

A biópsia de linfonodo sentinela não deve ser recomendada para pacientes portadores de melanoma espesso

Sentinel node biopsy should not be recommended for patients with thick melanoma

RENATO SANTOS DE OLIVEIRA FILHO, TCBC-SP¹; ALLISSON MONTEIRO DA SILVA²; DANIEL ARCUSCHIN DE OLIVEIRA³; GUSTAVO GIANOTTO OLIVEIRA³; FABIO XERFAN NAHAS, TCBC-SP⁴

R E S U M O

Objetivo: verificar se há alguma relação entre o estado histopatológico do linfonodo sentinela, a recorrência e a mortalidade decorrente do melanoma espesso em pacientes submetidos à BLS ao longo de um seguimento significativo. **Métodos:** Oitenta e seis pacientes portadores de melanoma espesso submetidos à BLS foram selecionados de um banco de dados prospectivo. A linfocintilografia, o mapeamento linfático e a detecção gama intraoperatória foram realizados em todos os pacientes. O linfonodo sentinela (LS) foi analisado por HE e por imunohistoquímica. Linfadenectomia total foi indicada para os pacientes com LS positivo. O estado histopatológico do LS foi relacionado à taxa de recorrência e de mortalidade por melanoma. **Resultados:** Cento e sessenta e seis LS foram retirados dos 86 pacientes. As idades variaram de 18 a 73 anos. Havia 47 mulheres e 39 homens. Micrometástases foram encontradas em 44 pacientes. Quarenta e dois pacientes foram submetidos à linfadenectomia total. Sete pacientes tiveram outro linfonodo positivo. Entre os 44 pacientes com LS positivo houve 20 recorrências e 15 mortes. Houve 18 recidivas e 12 mortes no grupo de LS negativo. A espessura de Breslow não apresentou correlação com o estado histopatológico do LS. O estado histopatológico do LS não interferiu nas taxas de recorrência e de mortalidade (teste de Fisher, $p=1.00$). A mediana de seguimento foi 69 meses. **Conclusão:** Considerando a falta de evidência de benefício, a BLS não deve ser indicada para pacientes com melanoma espesso fora de estudos clínicos.

Descritores: Melanoma. Micrometástase de neoplasia. Recidiva. Mortalidade. Biópsia de linfonodo sentinela.

INTRODUÇÃO

A incidência mundial de melanoma cutâneo tem aumentado e a sua alta letalidade é notória. A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é um procedimento necessário para estabelecer o microestágio dos estágios clínicos I e II do melanoma cutâneo, segundo as diretrizes do AJCC-2009¹. A presença ou ausência de metástases no linfonodo é o prognóstico mais importante para sobrevivência e recorrência em pacientes com melanoma cutâneo.

O procedimento de BLS em melanomas espessos tem sido questionado devido à percepção de mau prognóstico nesse subgrupo de pacientes, que tem um risco elevado de apresentar doença sistêmica. Atualmente, todos os pacientes com linfonodo sentinela positivo devem ser submetidos à linfadenectomia total. O benefício para os pacientes portadores de melanoma que apresentaram linfonodo sentinela positivo após uma retirada do linfonodo pode estar limitado aos pacientes cujas lesões apresentam grau intermediário na espessura de Breslow (1 a 4mm)². Estudos randomizados de triagem não demonstraram benefícios para pacientes com melanoma espesso (> 4mm) submetidos à BLS.

Este estudo teve por objetivo verificar se há alguma relação entre o estado histopatológico do linfonodo sentinela, a recorrência e a mortalidade decorrente do melanoma espesso em pacientes submetidos à BLS ao longo de um seguimento significativo.

MÉTODOS

Dados de pacientes portadores de melanoma espesso (Breslow > 4mm) submetidos à BLS entre agosto de 1994 e julho de 2010 foram revisados.

A linfocintilografia pré-operatória foi realizada em todos os pacientes com emprego de Tc^{99m} acrescido de Dextran 500 ou Fitato de sódio.

Com o objetivo de realizar a BLS, o mapeamento linfático com azul patente V e a detecção gama intraoperatória com o Neoprobe 1500 foram realizados para encontrar o linfonodo sentinela.

A BLS foi realizada de duas a 24 horas após a linfocintilografia. Os linfonodos foram analisados em busca de micrometástases pelo exame histológico convencional (Hematoxilina e eosina) e exame de coloração

Trabalho realizado no Centro de Prevenção de Câncer "Clínica Prof.Dr.Renato Santos - São Paulo" - SP-BR.

1. Cirurgião Oncológico, Doutor em Medicina pela FMUSP; 2. Cirurgiã de Cabeça e Pescoço, Mestre em Medicina pela UNIFESP; 3. Acadêmico de Medicina - Faculdade de Medicina Anhenbi-Morumbi, São Paulo - SP; 4. Cirurgião Plástico, Prof.Livre-Docente pela UNIFESP.

imunoistoquímica para os marcadores HMB45, proteína S-100 e Melan-A.

