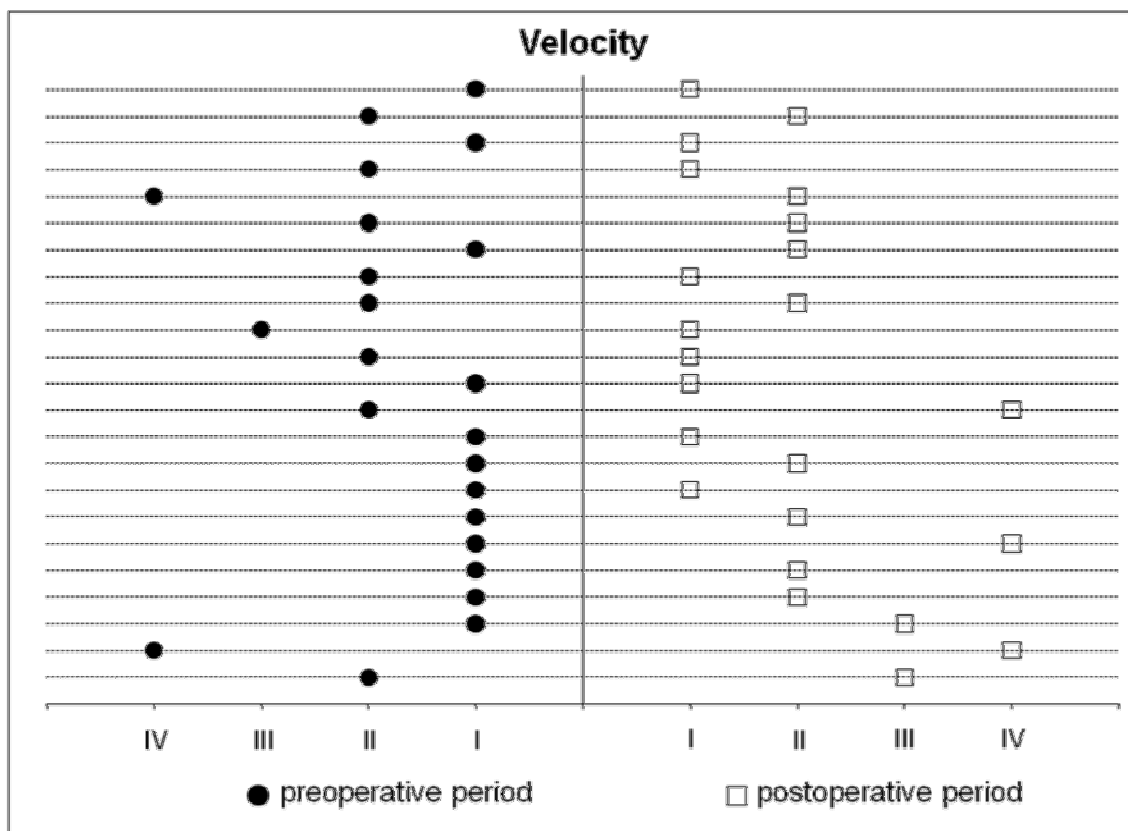


Figure 3 – Case distribution according to velocity of radiopharmaceutical progression in the ipsilateral upper limb preoperatively and postoperatively.

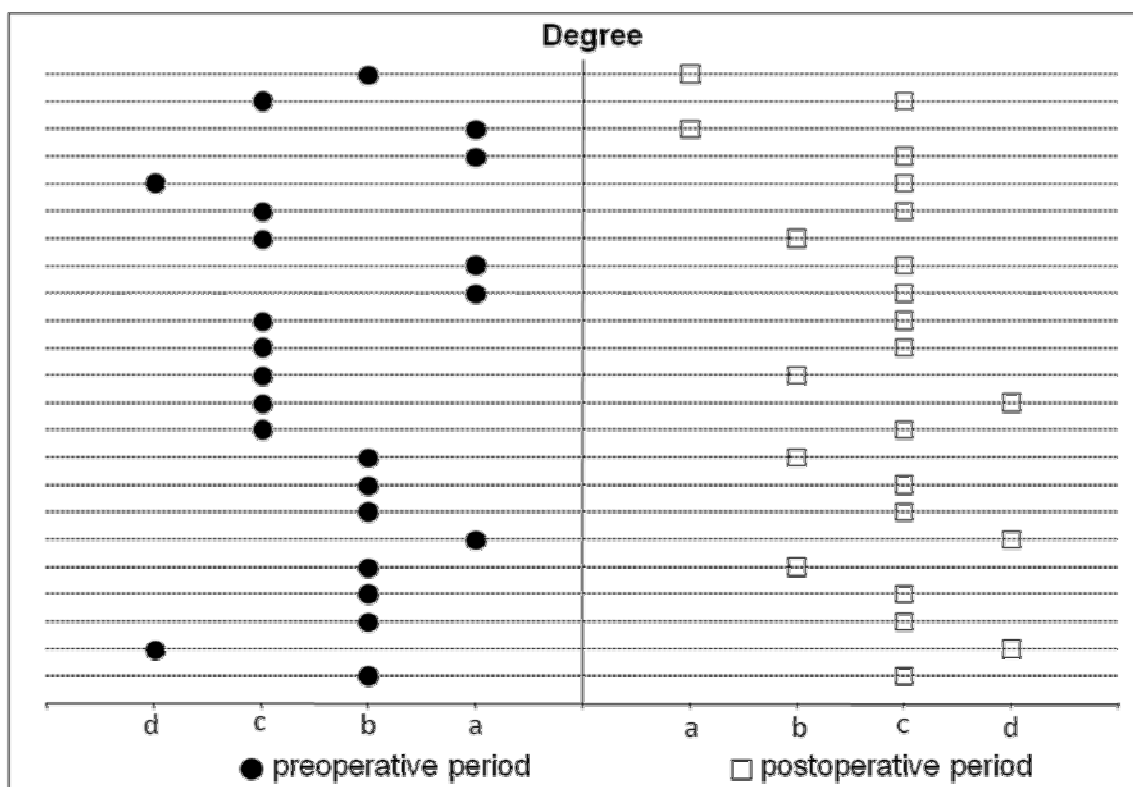


Figure 4 – Case distribution according to degree of radiopharmaceutical uptake of the ipsilateral upper limb preoperatively and postoperatively.

