

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 21/07/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Gabriel Peres

**BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA
NA RECIDIVA LOCORREGIONAL DO
MELANOMA MALIGNO - Revisão
Sistemática**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo
Co-orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Botucatu
2020

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

**BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA NA RECIDIVA
LOCORREGIONAL DO MELANOMA MALIGNO - Revisão Sistemática**

Doutorando: Gabriel Peres

Orientador: Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo

Co-orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Peres, Gabriel.

Biópsia de linfonodo sentinela na recidiva
locorregional do melanoma maligno : revisão sistemática /
Gabriel Peres. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Antônio José Maria Cataneo
Coorientador: Juliano Vilaverde Schmitt
Capes: 40101029

1. Linfonodo sentinela. 2. Melanoma. 3. Recidiva.
4. Biópsia.

Palavras-chave: Biópsia de linfonodo sentinela; Linfonodo
sentinela; Melanoma; Recidiva.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Lidiane,
Por todo amor, carinho, dedicação, incentivo e notável compreensão ao longo da minha caminhada pela Medicina.

Ao nosso filho, Bento,
Cuja chegada aguardamos maravilhados.

Aos meus avós, Heraldo e Cevandyr,
Por todo amor e todo esforço para que eu alcançasse meus sonhos.
Pelos ensinamentos de vida que levarei para sempre comigo.

Aos meus pais, familiares e amigos que sempre me incentivaram.

A Carminha, Tufão e Mick que, incondicionalmente, sempre nos proporcionaram alegria e descontração.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo, exemplo de médico e professor, pela disponibilidade, pelo incentivo a que eu prosseguisse no doutorado, pela sua eficiência e por ter acreditado na viabilidade da nossa ideia.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt, por toda dedicação e incentivo à ciência, desde trabalhos anteriores que fizemos juntos, incluindo a ideia inicial deste trabalho, que partiu da discussão de um caso real do ambulatório oncológico, até as fases finais da tese.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que sempre nos inspiram e motivam a estudar de forma a que busquemos novas alternativas, não apenas à cura, mas a redução do sofrimento.

A todos os meus professores, desde a alfabetização até o doutorado, pelas portas infinitas que me abriram com a educação.

À Sra. Marluci, eficiente colaboradora da Biblioteca da FMB-UNESP, pelo auxílio nas minhas buscas bibliográficas.

À Sra. Márcia, colaboradora do PPG Cirurgia e Medicina Translacional, pela eficiência e paciência, auxiliando-me desde antes da matrícula.

Aos amigos, colegas, funcionários, médicos e docentes do Departamento de Dermatologia e Radioterapia, pessoas através das quais reverencio a toda Faculdade de Medicina de Botucatu, por todas as oportunidades de crescimento pessoal e profissional que me proporcionaram continuamente desde a residência médica, mestrado até o doutorado.

Lista de abreviaturas e siglas

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BLS – biópsia de linfonodo sentinela

CEP - comitê de ética em pesquisa

EL – esvaziamento linfonodal

FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

HILP - infusão isolada com hipertermia e quimioterapia

IC – intervalo de confiança

IT – *in transit*

LN – linfonodo

LNS – linfonodo sentinela

p. ex. – por exemplo

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RL – Recidiva locorregional

ROBINS-I - *“risk of bias in non-randomised studies - of interventions”*

SLMD - sobrevida livre de metástases a distância

SUS – Sistema Único de Saúde

Unesp – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Introdução: No melanoma primário, a aplicabilidade da biópsia de linfonodo sentinela (BLS), seguida ou não de esvaziamento linfonodal (EL) é conhecida. Na recidiva locorregional (RL) de melanoma, alguns serviços tendem a indicá-la, buscando estadiamento mais acurado para embasar condutas individualizadas aos pacientes, ainda que as evidências sejam insuficientes.

Objetivo: Avaliar o sucesso da BLS no encontro do linfonodo sentinela (LNS) e sua positividade na RL. Comparar a sobrevida entre os pacientes com LNS positivo e negativo. Verificar diferença na sobrevida pós EL.

Métodos: Revisão sistemática, através das bases MEDLINE via PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE e CENTRAL, buscando estudos experimentais e observacionais sobre BLS na RL de melanoma. Desfechos avaliados: sucesso na BLS pelo encontro do LNS, positividade para melanoma no LNS; sobrevida no subgrupo LNS positivo comparado com o negativo; sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com o negativo; sobrevida dos pacientes submetidos ao EL. Para metanálises, utilizaram-se *RevMan* 5.3 e *StatsDirect* 3.0.121.