A linfadenectomia foi indicada para os pacientes com linfonodo sentinela positivo (com micrometástase). Os pacientes com linfonodos sentinela negativos não foram submetidos à linfadenectomia.

O seguimento foi feito para todos os pacientes a cada três meses nos três primeiros anos, a cada seis meses no quarto e no quinto ano após a BLS e anualmente a partir do sexto ano.

A mesma equipe cirúrgica operou e acompanhou todos os pacientes.

A espessura de Breslow na lesão primária foi utilizada para verificar se havia alguma relação entre as micrometástases e o linfonodo sentinela.

As taxas de recorrência e mortalidade de melanoma foram analisadas de modo a verificar o impacto de um linfonodo sentinela positivo.

As análises estatísticas foram feitas por meio do risco relativo, razão de chances e teste de Fisher, considerando a significância para $p < 0.05$.

RESULTADOS

Foram revisados os prontuários de 86 pacientes com melanoma espesso e contabilizados 166 linfonodos sentinela retirados. Eram 47 mulheres e 39 homens com idades variando de 18 a 73 anos, mediana de 58 anos.

O Índice de espessura de Breslow variou de 4,1 a 9,9mm (mediana = 5,4mm).

Micrometástases foram encontradas em linfonodos sentinela de 44 pacientes (51%). Foram submetidos à linfadenectomia total, 42 pacientes. Um paciente recusou a ressecção e o outro, à radioterapia adjuvante. Sete pacientes que fizeram a linfadenectomia tinham micrometástases em outros linfonodos. Os 42 pacientes tinham linfonodo sentinela negativo e não realizaram linfadenectomia complementar.

Entre os 44 pacientes com linfonodo sentinela positivo houve 20 recorrências e 15 mortes. Naqueles com linfonodo sentinela negativo houve 18 recorrências e 12 mortes.

A chance de um paciente com melanoma espesso e linfonodo sentinela positivo ter recorrência é apenas 1,17 maior do que um paciente com melanoma espesso e linfonodo sentinela negativo (OR = 1,17).

A chance de um paciente com melanoma espesso e linfonodo sentinela positivo morrer é apenas 1,39 maior que aquele com melanoma espesso e linfonodo sentinela negativo (OR = 1,39).

O estado histopatológico do linfonodo sentinela não influenciou nas taxas de recorrência e mortalidade desses pacientes (Fisher, $p = 1,00$). O acompanhamento médio foi 69 meses (oito a 158 meses).

DISCUSSÃO

Antes do procedimento de BLS, os pacientes portadores de melanoma com espessura de Breslow maior do que 4mm foram mais observados. Era esperado encontrar nesses pacientes um risco maior para metástases à distância e mortes por doença sistêmica³. Portanto, a linfadenectomia eletiva não se aplica a eles. Com o avanço da BLS, diferentes resultados de taxas de sobrevida e recorrência foram publicados, porém a utilidade da BLS em pacientes portadores de melanoma espesso ainda está indefinida.

Cherpelis *et al.* estudaram 201 pacientes com melanoma mais espesso que 3,0mm, e 180 estavam vivos, em um seguimento médio de 51 meses. Destes, 166 estavam vivos sem doença. Seus resultados indicaram que o status do linfonodo sentinela é preditivo de sobrevida livre de doença para os pacientes portadores de melanoma espesso⁴.

Estudando 131 pacientes com melanoma T4, Gershenwald *et al.* observaram que os pacientes com linfonodo sentinela negativo e ausência de ulcerações tinham uma taxa de sobrevida global de três anos de 86%, enquanto os pacientes portadores de melanoma T4 com linfonodo sentinela positivo e presença de ulcerações tinham uma taxa de sobrevida global de três anos de 57% ($P < 0.03$)⁵.

Revisando 126 pacientes portadores de melanoma espesso, Ferrone *et al.* desenvolveram um modelo prognóstico baseado na idade 60 anos, profundidade do melanoma >5,5mm, ulcerações e estado histopatológico do linfonodo sentinela. Eles observaram que o risco relativo de recorrência variou de um em pacientes sem a presença de fatores adversos, para 29,4 em pacientes com os quatro fatores de risco presentes. Concluíram que o estado histopatológico do linfonodo sentinela foi o mais forte preditor independente dos resultados⁶.

Carlson *et al.* relataram taxas de sobrevida de cinco anos de 47 a 62%, mostrando que taxas de sobrevida em longo prazo para pacientes portadores de melanoma espesso não eram raras. Concluíram que o estado histopatológico do linfonodo sentinela é um fator prognóstico independente de sobrevida importante em pacientes com melanoma espesso⁷.