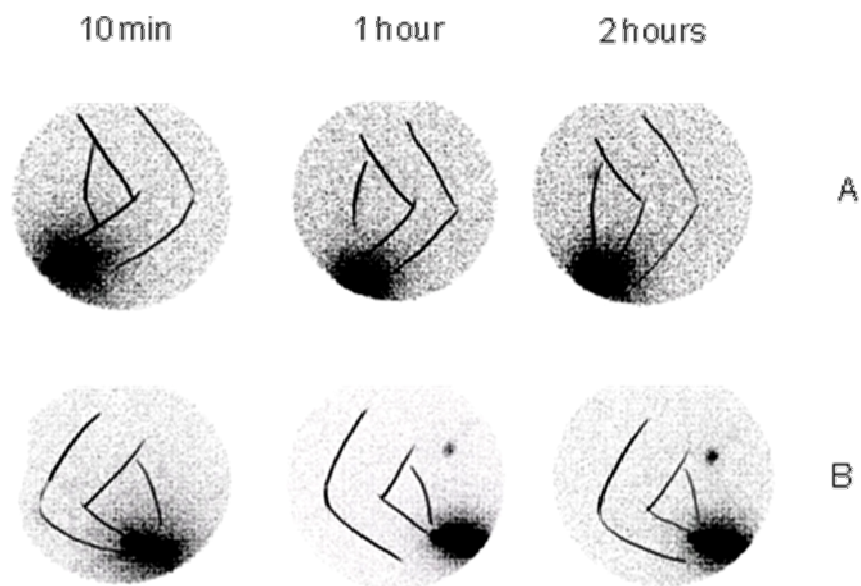


Figure 5 – Lymphoscintigraphic study in the preoperative period evaluated after 10 minutes, 1 hour and 2 hours after radiopharmaceutical injection. A: ipsilateral – IIIc. B: contralateral – IIb.

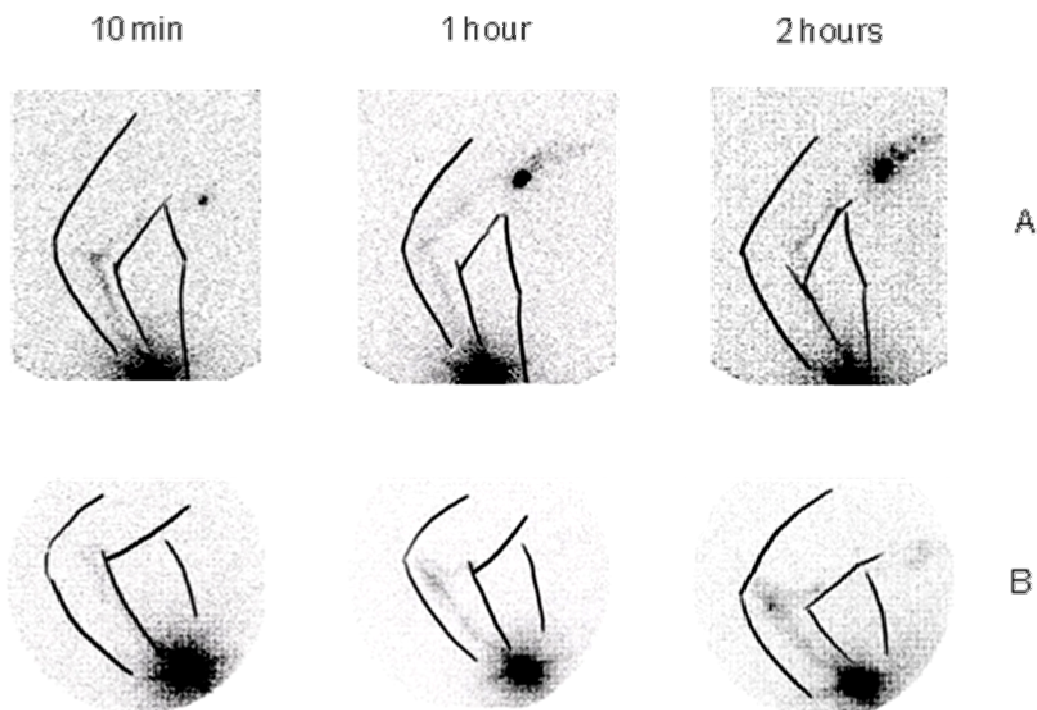


Figure 6 – Lymphoscintigraphic study evaluated after 10 minutes, and 1 hour and 2 hours after radiopharmaceutical injection. A: ipsilateral preoperative – Ib. B: postoperative – IIIc.

4. Discussão

Este estudo avaliou as compensações linfáticas no pós-operatório de câncer de mama, com o intuito de observar o estado de funcionalidade linfática pré e pós-operatória à mastectomia com dissecação axilar.

Foram avaliados estudos de linfocintilografia em pacientes no pré-operatório e 60 dias após a cirurgia por câncer de mama realizada eletivamente no CAISM/Unicamp.