Resultados: Foram identificados 1872 estudos, destes, seis estudos observacionais foram incluídos, totalizando 449 pacientes. O LNS foi encontrado em 98% das BLS (IC 95-100%, $I^2=53,7\%$ - seis estudos). LNS com 32% de positividade para melanoma (IC 19-47%, $I^2=84,6\%$ - seis estudos). A chance de sobrevida global em cinco anos foi 2,49 vezes maior no subgrupo com LNS negativo (IC 95% 1,41-4,38, $I^2=0\%$ - quatro estudos). Para os desfechos sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com o negativo e sobrevida de pacientes submetidos ao EL, não foram realizadas metanálises, por falta de dados.

Conclusão: A BLS na RL de melanoma apresenta alta taxa de sucesso no encontro do LNS, com positividade para o melanoma em um terço das BLS. Quando positivo, evidencia importante queda da sobrevida global. A falta de dados nos estudos primários não permitiram determinar efeito na sobrevida pós EL.

Palavras-chave: Melanoma; Recidiva; Linfonodo Sentinela; Biópsia de Linfonodo Sentinela

ABSTRACT

Background: In primary melanoma, the applicability of sentinel lymph node biopsy (SLB), followed or not by complete lymph node dissection (CLND) is known. In locoregional recurrence (LR) of melanoma, some groups may indicate it for more accurate staging to support individualized management, even with scarce evidence.

Objective: To evaluate success in SLB and its positivity in LR. Compare survival between patients with positive and negative sentinel lymph node (SLN). Check for survival modification after CLND.

Methods: Systematic review through databases such as MEDLINE via PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE and CENTRAL, searching for experimental and observational studies on SLB in melanoma LR. Outcomes assessed: success in SLB by finding the SLN, positivity for melanoma in the SLN; survival in the positive SLN subgroup compared to the negative one; disease-free survival in the positive versus negative SLN subgroup; survival of patients undergoing CLND. For meta-analyses, RevMan 5.3 and StatsDirect 3.0.121 were used.

Results: The total number of patients in six observational studies was 449, over 1872 studies identified. The SNL was found in 98% of SLB (95-100% CI, $I^2 = 53.7\%$, 6 studies). SLB detected 32% positivity for melanoma on SNL (CI 19-47%, $I^2 = 84.6\%$, 6 studies). The chance of five year overall survival was 2,49 higher in the negative SNL subgroup (95% CI 1.41-4.38, $I^2 = 0\%$, 4 studies). Meta-analyses were not performed due to lack of objective data for disease-free survival in the positive SLN subgroup compared to the negative one, neither survival of patients undergoing CLND.

Conclusion: SLB in melanoma LR has a high success performance in finding the SLN, with melanoma positivity in one third of the SLB. When positive, it shows a significant drop in overall survival. The lack of data in the primary studies did not allow to determine effect on post CLND survival.

