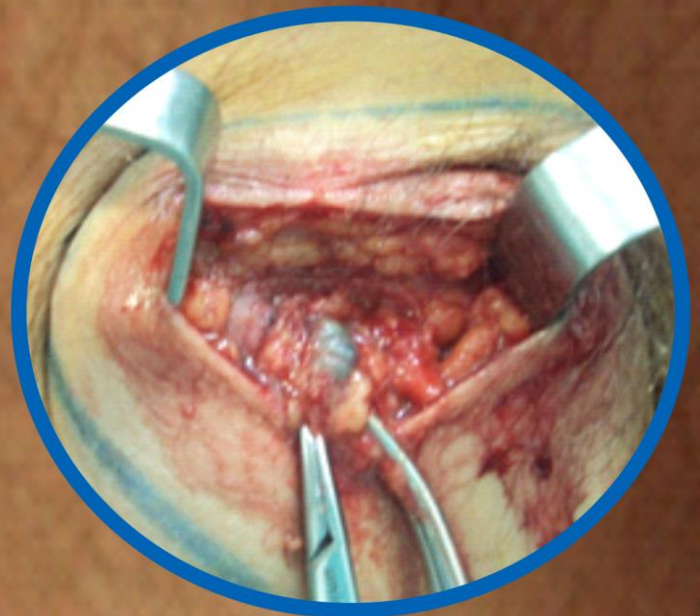


LINFONODO SENTINELA EM MELANOMA CUTÂNEO



Sabas Carlos Vieira
Danilo Rafael da Silva Fontinele

LINFONODO SENTINELA EM MELANOMA CUTÂNEO

Sabas Carlos Vieira

Danilo Rafael da Silva Fontinele

EDIÇÃO PRÓPRIA

COORDENAÇÃO EDITORIAL

Revisão

Sabas Carlos Vieira

Editoração eletrônica

Sabas Carlos Vieira

Danilo Rafael da Silva Fontinele

Adaptação da Capa

Danilo Rafael da Silva Fontinele

Linfonodo Sentinela em Melanoma Cutâneo/

Autores: Sabas Carlos Vieira, Danilo Rafael da Silva Fontinele.

Teresina: 2021

16p

ISBN 978-65-00-21394-2

AUTORES



Sabas Carlos Vieira

Doutor e Mestre pela Unicamp. Mastologista, Ginecologista, Cirurgião Oncológico, Cirurgião Geral. Ex-professor do curso de Medicina da UFPI (1998-2019). Residência em cirurgia geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Oncológica pelo AC Camargo Cancer Center- SP. Pós-graduado em Oncoplastia Mamária pela Santa Casa de Belo Horizonte-MG. Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia, Cancerologia, Cirurgia Oncológica e Febrasgo. Pós graduado em Predisposição Hereditária ao Câncer pelo Hospital Israelita Albert Einstein SP. Cirurgião Oncológico e Mastologista da Clínica Oncocenter (Teresina-PI).



Danilo Rafael da Silva Fontinele

Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Piauí - UESPI. Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Presidente da Liga Acadêmica de Oncologia do Piauí.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
DIAGNÓSTICO	6
PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA	7
REFERÊNCIAS	15

INTRODUÇÃO

O INCA estima que ocorrerão 8.540 novos casos de melanoma cutâneo no ano de 2021 no Brasil¹. Provavelmente este número é subestimado, pois muitos pacientes com melanoma *in situ* e inicial são tratados em consultórios e clínicas e não entram nas estatísticas do registro de câncer nacional.

A incidência de melanoma no mundo tem aumentado em homens e mulheres. A incidência é de 1 para cada 34 mulheres e 1 para cada 53 homens, sendo a idade mediana dos pacientes de 59 anos².

Nos Estados Unidos da América 84% dos melanomas são diagnosticados em estádios iniciais, 9% com doença regional e 4% já apresenta metástase à distância no momento do diagnóstico. Para os pacientes diagnosticados com melanoma menor que 1 mm de espessura de Breslow a sobrevida em 5 anos é superior a 90%³.