A intenção inicial do estudo era comparar o estado de funcionalidade linfática encontrado no pré-operatório com o encontrado no pós-operatório precoce. Foi feita esta opção, uma vez que muitos são os estudos que avaliam o estado de funcionalidade linfática no pós-operatório tardio com linfedema já presente, como os de Ter et al (1993), Howart et al (1997), Szuba et al (2003) e Yuan et al (2006).

Foram encontrados poucos estudos linfocintilográficos de membro superior em pacientes no pós-operatório imediato ou precoce de câncer de mama. Bourgeois et al (1998) propuseram a investigação, através da

linfocintilografia, do estado funcional linfático de membro superior no pós-operatório sem linfedema, tentando estabelecer uma relação entre a função linfática e o desenvolvimento de linfedema.

O estudo de Kim et al. (2003) em modelo animal, demonstrando o processo de linfangiogênese após a dissecação axilar, norteou a metodologia deste estudo em avaliar as pacientes com 60 dias de pós-operatório, garantindo assim o reconhecimento de compensações linfáticas.

Participaram desse estudo realizando a linfocintilografia pré-operatória 37 pacientes, que foram encaminhadas à cirurgia por câncer de mama. Devido ao não preenchimento dos critérios de inclusão do estudo e a ausência no retorno de 60 dias, apenas 23 pacientes foram consideradas aptas para a comparação entre o pré e pós-operatório, enquanto as 37 tiveram seus estudos linfocintilográficos pré-operatórios ipsilaterais estudados e 32 os estudos contralaterais.

Para efeitos comparativos de análise da linfocintilografia no pós-operatório e pela ausência de padrão de categorização do próprio exame, realizou-se a linfocintilografia pré-operatória, a fim de garantir que todas as pacientes estivessem iniciando a pesquisa com o estado considerado normal da função linfática.

O estabelecimento do padrão normal do estado de funcionalidade linfática de membro superior através da linfocintilografia foi uma questão muito discutida. Primeiramente, a quantidade de estudos que avaliam o membro inferior é maior do que os que avaliam o membro superior. Em segundo lugar, o protocolo de linfocintilografia não é padronizado e difere de acordo com o centro de

diagnóstico. Diferenças incluem a escolha do radiofármaco, o tipo e o local da injeção, o uso de avaliações estáticas ou dinâmicas, e a avaliação dos tempos para realização das imagens (Yuan et al, 2006). E, por último, não há estabelecido uma categorização para os resultados dos estudos linfocintilográficos, que são geralmente descritivos.

Dessa maneira, foi necessário estabelecer uma classificação com o objetivo de quantificar os resultados obtidos, e decidiu-se por categorizar o padrão da função linfática em grau de captação do radiofármaco no linfonodo axilar e em velocidade de transporte do radiofármaco. Nesta pesquisa todos os estudos foram classificados por dois médicos nucleares em momentos distintos, e, em caso de discrepância, por um terceiro médico nuclear.

No decorrer da pesquisa, entretanto, os achados nos estudos linfocintilográficos pré-operatórios surpreenderam. Ao invés de terem sido encontrados estudos que permitissem o estabelecimento de um padrão normal do estado da função linfática, notou-se uma discrepância relevante entre os resultados. Pode ser percebido que não há um padrão comum entre as pacientes nem no membro ipsilateral e nem no contralateral, demonstrando uma grande variabilidade. A similar prevalência de linfedema no pós-operatório de câncer de mama entre as pacientes com dissecação axilar unilateral ou bilateral embasa essa hipótese (Stanton et al, 2006).

Uma observação interessante é que o resultado dos estudos linfocintilográficos do membro superior contralateral também não foi o esperado,

que seria a classificação ideal. Dessa maneira, pode-se sugerir que as alterações encontradas não se devem a alguma condição provocada pelo câncer de mama, mas por alguma alteração anatômica e funcional da própria paciente.

A partir desse achado buscou-se uma associação, em uma análise univariada, entre os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do linfedema como idade, peso, altura, índice de massa corpórea, número de linfonodos ressecados, número de linfonodos comprometidos e número de sessões de quimioterapia realizadas antes da cirurgia com os resultados encontrados. Entretanto, apesar do número de amostra pequeno, uma vez que o interesse inicial do estudo era descrever e comparar o padrão da função linfática pré e pós-operatório, evidenciou-se uma associação de risco com o número de linfonodos comprometidos.

Esta associação observada concorda com Bourgeois et al (1998), que observaram que o número de linfonodos comprometidos (acima de três) afeta independentemente a não visualização dos linfonodos axilares. Embora com tamanho reduzido da amostra deste estudo, já foi possível identificar a associação de menor velocidade com o número de linfonodos comprometidos.

Dessa maneira torna-se possível sugerir que o padrão do estado de funcionalidade linfática da paciente possa estar associado ao desenvolvimento de linfedema futuro, mas apenas o acompanhamento dessas pacientes poderá confirmar essa hipótese.

Essa questão esbarra no ponto do alto custo da linfocintilografia - exame que consta da tabela do Serviço Único de Saúde do Brasil - e da viabilidade do

Serviço de Medicina Nuclear de comportar toda essa demanda de pacientes em um prazo relativamente curto de tempo, uma vez que o exame deve ser realizado antes da cirurgia.

Muitas são as formas de compensação do sistema linfático no pós-operatório de câncer de mama, fazendo com que a maior parte das pacientes não desenvolva linfedema após a realização da mastectomia (Warren et al., 2007). A discussão em torno dos fatores de risco faz com que todas as pacientes operadas sejam incluídas em programas de prevenção, uma vez que a dissecação axilar e a radioterapia são fatores de risco bem estabelecidos. Neste estudo nenhuma paciente realizou radioterapia.