Keywords: melanoma; recurrence; sentinel lymph node biopsy; sentinel lymph nodes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagens de corpo inteiro na projeção anterior, após uma (a) e quatro horas (b) das injeções do radiofármaco (fitato marcado com tecnécio 99) nas áreas pericicatriciais da ampliação de margem. Neste exemplo, observa-se o trajeto do radiofármaco nas vias linfáticas e sua concentração na projeção axilar dos LNS. Notam-se imagens na bexiga e no fígado, que correspondem a excreção do radiofármaco (evidente nas imagens a, c, d).....	19
Figura 2. Aparelho utilizado para detecção intraoperatória radioguiada do LNS (<i>gamma probe</i>).....	20
Figura 3. Biópsia de linfonodo sentinela - cadeia axilar.....	20
Figura 4. Linfonodo sentinela biopsiado.....	21
Figura 5. (a) Exemplo de recidiva local, representado por pápula hiperocrômica acometendo as adjacências da cicatriz cirúrgica de ampliação de margens do melanoma primário no membro inferior da paciente. (b) Detalhe macroscópico da lesão anteriormente descrita. (c) Dermatoscopia da lesão em questão	22
Figura 6. Fluxograma de elegibilidade dos artigos para metanálise.....	29
Figura 7. Gráfico em floresta de metanálise proporcional de efeitos aleatórios, evidenciando que o LNS foi encontrado em 98% dos pacientes (IC 95 a 100%, I ² = 53,7% - cinco estudos).....	35
Figura 8. Gráfico em floresta de metanálise proporcional de efeitos aleatórios, evidenciando que a positividade para melanoma no LNS foi de 32% (IC 19 a 47%, I ² = 84,6% - seis estudos).....	36
Figura 9. Gráfico em floresta de metanálise de razões de chance de efeitos fixos, evidenciando que a chance de sobrevida global em cinco anos foi 2,49 vezes maior no subgrupo LNS negativo (IC 95% 1,41 a 4,38, I ² = 0% - quatro estudos).....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela de classificação das categorias de tumor (T) - Tamanho da lesão primária (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	16
Tabela 2. Tabela de classificação das categorias de linfonodos (N) - metástase locorregional linfonodal e/ou extralinfonodal (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	16
Tabela 3. Tabela de classificação das categorias de metástases (M) - metástases à distância (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	17
Tabela 4. Estadiamentos clínico (cTNM) e clínico-patológico (pTNM) (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	18
Tabela 5. Estadiamento clínico-patológico (pTNM) (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	18
Tabela 6. Características dos estudos excluídos.	28
Tabela 7. Características gerais dos estudos incluídos.	30
Tabela 8. Desfechos avaliados nos estudos incluídos	31
Tabela 9. Risco de vieses (<i>ROBINS-I tool</i>).....	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	23
3. MÉTODOS	24
3.1. Critérios de inclusão	24
3.2. Bases de dados pesquisadas para identificação dos estudos	25
3.3. Seleção dos estudos	26
3.4. Parecer ético	27
3.5. Registro da revisão	27
4. RESULTADOS	28
4.1. Análise descritiva dos estudos incluídos	33
4.2. Efeitos da intervenção	35
4.2.1. Desfechos primários	35
4.2.1.1. Viabilidade (sucesso no encontro do LNS) da BLS	35
4.2.1.2. Positividade para melanoma no LNS	36
4.2.2. Desfechos secundários	36
4.2.2.1. Sobrevida no subgrupo LNS positivo comparado com BLS negativo	36
4.2.2.2. Sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com sobrevida livre de doença no subgrupo LNS negativo	37
4.2.2.3. Sobrevida dos pacientes submetidos a esvaziamento linfonodal	38
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
8. APÊNDICES E ANEXOS	46
8.1. Apêndice 1 – Ficha de extração de dados dos artigos	52
8.2. Anexo 1 - Apreciação do projeto pelo CEP – FMB/UNESP	46
8.3. Anexo 2 - Deliberação do CEP – FMB/UNESP nº 001/2015	47
8.4. Anexo 3 - Cadastro na Plataforma PROSPERO - CRD42018102181	48
8.5. Anexo 4 – <i>The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool</i>	53

1. INTRODUÇÃO

Melanoma, como um termo médico, foi definido de forma abrangente frente às lesões pigmentadas, no século XIX por Robert Carswell. Todavia, Hipócrates de Cós fizera menção a lesões sugestivas, entre os séculos IV e V a.C.¹

Segundo Armstrong (2004)², desde meados dos anos 1960, o diagnóstico de melanoma maligno aumentou cerca de 3-8% ao ano, principalmente em países de ascendência europeia, notavelmente em homens idosos. Apesar do consequente aumento da mortalidade absoluta por melanomas, houve concomitante aumento da sobrevida, em virtude do diagnóstico precoce. No transcorrer dos últimos 50 anos, ao diagnóstico, 60% morriam pela doença em comparação aos atuais 11%.²⁻³

Dentre os principais fatores de risco associados ao melanoma, devem ser destacados: histórico familiar (com destaque aos genes CDKN2A e CDK4), múltiplos nevos (sobretudo quando atípicos), câncer de pele prévio (melanoma principalmente, mas também cânceres de pele não-melanoma), imunossupressão, fototipo baixo e histórico de queimaduras solares.³

A fisiopatogenia do melanoma é complexa, tendo a radiação ultravioleta papel desencadeador importante, mas não exclusivo, por provocar mutações diretas ao DNA celular dos melanócitos e supressão dos mecanismos de apoptose. Tais fenômenos ocorrem através do estímulo a fatores de crescimento, redução da imunidade local, e indução de espécies reativas de oxigênio à partir da melanina. Tais respostas levam a seleção de células de comportamento maligno (desde etapas iniciais, como a neovascularização, até a metástase).⁴