Já para os melanomas mais espessos (>1 mm), mas com doença regional, a sobrevida varia de 50-90% a depender da espessura, ulceração e taxa mitótica³.

Para os pacientes que apresentam metástase linfonodal (EC III) a taxa de sobrevida em 5 anos varia de 20-70% e depende do número de linfonodos comprometido (carga tumoral)³.

Por outro lado, os pacientes com doença metastática na apresentação inicial ou recorrente, historicamente apresentavam uma sobrevida de menos 10% em 5 anos. Com o surgimento de novas drogas, sobretudo os imunoterápicos, estes pacientes agora podem ter suas doenças controladas após remissão completa⁴.

Atualmente os subtipos clínicos do melanoma cutâneo são descritos em três grupos⁴:

- **Sem Dano solar crônico (“non-CSD”)**: melanoma cutâneo sem dano crônico induzido pelo sol;
- **Dano solar crônico (“CSD”)**: melanoma cutâneo na presença de dano solar crônico;
- **Acral**: que ocorre nas regiões palmar, plantar e subungueal.

Perfis genéticos diferentes têm sido observados dependendo do tipo de melanoma. Um estudo que avaliou 102 pacientes encontrou mutação do *BRAF* em 56% non-CSD, 6% CSD, 21% acral e somente 3% nos melanomas de mucosa. Por outro lado, a mutação do gene *KIT* não foi encontrada em nenhum paciente com non-CSD nesta série, porém estava presente em 28% CSD, 36% acral e 39% no melanoma de mucosa. Já a mutação do *NRAS* foi observada em 5 a 20% de todos os tipos de melanoma⁵.

Assinaturas genéticas para prever o comportamento biológico do melanoma têm sido desenvolvidas, mas necessitam de validação não sendo utilizadas ainda na prática clínica⁴.

Importante colher a história familiar para se decidir sobre o aconselhamento genético. Múltiplos casos na família, associação com câncer de pâncreas e múltiplos melanomas no mesmo paciente devem chamar a atenção para uma condição hereditária. Após um aconselhamento pré-teste o paciente deve decidir ou não sobre a realização de um painel genético para detectar mutações germinativas. Em sendo detectada mutação no gene *CDKN2A* deve-se atentar para associação com câncer de pâncreas e discutir realizar ressonância de abdome para rastreamento e na mutação do gene *BAP1* rastrear melanoma uveal e mesotelioma.

DIAGNÓSTICO

Uma vez realizado o diagnóstico histológico por biópsia excisional (preferida) ou incisional as margens necessitam ser ampliadas. No século passado o tratamento cirúrgico era realizado com uma margem de 5 cm, no entanto vários estudos randomizados demonstraram que uma margem tão ampla não era necessária, diminuindo as sequelas do tratamento cirúrgico e a necessidade de retalhos e enxertos de pele.

As margens recomendadas atualmente estão na tabela abaixo⁴.

Tabela 1. Margens cirurgia para tratamento de melanoma

Espessura do melanoma	Margem cirúrgica recomendada
Melanoma <i>in situ</i>	1 cm
Menor ou igual a 1mm	1 cm
>1-2 mm	1-2 cm
>2-4 mm	2 cm
>4 mm	2 cm

Fonte: NCCN⁴

PESQUISA DO LINFONODO SENTINELA

A indicação da pesquisa do linfonodo sentinela (LS) em melanoma deve ser realizada nos estádios iniciais. Embora nenhum estudo tenha demonstrado aumento de sobrevida com a realização da pesquisa do linfonodo sentinela em melanoma, a detecção de doença metastática linfonodal torna o estadiamento mais acurado. Na presença de linfonodo sentinela positivo o estadiamento muda para III, e nestes casos a terapia adjuvante tem aumentado a sobrevida global e livre de doença com a utilização de Nivolumab, pembrolizumabe e nos casos de mutação de BRAF 600 com o uso de dabrafenibe ou trametinibe⁴.