O sistema linfático, após a retirada cirúrgica dos linfonodos axilares, tem a capacidade de formação de novos vasos e o de transporte de linfa através desses novos vasos parece suficiente para prevenir a manifestação clínica do linfedema apenas em algumas pacientes (Kim et al, 2003). Compensações linfáticas são observadas através da presença de refluxo dérmico, de anastomoses linfo-linfáticas superficiais, de anastomoses linfo-linfáticas superficiais e profundas, da presença de vaso linfático não mais utilizado pela falta de continuidade devido à ausência de linfonodos, e pela formação de anastomoses linfo-venosas (Foldi et al, 1989; Suami et al, 2007).

Dessa maneira, se o conhecimento da formação das compensações linfáticas for precoce, antes do desenvolvimento do linfedema, medidas de prevenção poderão ser realizadas com maior empenho a fim de minimizar o seu aparecimento.

Comparando os resultados encontrados na linfocintilografia pré e pós-operatória pode-se observar que, das 23 pacientes estudadas, cerca de 40% apresentaram piora do estado de funcionalidade linfática, resultado explicado pela ausência dos linfonodos axilares e possivelmente por uma dificuldade na formação de novos vasos linfáticos.

Outras 40% não apresentaram modificações do estado de funcionalidade linfático, demonstrando uma capacidade de compensação linfática mais eficiente.

O interessante é que 20% apresentaram melhora, demonstrando a presença de linfangiogênese. Todas as pacientes realizaram fisioterapia para reabilitação da função do ombro no pós-operatório, fator que pode ter contribuído para a melhora do estado de funcionalidade linfática nessas pacientes. Conhecer as razões que podem provocar essa melhora poderia favorecer muitas pacientes.

Szuba et al (2007), em estudo com seis pacientes no pós-operatório de câncer de mama, observaram que pacientes que não desenvolveram linfedema apresentam transporte linfático funcional. Lane et al (2007) compararam 10 pacientes saudáveis com 10 pacientes no pós-operatório de câncer de mama sem linfedema e também perceberam semelhança entre a capacidade da função linfática, ressaltando que vários são os fatores que poderão levar essas pacientes ao desenvolvimento do linfedema. Apesar desses estudos encontrarem funcionalidade no transporte linfático, não há uma categorização e nem comparação com o pré-operatório.

Analisando os estudos linfocintilográficos do fígado pode-se perceber a presença de comunicações linfo-venosas na maioria das pacientes no pós-operatório, representando a manutenção ou o aumento da captação do radiofármaco em relação ao pré-operatório. Uma hipótese para este fato seria a presença destas fístulas linfático-venosas como compensatórias após a dissecação axilar, em uma tentativa de não desenvolvimento de linfedema nestas pacientes.

Após essas observações, estudos com maior tamanho de amostra e com acompanhamento mais longo poderão esclarecer muitas das hipóteses discutidas neste trabalho. O importante é o conhecimento de que o fator anatômico e funcional da drenagem linfática é variável individualmente e pode estar comprometido no pré-operatório e no pós-operatório precoce.

Ainda uma questão importante a ser esclarecida é o estabelecimento de critérios para a indicação da linfocintilografia pré e pós-operatória na prática clínica.

Assim, programas de prevenção de linfedema podem ser rotineiramente realizados no pós-operatório de câncer de mama não apenas com orientações preventivas e realização de exercícios de membro superior, mas com programas que incluam também realização de drenagem linfática manual por fisioterapeuta especializado e orientação de automassagem nas pacientes que apresentarem significativa alteração da linfocintilografia pré-operatória e pós-operatória precoce.

5. Conclusões

- Não foi possível encontrar um padrão de normalidade da drenagem linfática dos membros superiores ipsilateral e contralateral no pré-operatório, uma vez que os resultados da linfocintilografia apresentaram uma grande variabilidade da função linfática, inclusive com relevantes alterações.
- Não foi possível encontrar um padrão de normalidade da drenagem linfática de membro superior com 60 dias de pós-operatório, uma vez que os resultados da linfocintilografia apresentaram uma grande variabilidade da função linfática. Alterações no padrão de drenagem linfática já podem ser percebidas com 60 dias de pós-operatório assim como a presença de anastomoses linfo-venosas.
- Em relação à comparação do padrão de drenagem linfática do membro superior no pré e no pós-operatório com 60 dias não foi encontrado um padrão predominante: apenas cerca de 48% das pacientes pioraram, outras 22% não apresentaram diferença e cerca de 30% delas melhoraram.

6. Referências Bibliográficas

Baulieu F, Itti R, Taieb W, Richard G, Martinat H, Barsotti J. Lymphoscintigraphy. A predictive test of post-traumatic lymphedema of the lower limbs. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1985; 71(5):327-32.

Bourgeois P, Leduc O, Leduc A. Imaging techniques in the management and prevention of posttherapeutic upper limb edemas. Cancer 1998; 83(12 suppl American): 2805-13.

Brasil. Ministério da Saúde. [INCA] Instituto Nacional do Câncer [on line]. 2007. [30 Dez 2007]. Disponível em <<http://www.inca.gov.br>>.

Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg 1993; 18(5):773-82.

Clodius L. Minimizing secondary arm lymphedema from axillary dissection. Lymphology 2001; 34(3): 106-10.

Foldi E, Foldi M, Clodius I. The lymphedema chaos: a lancet. Ann Plast Surg 1989; 22:505-15.