Nesse sentido, o principal enfoque da prevenção primária consiste na fotoproteção solar, tanto UVA, quanto UVB, primordialmente na infância e na adolescência. Para tal, os meios físicos são os mais efetivos, todavia o uso de fotoprotetores tópicos modernos também são efetivos (ainda que considerados adjuvantes na fotoproteção solar).⁵

Uma vez que se considere a hipótese clínica de melanoma, indica-se biópsia excisional com 2mm de margem, de tal forma a não comprometer as propostas de tratamento seguintes. Admitem-se também biópsias incisionais (embora menos acuradas) de lesões grandes quando não for possível a remoção imediata da lesão toda e/ou esteja em locais que possam resultar em defeito funcional ou estético, especialmente na face ou extremidades. A dermatoscopia, além de importante para corroborar com o diagnóstico clínico, é útil para guiar o local mais sugestivo para amostragem nos casos em que se opte pela biópsia incisional.⁶

Uma vez diagnosticado o melanoma, faz-se necessário o estadiamento clínico, conforme esquematizado nas *tabelas 1 a 5*. É interessante mencionar que a determinação de fatores prognósticos remonta a Clark, que, em 1969, otimizou o sistema de micro estadiamento quanto à invasão da pele.

Seguindo-se a ele, Breslow, demonstrou a importância da aferição da espessura do melanoma primário, ainda sendo este o índice mais utilizado na atualidade.^{1,7}

Tabela 1. Tabela de classificação das categorias de tumor (T) - Tamanho da lesão primária (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

T		
pTx	Espessura tumoral não avaliável	
pT0	Sem evidência de tumor primário	
pTis	Melanoma in situ	
pT1	≤ 1,0 mm de espessura	pT1a < 0,8 mm sem ulceração
		pT1b < 0,8 mm com ulceração
		0,8 - 1 mm com ou sem ulceração
pT2	> 1,0 - 2,0 mm de espessura	pT2a > 1,0 - 2,0 mm sem ulceração
		pT2b > 1,0-2,0 mm com ulceração
pT3	> 2,0 - 4,0 mm de espessura	pT3a > 2,0-4,0 mm sem ulceração
		pT3b > 2,0-4,0 mm com ulceração
pT4	> 4,0 mm de espessura	pT4a > 4,0 mm sem ulceração
		pT4b > 4,0 mm com ulceração

Tabela 2. Tabela de classificação das categorias de linfonodos (N) - metástase locorregional linfonodal e/ou extralinfonodal (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

N		
Nx	Linfonodos regionais não avaliados	
N0	Sem evidência de metástase linfonodal	
N1	N1a - 1 linfonodo envolvido (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.	
	N1b - 1 linfonodo envolvido e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.	
	N1c - Presença de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose, sem envolvimento linfonodal.	
N2	2 a 3 linfonodos envolvidos, ou 1 linfonodo envolvido em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.	N2a - 2 ou 3 linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
		N2b - 2 ou 3 linfonodos envolvidos e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
		N2c - 1 linfonodo envolvido (sentinela ou não) em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
N3	4 ou mais linfonodos envolvidos, ou 2-3 linfonodos envolvidos em	N3a - 4 ou mais linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
		N3b - 4 ou mais linfonodos envolvidos ou linfonodos coalescentes e

associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.	ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N3c - Ao menos 2 ou 3 linfonodos envolvidos (ou coalescentes) em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
---	---

Tabela 3. Tabela de classificação das categorias de metástases (M) - metástases à distância (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

M	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.
M1a	M1a (0) - Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1a (1) - Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL elevados.
M1b	M1b (0) - Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1b (1) - Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL elevados.
M1c	M1c (0) - Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1c (1) - Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL elevados.
M1d	M1d (0) - Metástases para SNC e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1d (1) - Metástases para SNC e níveis séricos de DHL elevados.

Tabela 4. Estadiamentos clínico (cTNM) e clínico-patológico (pTNM) (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer	≥N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Tabela 5. Estadiamento clínico-patológico (pTNM) (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/T1b/T2a	N1a/N2a	M0
IIIB	T0	N1b/N1c	M0
	T1a/T1b/T2a	N1b/N1c/N2b	
	T2b/T3a	N1a a N2b	
IIIC	T0	N2b/N2c/N3b/N3c	M0
	T1a a T3a	N2c ou N3	
	T3b/T4a	Qualquer N pos	
	T4b	N1a a N2c	
IIID	T4b	N3 (a,b,c)	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Embora a abordagem terapêutica ainda esteja longe do desejado, muito se evoluiu em relação aos primórdios do tratamento de melanoma. No início do século XX, chegava-se a recomendar a ressecção em verdadeiros blocos com amplas margens, incluindo indicações de amputação, algumas destas que consideramos desnecessárias, hoje. Ainda assim, após confirmado o diagnóstico de melanoma, recomenda-se a ampliação de margens de 1cm para tumores com Breslow de até 1mm de espessura e pelo menos 2cm de margem para tumores com Breslow maior que 2mm de espessura.^{1,9}