Diversos autores recomendam a BLS para pacientes portadores de melanoma T4 com linfonodos clinicamente negativos (N0), independente de qual for a espessura de Breslow⁵⁻⁹. Nesses estudos, o estado histopatológico do linfonodo sentinela foi, de forma independente, o fator mais forte para a sobrevida dos pacientes com melanoma espesso.

Caraco *et al.* reviram 359 pacientes com espessura de Breslow superior a 4mm. As curvas de sobrevida não mostraram diferenças significativas entre os pacientes com linfonodo sentinela positivo e negativo¹⁰.

De acordo com nossos resultados, micrometástases foram encontradas em 42 dos 86 pacientes portadores de melanoma espesso (Breslow > 4mm). As taxas de recorrência e mortalidade nos pacientes com linfonodo sentinela positivo e negativo, não evidenciaram diferença estatística significante.

Muitos autores consideram o estado histopatológico do linfonodo sentinela um fator preditor de sobrevida livre de doença em pacientes com melanoma espesso, mas sem evidência de benefícios à sobrevida glo-

bal. Nossos resultados mostraram que as taxas de recorrência e de mortalidade não foram influenciadas pelo comprometimento histopatológico do linfonodo sentinela, quando o seguimento é longo (mediana de 69 meses). O "Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial" mostrou dados semelhantes^{11,12}.

Considerando a ausência de evidência de benefício, conclui-se que a biópsia de linfonodo sentinela deve ser evitada em pacientes portadores de melanoma espesso fora de estudo clínico.

A B S T R A C T

Objective: To ascertain whether there is any relationship between the state of the sentinel lymph node histopathology, recurrence and mortality from thick melanoma in patients undergoing SLNB over a long follow-up. **Methods:** Eighty-six patients with thick melanoma undergoing SLNB were selected from a prospective database. Lymphoscintigraphy, lymphatic mapping and intraoperative gamma probe detection were performed in all patients. The sentinel lymph node (SLN) was analyzed by HE and immunohistochemistry. Complete lymphadenectomy was indicated for patients with positive sentinel node. The histopathological SLN status was related to the rate of recurrence and mortality from melanoma. **Results:** One hundred and sixty-six SLNs were taken from the 86 patients. Ages ranged from 18 to 73 years. There were 47 women and 39 men. Micrometastases were found in 44 patients. Forty-two patients underwent complete lymphadenectomy. Seven other patients had positive lymph node. Among the 44 patients with positive sentinel node, there were 20 recurrences and 15 deaths. There were 18 recurrences and 12 deaths in the group with negative SLN. The Breslow thickness was not correlated with the histopathological SLN status. The histopathological SLN status did not affect the rates of recurrence and mortality (Fisher test, $p = 1.00$). The median follow-up was 69 months. **Conclusion:** Considering the lack of evidence of benefit, SLNB should not be indicated for patients with thick melanoma outside of clinical studies.

Key words: Melanoma. Micrometastasis of cancer. Recurrence. Mortality. Sentinel lymph node biopsy.

REFERÊNCIAS

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-206.
- Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 1.0 and less than or equal to 4mm (pT2-pT3). *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2223-34.
- Balch CM, Soong SJ, Milton GW, Shaw HM, McGovern VJ, Murad TM, et al. A comparison of prognostic factors and surgical results in 1,786 patients with localized (stage I) melanoma treated in Alabama, USA, and New South Wales, Australia. *Ann Surg.* 1982;196(6):677-84.
- Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, Cantor AB, Fitzmorris K, Reintgen DS, et al. Sentinel lymph node micrometastases and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):762-6.
- Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(2):160-5.
- Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, Brady MS, Coit DG. Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(7):637-45.
- Carlson GW, Murray DR, Hestley A, Staley CA, Lyles RH, Cohen C. Sentinel lymph node mapping for thick (>or=4-mm) melanoma: should we be doing it? *Ann Surg Oncol.* 2003;10(4):408-15.
- Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, Johnson TM, Chang AE, Cimmino VM, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer.* 2009;115(24):5752-60.
- Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (> or = 4mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(3):198-203.
- Caracò C, Celentano F, Lastoria S, Botti G, Ascierto PA, Mozzillo N. Sentinel lymph node biopsy does not change melanoma-specific survival among patients with Breslow thickness greater than four millimeters. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:1985-2025.
- Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242(3):302-11; discussion 311-3.
- Ross MI, Gershenwald JE. How should we view the results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1 (MSLT-1)? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):670-3.

Recebido em 08/06/2012

Aceito para publicação em 11/08/2012

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Oliveira Filho RS, Silva AM, Oliveira DA, Oliveira GG, Nahas FX. A biópsia de linfonodo sentinela não deve ser recomendada para pacientes portadores de melanoma espesso (>4mm). *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2013;40(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Renato Santos de Oliveira Filho

E-mail: renato.prevencao@terra.com.br