- Gashev AA, Zawieja DC. Physiology of human lymphatic contractility: a historical perspective. *Lymphology* 2001; 34:124-34.
- Gloviczki P, Calcagno D, Schirger A, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallet JW, et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphy examinations. *J Vasc Surg* 1989; 9(5): 683-9.
- Guedes Neto HL. Arm edema after treatment for breast cancer. *Lymphology* 1997; 30:35-6.
- Guyton AC. *Tratado de Fisiologia Medica*. 8ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1998.
- Howarth D. Increased Lymphoscintigraphy flow pattern in the lower extremity under evaluation for lymphedema. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(5): 423-29.
- Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, Choi JY, Kim, BT, Lee BB, et al. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. *Lymphology* 1999; 32:15-21.
- Kiel KD, Rademacker AW. Early stage breast cancer: arm edema after wide excision and breast irradiation. *Radiology* 1996; 198: 279-83.
- Kim C, Li B, Papaiconomou C, Zakharov A, Johnston M. Funcional impact of lymphangiogenesis on fluid transport after lymph node excision. *Lymphology* 2003; 36:111-9.
- Lane KN, Dolan LB, Worsley D, Mckenzie DC. Upper extremity lymphatic function at rest and during exercise in breast cancer survivors with and without lymphedema compared with healthy controls. *J Appl Physiol* 2007; 103(3):917-25.

Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognostic of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; Sep 26 [Epub ahead of print].

Nos C, Lesieur B, Clough KB, Lecuru F. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(9):2490-6.

O'Mahony S, Rose SL, Chivers AJ, Ballinger JR, Solanki CK, Barber RW, et al. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 555-63.

Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2000; 50(5):292-307.

Scarsbrook AF, Ganeshan A, Bradley KM. Pearls and pitfalls of radionuclide imaging of the lymphatic system. Part 2: evaluation of extremity lymphoedema. *Br J Radiol* 2007; 80: 219-26.

Sociedade Internacional de Linfologia. Consensus Document of International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology* 2003; 36:84 - 91.

Soran A, D'angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Wieand S, et al. Breast cancer-related lymphedema – what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphdema? *Breast J* 2006; 12(6): 536-43.

Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Peters AM, Svensson WE, Levick JR, et al. A quantitative lymphoscintigraphic evaluation of lymphatic function in the swollen

hands of women with lymphoedema following breast cancer treatment. Clin Sci (Lond) 2006; 110(5): 553-61.

Suami H, Pan WR, Taylor GL. Changes in the lymph structure of the upper limb after axillary dissection: radiographic and anatomical study in human cadaver. Plast Reconstr Surg 2007; 20(4): 982-91.

Svensson W, Glass DM, Bradley D, Peters AM. Measurement of lymphatic function with technetium-99m-labelled polyclonal immunoglobulin. Eur J Nucl Med 1999; 26(5): 504-10.

Szuba A, Strauss W, Sirsikar SP, Rockson SG. Quantitative radionuclide lymphoscintigraphy predicts outcome of manual lymphatic therapy in breast cancer-related lymphedema of the upper extremity. Nucl Med Commun 2002 23(12):1171-5.

Szuba A, Shin WS, Strauss W, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. J Nucl Med 2003; 44:43-57.

Szuba A, Pyszel A, Jedrzejuk D, Janczak D, Andrzejak R. Presence of functional axillary lymph nodes and lymph drainage within arms in women with ou without breast cancer-related lymphedema. Lymphology 2007; 40(2): 81-6.

Ter SE, Alavi A, Kim CK, Merli G. Lymphoscintigraphy. A reliable test for the diagnosis of lymphedema. Clin Nucl Med 1993; 18(8):646-54.

Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. Acta Oncol 2007; 11:1-5.

Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. Ann Plast Surg 2007; 59: 464-72.

Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: Evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. Radiology 1988; 167: 729-35.

Werner, R.S.; McCormick, B.; Petrek, J. Arm edema in conservatively managed breast cancer: obesity is a major predictive factor. Radiology, 180: 177-84, 1991.

Williams WH, Witte CL, Witte MH, Mcneill GC. Radionuclide lymphangioscintigraphy in the evaluation of peripheral lymphedema. Clin Nucl Med 2000; 25(6):451-64.

Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Lu H, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. Ann Nucl Méd 2006; 20(5): 341-4.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Ficha para Coleta de Dados

1. IDENTIFICAÇÃO

- Nome: _____
- Número de Registro da Pesquisa: / __ / __ /
- HC: _____
- Data da Avaliação: _____

Data de nascimento:

Data da cirurgia:

Lado:

Tipo de cirurgia:

____ 1 – Mastectomia Radical Halsted

____ 2 – Mastectomia Radical Modificada Patey

____ 3 – Mastectomia Radical Modificada Madden

Nível de retirada de linfonodos:

Nº de linfonodos ressecados:

Nº de linfonodos comprometidos:

Peso:

Altura:

IMC:

QT Prévia:

Linfocintilografia

Velocidade/ Grau

Braço contralateral:

Braço ipsilateral PRÉ:

Braço ipsilateal PÓS:

Fígado:

Pré: ___ ausente ___ discreto ___ moderado ___acentuado

Pós: ___ ausente ___ discreto ___ moderado ___acentuado

Descrição:

7.2. Anexo 2 – Check – list

Critérios de inclusão

Primeira cirurgia por carcinoma invasivo de mama ipsilateral ☐SIM ☐NÃO

Realização de mastectomia radical ☐SIM ☐NÃO

Esvaziamento axilar dos três níveis de Berg ☐SIM ☐NÃO

Critérios de exclusão

Reconstrução mamária imediata ☐SIM ☐NÃO

Cirurgia bilateral ☐SIM ☐NÃO

Diferença na circunferência dos membros superiores maior que 2cm prévia à
cirurgia ☐SIM ☐NÃO

Infecção prévia no membro superior ☐SIM ☐NÃO

Realização de linfonodo sentinela ☐SIM ☐NÃO

Início da radioterapia antes dos 60 dias de pós-operatório ☐SIM ☐NÃO

7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

- **NOME:**
 - **HC:**
 - **Número de registro da pesquisa:**
-
-

FUI INFORMADA QUE:

A cirurgia realizada como forma de tratamento no câncer de mama pode trazer algumas complicações como o inchaço do braço. Por este motivo, é necessário pesquisar soluções para prevenir ou ajudar nestes problemas.