Morton, na década de 1990, mas de forma ainda atual, introduziu técnicas relevantes, entre elas: o rastreamento linfático peri-operatório, com a linfadenectomia seletiva de linfonodos marcados, que determinavam metástase regional em pacientes com melanoma nos estágios clínicos de I a II.¹⁰⁻¹³ Entretanto, cabe mencionar que, anteriormente, defendera-se a dissecação eletiva dos linfonodos regionais. O esvaziamento linfonodal, de rotina, consumia tempo, recursos, eram muitas vezes desnecessários e apresentavam potenciais morbidades, em curto (infecção, trombose, edema) e longo

prazo (lesão neural e linfedema). Além disso, não é claro o quanto aumentaria a sobrevida global, exceto no subgrupo específico de pacientes com metástase linfonodal oculta.¹⁴⁻¹⁶

Segundo o Manual de Recomendações do Grupo Brasileiro de Melanoma, a indicação atual para realização da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) se dá para pacientes com melanomas cutâneos pT2 e pT3, sem doença linfonodal clinicamente detectável.¹⁷⁻¹⁸

Para realização da BLS, normalmente é realizada, inicialmente, captação do radiomarcador (*figura 1*), previamente injetado onde fora realizada a exérese do tumor primário. Geralmente, associa-se ao radiomarcador, a injeção do corante azul patente pericicatricial. Ambas marcações visam percorrer o trajeto de drenagem linfática até o primeiro linfonodo, chamado de sentinela. Portanto, a BLS consiste na remoção do primeiro linfonodo detectado no intra-operatório via *gamma probe* (*figura 2*) e/ou o pela visualização (no linfonodo) do corante injetado (*figuras 3 e 4*). A positividade ou negatividade que se atribui a este linfonodo sentinela (LNS) se deve ao achado histopatológico e que determinará a conduta seguinte, ou seja, realização ou não do esvaziamento linfonodal (EL).^{13,18}

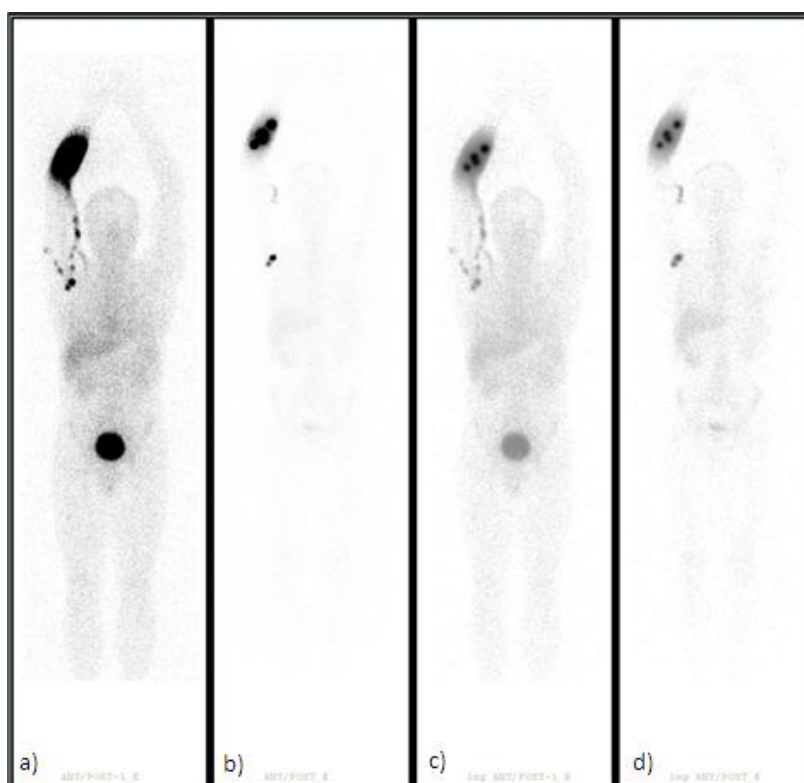


Figura 1. Imagens de corpo inteiro na projeção anterior, após uma (a) e quatro horas (b) das injeções do radiofármaco (fitato marcado com tecnécio 99) nas áreas pericicatriciais da ampliação de margem. Neste exemplo, observa-se o trajeto do radiofármaco nas vias linfáticas e sua concentração na projeção axilar dos LNS. Notam-se imagens na bexiga e no fígado, que correspondem a excreção do radiofármaco (evidente nas imagens a, c, d). (fonte: imagens obtidas no serviço de Medicina Nuclear do HC-UNESP - cortesia do Dr. Roberto Augusto de Pádua Junior)