A pesquisa do LS deve ser realizada preferencialmente durante a biópsia excisional, pois a cirurgia do tumor primário pode alterar a rede de drenagem linfática sobretudo quando há rotação de retalhos e este cenário não foi avaliado ainda em estudos prospectivos⁴. No entanto, um estudo que avaliou a pesquisa do LS em 100 pacientes, que haviam se submetido a ressecção do tumor primário, encontrou 3 casos (9%) falso-negativos, sendo dois pacientes submetidos a rotação de retalhos locais⁶.

Em casos de LS negativo no HE deve ser realizado imunoistoquímica com os marcadores HMB-45 e Melan A⁴.

A taxa de LS metastático em melanomas iniciais varia de 5-40%, sendo o principal fator determinante a espessura do tumor primário. Outros fatores são: nível de Clark, taxa de mitoses, ulceração, invasão linfovascular, localização, linfócitos infiltrantes tumorais e regressão⁴. Pacientes com menos de 20 anos de idade tendem a ter uma taxa maior de LS positivo embora com prognóstico bom, enquanto pacientes com mais de 80 anos tendem a ter uma

taxa de LS positivo menor, embora com prognóstico pior do que os pacientes jovens⁴.

A pesquisa do LS tem uma taxa de complicação entre 5-10%, representada principalmente por seroma, infecção, deiscência, linfocisto, linfedema, lesão nervosa, hemorragia, hematoma, trombose venosa e erisipela. As taxas de complicações da pesquisa do LS são maiores na região inguinal do que na axila, cabeça e pescoço^{7,8}.

A indicação de linfonodectomia radical na presença de linfonodo sentinela positivo não tem sido associada a melhor sobrevida, e aumenta as complicações como seroma, deiscência da ferida operatória, linfedema e erisipela. Uma opção à linfonodectomia radical regional é o seguimento clínico com realização de ultrassonografia das cadeias de drenagem linfática a cada 4 meses nos primeiros dois anos e dos 3-5 anos a cada 6 meses. Nos pacientes que não puderem realizar este seguimento considerar linfonodectomia⁴.

A linfonodectomia também deve ser considerada nos casos de vários LS comprometidos.

Os três principais estudos que avaliaram o impacto do LS na sobrevida em melanoma cutâneo foram o MSLT1, DeCOG-SLT e MSLT2.

O MSLT1 iniciou o recrutamento em 1994 e os dados finais foram publicados em 2014. O desenho do estudo incluiu 1.347 pacientes com melanoma intermediário (1.2 - 3.5 mm) e 314 pacientes com melanoma espesso (>3.5 mm). Os pacientes foram randomizados para excisão versus excisão e LS, e se LS positivo era realizada linfonodectomia regional. A sobrevida melanoma específica foi 4% maior no grupo LS, no entanto não foi estatisticamente significativa. A sobrevida livre de doença foi 6.6% maior no grupo intermediário e 10.2% no grupo espesso nos pacientes que se submeteram a LS. Nos pacientes com LS positivo a sobrevida melanoma específica foi maior no grupo intermediário (HR 0.56; CI 95% 0.37-0.84)⁹.

O estudo DeCOG-SLT foi multicêntrico e de fase 3, realizado em 43 centros na Alemanha. O objetivo principal foi avaliar a sobrevida em pacientes com LS positivo comparando linfonodectomia com observação através de ultrassonografia a cada três meses. Foram randomizados 483 pacientes sendo 242 se submeteram a linfonodectomia e 241 a observação. No entanto, este estudo foi encerrado antes do planejado perdendo seu poder estatístico. A