Esta pesquisa quer saber como o sistema linfático, que é responsável pela circulação do braço, reage após a cirurgia de câncer de mama.

As participantes deverão ser submetidas a dois exames no braço, um antes da cirurgia, outro com 60 dias, para avaliar a circulação do braço e relacionar com o inchaço do braço.

Se eu quiser participar da pesquisa, me comprometo a realizar os exames necessários, mas a qualquer momento posso deixar de participar deste estudo sem que isso prejudique meu tratamento.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa poderá ser esclarecida pelo pesquisador responsável. Podem ser pedidas informações junto ao Comitê de

Ética de Pesquisa da Unicamp.

Ninguém saberá do meu nome, mesmo que os resultados sejam publicados em revistas.

Ciente de tudo isto, concordo em participar do estudo.

DATA / ____ / ____ / ____ /

LAURA FERREIRA DE REZENDE

Pesquisadora Responsável

 **Fisioterapia (19)35219428**

Assinatura do paciente

Nome do paciente

COMITÊ DE ÉTICA DE PESQUISA DA UNICAMP

 **(19)35218936**

7.4. Anexo 4 – Carta de aprovação do projeto no CEP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 16/03/06
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 028/2006
CAAE: 0011.0.146.000-06

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "EFEITO DO TEMPO DE INÍCIO DOS EXERCÍCIOS SOBRE O GRAU DE REABILITAÇÃO DO OMBRO, COMPLICAÇÕES E COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA - ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Laura Ferreira de Rezende

INSTITUIÇÃO: CAISM-UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 02/02/05

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/03/07

II - OBJETIVOS

Avaliar a associação entre o tempo de início dos exercícios com o grau de reabilitação do movimento do ombro, das complicações e das compensações linfáticas pós-operatórias em mulheres submetidas a mastectomia radical com esvaziamento axilar.

III - SUMÁRIO

O estudo será um ensaio clínico controlado randomizado, realizado com mulheres portadoras de câncer de mama submetidos à mastectomia radical com esvaziamento axilar, internadas na Enfermaria de Oncologia do CAISM-UNICAMP. As pacientes que preencherem os critérios estabelecidos serão alocadas aleatoriamente a um dos dois grupos. O grupo um fará exercícios precoces e o grupo dois exercícios no período tardio. Será feita uma avaliação inicial em todas as pacientes na fase pré-operatória e outra no 60º dia pós-operatório, utilizando-se sempre o mesmo instrumento para registro dos dados referentes a complicações pós-operatórias. Os dados serão coletados no período de internação na Enfermaria de Oncologia e em cada reavaliação no Ambulatório de Fisioterapia. A técnica fisioterapêutica utilizada será a cinesioterapia. No projeto, a pesquisadora reconhece que muitas questões são pouco exploradas quando associam a realização dos exercícios com o aumento ou redução das complicações pós-operatórias. Mas afirma que o estudo na forma como a reabilitação será preconizada, não haverá riscos e/ou prejuízos para a paciente, já que em ambos os grupos as mulheres serão treinadas a fazer os exercícios tanto de maneira precoce como tardiamente. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido informa que as pacientes, de ambos os grupos terão benefícios que favorecem a recuperação diminuindo possíveis sequelas funcionais, facilitando o retorno às atividades da vida diária e a integração social e pessoal. Refere também que as mulheres que aceitarem participar do estudo poderão optar por deixar e/ou pedir esclarecimento sobre o



mesmo a qualquer momento, sem que isso prejudique o tratamento fisioterapêutico que o serviço normalmente oferece. Garante o sigilo sobre a identidade da paciente, sendo todas as informações obtidas nessa pesquisa somente para publicações científicas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após resposta as pendências levantadas pela plenária do Comitê de Ética em Pesquisa, o projeto encontra-se adequadamente estruturado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é adequado. A relação risco/benefício é satisfatória.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.)

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso do projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de fevereiro de 2006


Prof. Dr. Carmen/Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



CEP, 24/10/06.
(PARECER PROJETO: Nº 028/2006)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “EFEITO DO TEMPO DE INÍCIO DOS EXERCÍCIOS SOBRE O GRAU DE REABILITAÇÃO DO OMBRO, COMPLICAÇÕES E COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA - ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Laura Ferreira de Rezende

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que retira os grupos de exercício no pós-operatório, passando a pacientes a realizar os exercícios de acordo com a rotina do serviço de fisioterapia do CAISM/UNICAMP, e altera o título para: “AVALIAÇÃO DAS COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS E RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE LINFEDEMA NOS PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA COM ESVAZIAMENTO AXILAR”, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na X Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de outubro de 2006.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

COMISSÃO DE PESQUISA 2006

Campinas, 21 de fevereiro de 2006

O protocolo de pesquisa "EFEITO DO TEMPO DE INÍCIO DOS EXERCÍCIOS SOBRE O GRAU DE REABILITAÇÃO DO OMBRO, COMPLICAÇÕES E COMPENSAÇÕES LINFÁTICAS NO PÓS-OPERATÓRIO DE CÂNCER DE MAMA – ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO" da pesquisadora Laura Ferreira de Rezende, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/FCM/Unicamp