Figura 2. Aparelho utilizado para detecção intraoperatória radioguiada do LNS (*gama probe*). (fonte: fotografia realizada no serviço de Medicina Nuclear do HC-UNESP - cortesia do Dr. Roberto Augusto de Pádua Junior)



Figura 3. Biópsia de linfonodo sentinela - cadeia axilar. (fonte: fotografia – arquivo pessoal - cortesia da Dra. Eloisa Bueno Pires de Campos)



Figura 4. Linfonodo sentinela biopsiado. (fonte: fotografia ampliada – arquivo pessoal - cortesia do Dr. Thiago Ceriza)

Estudo realizado no *M.D. Anderson Cancer Center* que avaliava preditores e padrões de falha no mapeamento de LNS em 1119 pacientes, identificou que, dos pacientes submetidos ao procedimento, 17% (186) apresentaram LNS positivo histologicamente, dos quais 97% (180) foram submetidos ao EL. Após seguimento médio de 30 meses, 37% (67) tiveram recidiva de melanoma, destes, 72% (48) correspondia a metástases à distância.¹⁴

Após todo o manejo preconizado para o melanoma primário, admite-se incidência de 2-10% de recidiva locorregional (RL), seja recidiva local, satelitose ou metástase *in transit* (IT), e que estão associadas a pior prognóstico e são marcadores de doença extensiva, ou seja, com alto risco de metástases à distância e morte.¹⁶ Ainda que haja divergências conceituais, pode-se definir recidiva local e satelitose pelo acometimento distando até 2 cm da cicatriz primária e IT, a mais de 2 cm, todavia ambas apresentam semelhante comportamento oncológico, não sendo considerados entidades à parte.¹⁵

Pelo fato de até 50% dos pacientes com melanoma primário e LNS negativo poderem já ter doença sistêmica, impõe-se a dúvida quanto ao papel da BLS, como ferramenta prognóstica, em pacientes com RL de melanoma, já que os trabalhos publicados nas últimas duas décadas, que defendem a BLS na RL, mencionam a vantagem da detecção precoce do comprometimento linfonodal e a capacidade de se evitar indicações intempestivas de EL ou terapêuticas quimioterápicas sistêmicas mais agressivas a pacientes de baixo risco, considerando a significativa piora do prognóstico quando identificada a progressão linfonodal. Assim, este ainda permanece um ponto controverso, carecendo de maior evidência para a apropriada decisão clínica em se indicar a BLS para RL (*figura 5*).¹⁹⁻²³

Com o advento do comprovado aumento no tempo livre de doença e aumento na sobrevida global de pacientes com melanoma estadio III, à partir do uso de drogas modernas, tais como o

ipilimumabe, um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4), o tema ganha especial importância também na RL, pois estes pacientes, uma vez adequadamente estadiados, poderão também se beneficiar destes novos tratamentos.²⁴