sobrevida livre melanoma específica foi igual em 3 anos nos dois grupos. E a sobrevida global em três anos foi de 81.7% no grupo observação e de 81.2% no grupo da linfonodectomia. Também não houve diferença na sobrevida livre de doença 67.4% no grupo observação e 66.5% no grupo da linfonodectomia. Não foi possível identificar nenhum subgrupo que se beneficiasse da linfonodectomia. A taxa de linfedema no grupo da linfonodectomia foi de 8%, mas deve-se notar que o seguimento ainda era curto. No entanto, em uma análise multivariada baseada na intenção de tratamento da população estudada, a sobrevida global foi pior nos pacientes com metástase linfonodal maior que 1 mm (HR 2.96; 95% CI 1.98-4.42) e nos pacientes com melanoma com espessura maior que 2 mm (HR 3.4; 95% CI 1.93-6.21). A conclusão do estudo foi que pacientes com melanoma com metástase do LS menor ou igual a 1 mm não devem se submeter a linfonodectomia¹⁰.

Por último, o estudo MSLT-II randomizou pacientes com melanoma cutâneo com LS positivo para observação ou linfonodectomia. O estudo incluiu 1.713 pacientes com LS positivo no HE e 226 pacientes com LS negativo no HE, porém positivos no RT-PCR. A sobrevida livre melanoma específico foi igual nos dois grupos. Já a sobrevida livre de doença foi melhor no grupo da linfonodectomia (HR 0.31; CI 95% 0.24-0.41), mas sem diferença em eventos metastáticos à distância. No grupo da linfonodectomia os pacientes que tiveram linfonodo não sentinela positivo tiveram pior sobrevida livre de melanoma (HR 1.78, CI 95% 1.19-2.68). A incidência de linfedema foi de 24% no grupo linfonodectomia e 6% no grupo observação¹¹.

Em conclusão, a pesquisa do LS traz importante informação prognóstica que pode ditar a conduta adjuvante e, na presença de doença metastática no LS, a linfonodectomia deve ser considerada em pacientes com metástase maior que 1mm ou nos pacientes em que um seguimento adequado com US não seja possível. É sabido que a recidiva regional pode representar um problema de difícil controle pelo crescimento rápido do tumor, com ulceração, sangramento e envolvimento de estruturas vasculares regionais. Uma decisão compartilhada com o paciente é fundamental, bem como a discussão para tomada de decisão em reunião multidisciplinar com cirurgiões oncológicos, oncologistas clínicos e radioterapeutas.

Na tabela a seguir estão as indicações de biópsia do linfonodo sentinela em melanoma, que deve ser realizada com tecnécio e azul patente⁴.

Tabela 2. Indicações de biópsia do linfonodo sentinela em melanoma com tecnécio e azul patente

Estadiamento	Exames	Cirurgia	Adjuvância
IA(T1a) <0.8mm sem ulceração	Não recomendado de rotina	Excisão ampla	Não indicada
<i>Considerar LS >2mitoses/mm² ou invasão linfovascular</i>			
IB(T1b) <0.8mm com ulceração ou 0.8- 1mm	Não recomendado de rotina	Excisão ampla com ou sem LS	Não indicada
IIIA (LS positivo)	Exames de imagem de base BRAF	Linfonodectomia regional ou seguimento com US	Nivolumabe ou pembrolizumabe BRAF 600: dabrafenide ou trametinibe

Fonte: NCCN⁴

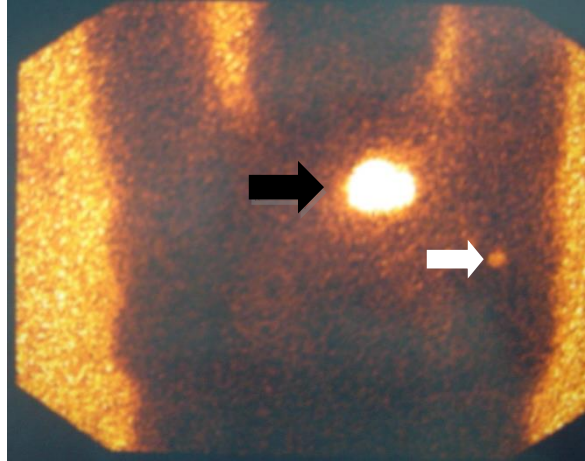


Figura 1. Paciente com melanoma no dorso (1.3 mm de Breslow), linfocintilografia mostrando LS na axila esquerda (seta branca) e sítio da injeção do tecnécio (seta preta).