Atenciosamente,



Profa. Dra. Lúcia Helena Costa Paiva
Presidente da Comissão de Pesquisa
Departamento de Tocoginecologia - DTG/FCM/UNICAMP

7.5. Anexo 5 – Aviso de recebimento REVISTA 1

> Date: Wed, 21 May 2008 11:34:05 -0400
> From: icarrio@hsp.santpau.es
> To: rezendelaura@hotmail.com
> Subject: Manuscript submitted to EJNM
>
> 21-May-2008
>
> Dear Dr. Rezende:
>
> Thank you very much for submitting the manuscript
> Evaluation of upper limb lymphatic function before breast cancer surgery by
lymphoscintigraphy to EJNM. The manuscript is now under review. We will inform you as soon
as possible about the outcome of the review process. You can check the status of the
manuscript at any time by logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/ejnm> .
>
> Sincerely,
>
> Ignasi Carrió M.D.
> EJNM Editor-in-Chief

7.6. Anexo 6 – Aviso de recebimento REVISTA 2

> From: cnm.mlk@verizon.net
> To: rezendelaura@hotmail.com
> Date: Tue, 20 May 2008 20:38:33 -0400
> Subject: CNM Submission Confirmation for Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection
>
> May 20, 2008
>
> Dear Dra Rezende,
>
> Your submission entitled "Evaluation of lymphatic compensation by lymphoscintigraphy in the postoperative period of breast cancer surgery with axillary dissection" has been received by the journal editorial office, as an Original Article submission.
>
> You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.
>
> <http://cnm.edmgr.com/>
>
> Your username is: LauraBrazil
> Your password is: rezende
>
> Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.
>
> Thank you for submitting your work to this journal.
>
> Kind Regards,
>
> Clinical Nuclear Medicine
>

7.7. Anexo 7 – Dados Gerais dos Sujeitos

n_pesq	n_pesq_pos	DN	DC	Idade	Dominancia	lado	Cirurgia	nivel
1	1	19/3/1941	18/9/2006	65,5	D	E	2	3
2	2	4/9/1939	18/9/2006	67,0	D	D	3	3
3	3	24/1/1969	18/9/2006	37,6	E	D	2	3
4		8/2/1972	25/9/2006	34,6	D	D	2	3
5		6/4/1926	4/10/2006	80,5	D	D	2	3
6		5/7/1964	2/10/2006	42,2	D	D	2	1
7	7	1/11/1959	2/10/2006	46,9	D	D	2	3
8	8	7/12/1936	9/10/2006	69,8	D	D	2	3
9	9	4/11/1939	23/10/2006	67,0		D	2	3
10	10	8/10/1954	16/10/2006	52,0		D	2	3
11	11	19/2/1959	6/11/2006	47,7	D	E	2	3
12	12	19/7/1940	13/11/2006	66,3	D	D	2	3
13		20/3/1967	22/11/2006	39,7		D	2	3
14		13/8/1946	29/11/2006	60,3	D	E	3	3
15	15	2/4/1956	27/11/2006	50,7	D	E	2	3
16	16	19/9/1964	22/11/2006	42,2		E	2	3
17	17	5/10/1939	27/11/2006	67,1		E	2	3
18	18	1/4/1944	29/11/2006	62,7	D	E	2	3
19	19	3/8/1943	4/12/2006	63,3	D	E	2	3
20	20	21/1/1940	6/12/2006	66,9	D	D	3	3
21	21	22/12/1938	20/12/2006	68,0		D	2	3
22	22	29/11/1929	22/1/2007	77,1	D	D	2	3
23	23	19/7/1933	29/1/2007	73,5	D	D	2	3
24	24	13/12/1930	22/1/2007	76,1		E	2	3
25	25	17/1/1930	22/1/2007	77,0	D	E	3	3
26	26	23/9/1929	5/2/2007	77,4	D	D	2	3
27		30/10/1952	1/3/2007	54,3	D	E	2	3
28		27/4/1961	5/2/2007	45,8	D	D	2	3
29		14/5/1963	21/5/2007	44,0		E	4	3
30		5/3/1952	28/3/2007	55,1	D	D	2	3
31		29/4/1946	21/5/2007	61,1	D	E	2	3
32	32	25/6/1952	23/5/2007	54,9	D	E	3	3
33	33	13/9/1947	12/3/2007	59,5	D	D	2	3
35		13/9/1940	19/3/2007	66,5	D	E	2	0
36		21/2/1941	21/3/2007	66,1		E	3	3
37		29/9/1952	18/6/2007	54,7	D	E	3	3
38		30/9/1923	18/6/2007	83,7	D		3	3