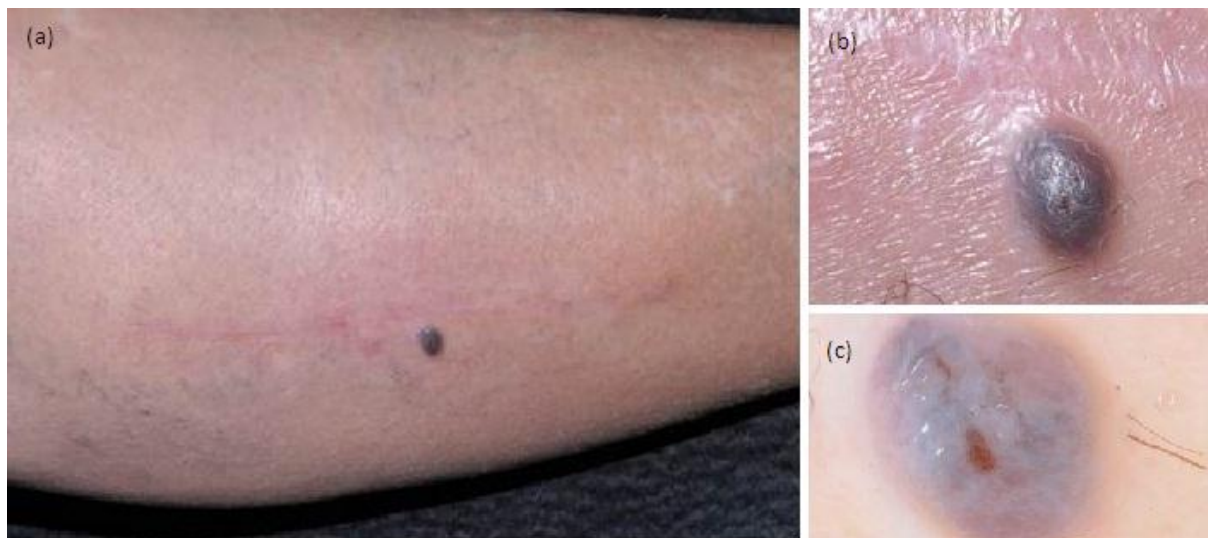


Figura 5. (a) Exemplo de recidiva local, representado por pápula hiperocrômica acometendo as adjacências da cicatriz cirúrgica de ampliação de margens do melanoma primário no membro inferior da paciente. (b) Detalhe macroscópico da lesão anteriormente descrita. (c) Dermatoscopia da lesão em questão. (fonte: fotografias do Departamento de Dermatologia e Radioterapia FMB-UNESP - cortesia da Sra. Eliete Correia Soares)

Considerando o que foi acima exposto, nota-se que ainda não há evidências suficientes para a indicação formal de realização de BLS em pacientes com RL (local, satelitose e metástase *in transit*), devido à escassez de dados sobre a viabilidade, taxa de positividade e capacidade preditiva prognóstica da pesquisa de LNS nesta população. Portanto, justifica-se a realização desta revisão sistemática para responder as perguntas: 1- O sucesso (encontro do LNS) e a positividade na BLS justificam a intervenção? 2 - A sobrevida e tempo livre de doença diferem quando a BLS é positiva ou negativa? 3 – O EL impacta na sobrevida ?

6. CONCLUSÃO

A realização de BLS nos casos de RL de melanoma maligno (local, sateliose ou IT), apresenta alta taxa de sucesso no encontro do LNS, com positividade para o melanoma em aproximadamente um terço das biopsias, e quando LNS é positivo para melanoma, evidencia importante queda da sobrevida global. A falta de dados nos estudos primários não permitiram determinar se houve melhora na sobrevida dos pacientes submetidos ao EL.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

A BLS é viável devido à alta frequência em que o LNS é encontrado e a positividade para melanoma adiciona informação prognóstica que poderá guiar a escolha de possíveis tratamentos adjuvantes. Desta feita, sua indicação está plenamente justificada, sobretudo se levado em conta a mudança de paradigma na sobrevida de pacientes com estadios mais avançados do melanoma, à partir de drogas recentemente liberadas no mercado.

IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Novos estudos de boa qualidade, prospectivos, se possível multicêntricos (devido à casuística reduzida), devem ser realizados para avaliarmos se devemos ou não indicar BLS no manejo de pacientes com RL, seguida ou não de EL.

Há pontos importantes que novas pesquisas poderão esclarecer, tais como as taxas de complicação nos diferentes subgrupos, impacto na qualidade de vida e se o EL modifica sobrevida especificamente de pacientes com RL.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Wainstein Alberto JA, Belfort Francisco A. Conduta para o melanoma cutâneo. Rev Col Bras Cir 2004; 31(3): 204-14
- 2) Armstrong B. Epidemiology of cutaneous melanoma and current trends. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, eds. Textbook of Melanoma. London: Martin Dunitz, 2004: 65–80.
- 3) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet 2005; (365): 687–701
- 4) Satyamoorthy K, Herlyn M. Cellular and molecular biology of human melanoma. Cancer Biol Ther 2002; (1):14–7.
- 5) Saraiya M, Glanz K, Briss PA, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. Am J Prev Med 2004; 27: 422–66.
- 6) Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: findings of a risk management panel study. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1278–83.
- 7) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172:902–8.
- 8) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, 2016.
- 9) Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and metaanalysis. Can J Surg 2003; 46: 419–26.
- 10) Cascinelli N, Morabito A, Santinami M et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial: WHO Melanoma Programme. Lancet 1998; (351) 793-96
- 11) Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996; (224)255- 63
- 12) Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. Mayo Clin Proc 1986; (61)697-705
- 13) Morton DL, Cagle LA, Wong J et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: technical details of a new procedure for clinical stage I melanoma. Paper presented at: Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology May 22, 1990 Washington, DC
- 14) Gershenwald JE. ASCO 2001: Critical Commentaries – Melanoma. The Oncologist 200;(6):402-6
- 15) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2001;19(16):3635-48.
- 16) Pawlik TW, Ross MI, Johnson MM, et al. Predictors and natural history of intransit melanoma after sentinel lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2005;12(8):587–96.
- 17) Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology

Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):399-413.

18) Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM). Recomendação para o Tratamento do Melanoma Cutâneo [citado 02 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>

19) Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997;15:1039—51.

20) Cascinelli N, Bufalino R, Marolda R, et al. Regional non-nodal metástases of cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:175—80.

21) Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg*. 2003;238(5):743-7

22) Nijhuis AAG, Santos Filho IDAO, Holtkamp LHJ, et al. Sentinel Node Biopsy for Melanoma Patients with a Local Recurrence or In-Transit Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug 12. doi: 10.1245/s10434-019-07699-9. [Epub ahead of print]

23) Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, et al. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000; 88(5):1063-71.

24) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-55.

25) Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. John Wiley & Sons. 2000.

26) Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.0.0. The Cochrane Collaboration; updated February 2008.

27) Sterne JA, Egger M. Funnelplots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.

28) Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al.. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

29) Mantel N, Haenszel MW. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst*. 1959;22:719-48.

30) Kimsey TF, Cohen T, Patel A, et al.. Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: implications for nodal basin staging. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1176-83. doi: 10.1245/s10434-009-0350-7.

31) Read R, Haydu L, Spillane A, et al.. The Role of Lymphadenectomy in Patients Who Develop in-Transit Melanoma Metastases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(suppl 7):9. doi:10.1111/ddg.12160

32) Read RL, Haydu L, Saw RP et al.. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):475-81. doi: 10.1245/s10434-014-4100-0

- 33) Yang CH, Yeh JT, Lo YF, et al.. Detection of micrometastasis in the sentinel lymph node via lymphoscintigraphy for a patient with in-transit metastatic melanoma. *Dermatol Surg*. 2003;29(9):990-3.
- 34) Dewar DJ, Powell BW. Sentinel node biopsy in patients with in-transit recurrence of malignant melanoma. *Br J Plast Surg*. 2003;56(4):415-7.
- 35) Terando AM, Carson WE 3rd. Individualized local treatment strategies for in-transit melanoma. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(14):1355-60.
- 36) Ribero S, Sportoletti BE, Osella-Abate S, et al.. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(4):355-59. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05358-X
- 37) Ra JH, McMasters KM, Spitz FR. Should all melanoma patients undergo sentinel lymph node biopsy? *Curr Opin Oncol*. 2006;18(2):185-8.
- 38) Beasley G, Speicher P, Sharma K, et al.. Sentinel Lymph Node Biopsy to Guide Management in Patients with Locally Recurrent Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20 (Suppl 1):S96. doi: 10.1245/s10434-013-2877-x.
- 39) Beasley GM, Hu Y, Youngwirth L, et al.. Sentinel Lymph Node Biopsy for Recurrent Melanoma: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2728-33. doi: 10.1245/s10434-017-5883-6.
- 40) Coventry BJ, Chatterton B, Whitehead F, et al.. Sentinel lymph node dissection and lymphatic mapping for local subcutaneous recurrence in melanoma treatment: longer-term follow-up results. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3 Suppl):203S-7S.
- 41) Gipponi M, Solari N, Giovinazzo D, et al.. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with local recurrence or in-transit metastasis of melanoma. *Anticancer Res*. 2014;34(6):3197-203.
- 42) Gonzalez AB, Jakub JW, Harmsen WS, et al.. Status of the Regional Nodal Basin Remains Highly Prognostic in Melanoma Patients with In-Transit Disease. *J Am Coll Surg*. 2016;223(1):77-85.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.025.
- 43) Dong XD, Tyler D, Johnson JL, et al. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000;88:1063-71.
- 44) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection for observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-22.
- 45) 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;17:757-67.