Fonte: Acervo do autor



Figura 2. Melanoma no dorso, do caso anterior. Paciente sem evidência de doença 3 anos após a cirurgia, LS negativo no HE e imunoistoquímica.

Fonte: Acervo do autor



Figura 3. Melanoma com Breslow 0.5 mm, não realizado LS, paciente em seguimento há 6 anos sem evidência de recidiva após excisão ampla.

Fonte: Acervo do autor



Figura 4. Injeção do azul patente para identificar o LS (2 mL).

Fonte: Acervo do autor

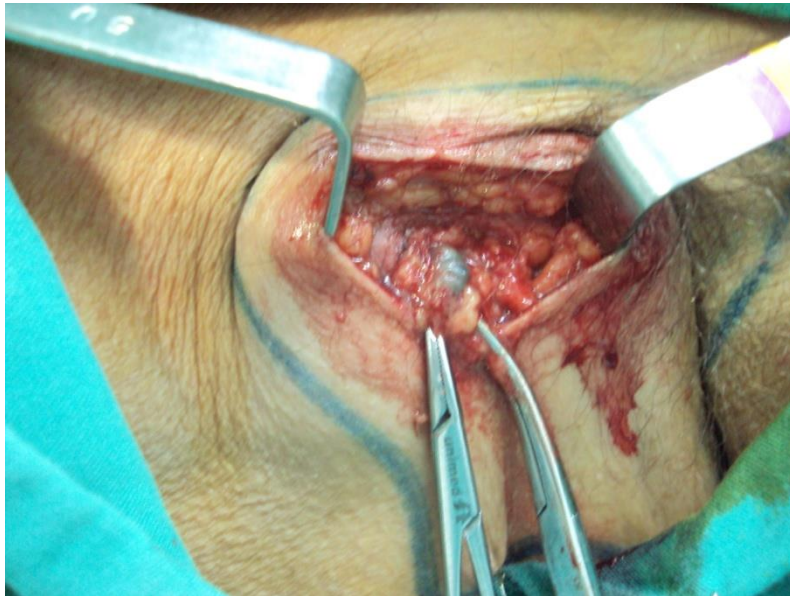


Figura 5. Linfonodo axilar marcado com azul patente e quente (captou o tecnécio também): dupla marcação.

Fonte: Acervo do autor



Figura 6. Resultado tardio de enxerto após ressecção de melanoma, paciente vivo e sem evidência de doença 7 anos após a cirurgia (Breslow 2 mm, LS negativo no HE e imunoistoquímica).

Fonte: Acervo do autor



Figura 7. Paciente com melanoma no dorso (1.8 mm de Breslow), ressecção ampla e LS, evoluiu em dois anos com metástase cerebral e órbita por progressão da doença.

Fonte: Acervo do autor

REFERÊNCIAS

1. INCA. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>Inca.gov.br. Acesso em 07 de março de 2021.
2. Rebecca L Siegel , Kimberly D Miller , Ahmedin Jemal. Cancer statistics 2016.CA Cancer J Clin 2016;66(1):7-30.
3. Charles M Balch , Jeffrey E Gershenwald, Seng-Jaw Soong, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27(36):6199-206.
4. NCCN. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp. Acessado em 07 de março de 2021.
5. John A Curtin , Klaus Busam, Daniel Pinkel, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. Clin Oncol 2006; 24(26):4340-6.
6. McCready DR, Ghazarian DM, Hershkop MS, et al. Sentinel lymph-node biopsy after previous wide local excision for melanoma. Can J Surg. 2001;44(6):432-4.
7. William R Wrightson , Sandra L Wong, Michael J Edwards, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. Ann Surg Oncol 2003;10(6):676-80.
8. Donald L Morton , Alistair J Cochran, John F Thompson, 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.

9. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):599-609.
10. Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757-767.
11. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2211-2222.