linfonodos	linf_comp	peso	altura	IMC	Qtprevia	Estadio	FIGADO_PRE	FIGADO_POS
18	14	61	1,6	23,82813	0	IIIB	Discreto	Discreto
12	10	67	1,6	26,17188	4	IIIB	Discreto	Discreto
28	17	87	1,59	34,4132	3	IIB	Ausente	Acentuado
22	21	110	1,7	38,06228	4	IIIC	Moderado	Discreto
16	0	59	1,75	19,10204	0	IA	Ausente	Ausente
11	11	85	1,65	31,2213	6	IV		
23	0	70	1,69	24,50895	0	IA	Discreto	Moderado
27	1	89	1,68	31,53345	0	IIIA	Ausente	Discreto
		89	1,72	29,91482	0	IIIB	Discreto	Discreto
18	0	81	1,62	30,8642	3	IIIC	Discreto	Discreto
25	2	51	1,5	22,66667	4	IIIA	Moderado	Acentuado
24	1	52	1,52	22,50693	0	IIA	Discreto	Discreto
26	22	58	1,58	23,23346	4	IIIB	Moderado	
13	1	52	1,52	22,50693	6	IV	Discreto	
28	6	90	1,73	30,07117	4	IIIA	Ausente	Moderado
17	12	82	1,54	34,57581	4	IIIB	Acentuado	Acentuado
20	0	64	1,64	23,79536	0	IIA	Ausente	Acentuado
25	0	65	1,45	30,67776	0	IIIB	Ausente	Discreto
16	1	94	1,65	34,52709	0	IIA	Discreto	Discreto
11	0	44	1,54	18,55288	0	IIIB	Discreto	Acentuado
19	2	78	1,68	27,4589	3		Discreto	Acentuado
24	0	58	1,57	23,53037	0	IIB	Discreto	Discreto
29	6	91	1,49	40,98914	0	IIIC	Ausente	Ausente
25	10	81	1,58	32,44672	0	IIIA	Ausente	Ausente
15	0	80	1,58	32,04615	0	IIA	Ausente	Ausente
36	0	59	1,58	23,43374	0	IIA	Discreto	Discreto
3	0	66	1,6	25,78125	0	IA	Ausente	Ausente
27	2	70	1,6	27,34375	3	IIIB	Ausente	Ausente
15	1	80	1,6	31,25	0	IIA	Discreto	
2	0	50	1,4	25,5102	0	IIB	Ausente	Discreto
14	9	80	1,6	31,25	6	IIIB	Ausente	
9	4	75	1,6	29,29688	0	IIB	Ausente	Discreto
34	0	60	1,6	23,4375	0	IIB	Ausente	Moderado
4	0	58	1,5	25,77778	0	IA	Ausente	
18	0	78	1,53	33,44867	0	IIB	Ausente	
26	0	65	1,52	28,13366	0	IIA	Ausente	
18	8	52	1,5	23,11111	0	IIB	Discreto	

MED1_PRE	MED2_PRE	DISCORDANTE	MED_PRE	MED1_POS	MED2_POS	DISCORDANTE	MED_POS
2b	2b	não	2b	3c	3c	não	3c
4d	4d	não	4d	4d	4d	não	4d
1b	1b	não	1b	3c	3c	não	3c
1c	1c	não	1c	4d	4d	não	4d
1c	1c	não	1c	2b	2b	não	2b
4d	4d	não	4d				
1b	1b	não	1b	2c	2c	não	2c
1b	1b	não	1b	2b	2b	não	2b
1a	1a	não	1a	4d	4d	não	4d
1b	1b	não	1b	2c	2c	não	2c
1b	1b	não	1b	1c	1c	não	1c
1b	1b	não	1b	2b	2b	não	2b
1a	1a	não	1a				
2b	2c	SIM	2c				
1c	1c	não	1c	1c	1c	não	1c
2c	2c	não	2c	4d	4d	não	4d
1b	1c	SIM	1c	1b	1c	SIM	1b
2c	2c	não	2c	1c	1c	não	1c
2c	3c	SIM	3c	1c	1c	não	1c
2a	2a	não	2a	2c	2c	não	2c
2a	2a	não	2a	1c	1c	não	1c
1c	1c	não	1c	2b	2b	não	2b
2c	2c	não	2c	2c	2c	não	2c
4d	3c	SIM	4d	2c	2c	não	2c
2a	2a	não	2a	1c	1c	não	1c
1a	1a	não	1a	1a	1a	não	1a
1b	1b	não	1b	1c	1c	não	1c
2c	2c	não	2c	4d	4d	não	4d
3a	3a	não	3a				
1c	1c	não	1c	1c	1c	não	1c
1b	1b	não	1b				
2c	2c	não	2c	2c	2c	não	2c
1a	1b	SIM	1b	1a	1a	não	1a
2b	2b	não	2b				
2c	2c	não	2c				
2b	2b	não	2b				
2b	2a	não	2a				

MED2_BRACO_NORMAL	MED1_BRACO_NORMAL	MED_BRACO_NORMAL
1 ^a	1a	1a
2c	2c	2c
1b	1a	1b
2c	2c	2c
1b	1a	1b
4d	4d	4d
1c	1c	1c
1c	1c	1c
2b	2b	2b
2 ^a	2b	2b
1 ^a	1a	1a
1c	1c	1c
2b	2b	2b
3b	3b	3b
2b	2b	2b
2c	2c	2c
2 ^a	2a	2a
1c	1c	1c
2c	2c	2c
3c	4d	4d
2b	2b	2b
1 ^a	1a	1a
1b	1b	1b
1 ^a	1a	1a
1 ^a	1a	1a
1b	1b	1b
2b	2b	2b
1 ^a	1a	1a
2 ^a	2a	2a
2c	2c	2c
3b	3b	3b
2b	2b	2b

DN: data de nascimento
DC: data da cirurgia
Dominância: D: direito E: esquerdo
Lado: lado da cirurgia D: direito E: esquerdo
Cirurgia - Mastectomia Radical Halsted - 1
Mastectomia Radical Modificada Patey - 2
Mastectomia Radical Modificada Madden - 3
Quadrantectomia - 4
Nível: Nível de retirada dos linfonodos
Linfonodos: Nº de linfonodos ressecados
Linf comp: Nº de linfonodos comprometidos
IMC: peso/altura²
QT prévia: Nº de quimioterapias realizadas antes da cirurgia