

# A Importância da Análise do Linfonodo Sentinela no Prognóstico do Melanoma Cutâneo

*Luiza Soares Berenbaum*<sup>1</sup>

*Thaís Alvarenga Ceroni*<sup>1</sup>

*Amanda Barata Reis*<sup>2</sup>

*Ana Carolina Palhota Menezes*<sup>3</sup>

*Ana Rita Moás Xavier*<sup>4</sup>

*Bianca Vianna Pedrosa*<sup>3</sup>

*Clara Fernandes Louback*<sup>4</sup>

*Fernanda Vianna Pedrosa*<sup>3</sup>

*Maria Eduarda Ferreira Macario*<sup>5</sup>

**Resumo: Introdução:** O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna originada dos melanócitos e tem origem neuroectodérmica. Embora apresente baixa incidência, possui alta letalidade pelo seu alto potencial de metástases. A disseminação das metástases ocorre principalmente por via linfática, sendo definido como linfonodo sentinela o primeiro linfonodo a drenar o tumor primário, o qual geralmente é local de implantação do tumor. A positividade do linfonodo sentinela é o principal determinante do prognóstico, caracterizando evoluções mais graves. **Objetivos:** Avaliar a importância da análise do linfonodo sentinela no prognóstico dos pacientes com melanoma cutâneo. **Metodologia:** Revisão de Literatura sobre o tema a partir de artigos científicos, nas plataformas Scielo, Google Acadêmico e PubMed, através das palavras-chaves: “melanoma cutâneo”, “melanoma”, “melanoma tratamento” e “linfonodo sentinela”. **Discussão:** A técnica de identificação do linfonodo sentinela viabiliza a análise histológica, capaz de identificar com alto grau de precisão, pacientes com melanoma inicial com metástases nodais. A partir de diversos estudos baseados no índice de Breslow, que relacionam a espessura da lesão com a positividade do linfonodo sentinela, a biópsia deste demonstra efetividade para prever recorrências de melanoma cutâneo, como também para avaliar a sobrevida do paciente. **Conclusão:** A positividade do linfonodo senti-

---

1 Graduada do 4º ano do Curso de Medicina da EMSM e diretora da Liga Acadêmica de Dermatologia – LADERM

2 Graduada do 4º ano do Curso de Medicina da EMSM e ligante da Liga Acadêmica de Dermatologia – LADERM

3 Graduada do 5º ano do Curso de Medicina da EMSM e ligante da Liga Acadêmica de Dermatologia – LADERM

4 Graduada do 2º ano do Curso de Medicina da EMSM e ligante da Liga Acadêmica de Dermatologia – LADERM

5 Graduada do 6º ano do Curso de Medicina da EMSM e ligante da Liga Acadêmica de Dermatologia – LADERM

nela associada a biópsia do mesmo, permite o estadiamento da doença. O estudo ressalta a importância de um diagnóstico de alta precisão e precoce, além de manejo adequado da lesão inicial por meio da análise do linfonodo sentinela. **Palavras-Chave:** melanoma cutâneo; melanoma; linfonodo sentinela; biópsia de linfonodo sentinela.

**Abstract: Introduction:** The cutaneous melanoma is a malignant neoplasm originated from melanocytes and has neuroectodermal origin. Although it presents low incidence, it shows high lethality because of your high metastatic potential. The metastatic dissemination mainly occurs by lymphatic way, thereby the first lymph node to dry the primary tumor is the sentinel lymph node, the one of which is usually the spot of tumor implantation. The positivity of the sentinel lymph node is the main determinant of the prognostic, featuring more dangerous evolutions. **Objectives:** To evaluate the importance of the analysis of the sentinel lymph node to the prognostic of cutaneous melanoma. **Methodology:** This is a literature review about the theme starting of scientific articles, on the platforms Scielo, Academic Google e PubMed through the keywords “melanoma”, “cutaneous melanoma”, “treatment melanoma” and “sentinel lymph node”. **Discussion:** It was developed as a technique of identification of sentinel lymph nodes, that increases the histologic analysis, which can identify high degrees of precision patients with initial melanoma and metastatic nodes. Based on several studies through the Breslow’s indices, that connect the lesion thickness with the positivity of the sentinel lymph node, the biopsy of the sentinel lymph node shows itself proper to predict the recurrence of cutaneous melanoma as well to evaluate the survival of the patient. **Conclusion:** The positivity of the sentinel lymph node associated with the biopsy of the sentinel lymph node applies to the staging of the disease. The study highlights the importance of a precocious and accurate diagnosis, besides an appropriate management of the initial lesion through the analysis of the sentinel lymph node. **Keywords:** cutaneous melanoma; melanoma; sentinel lymph node; biopsy of sentinel lymph node.

## Introdução

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna originada dos melanócitos, células da pele produtoras de melanina, substância responsável pela cor da pele e por proteger contra os danos da radiação ultravioleta. Tem origem neuroectodérmica, a partir do deslocamento dos melanócitos para a pele, podendo migrar também para úvea, meninges e membranas mucosas (MÂNICA & LANG, 2017; DOS SANTOS *et al.*, 2018).

Apenas 3% das neoplasias de pele no Brasil são causadas por melanomas (INCA, 2020). Embora sua incidência seja baixa, o melanoma é o câncer de pele com maior letalidade, pelo seu alto potencial de enviar metástases para órgãos distantes. Se diagnosticado em fase inicial, a sobrevida é alta, porém na presença de metástases à distância, a sobrevida em 5 anos é de apenas 16% (COSTA *et al.*, 2018).

A disseminação das metástases ocorre principalmente por via linfática, sendo pele e linfonodo os sítios mais acometidos. O primeiro linfonodo da via a receber drenagem da região onde o tumor primário está, nomeia-se linfonodo sentinela (LNS), o qual geralmente é o sítio primário de implantação do tumor. Desse modo, é um importante preditor da condição de toda rede linfática (AZULAY & AZULAY-ABULAFIA, 2017; DELAZERI *et al.*, 2018).

A presença de linfonodo sentinela positivo é o principal determinante do prognóstico, apresentando associação com maior número de óbitos e recorrências. Além disso, é fator essencial para estadiamento e tratamento, sendo importante sua avaliação por meio de exame físico e estudos de imagem (GRANZOTTO, 2011; SILVA *et al.*, 2010).

Segundo MATHEUS & VERRI (2015), o melanoma cutâneo é responsável por cerca de 79% das mortes por câncer de pele e apresenta incidência crescente em todo o mundo, tendo grande importância médica. Sendo assim, o atual trabalho visa avaliar a importância da análise do linfonodo sentinela no prognóstico dos pacientes com melanoma cutâneo.

## Materiais e métodos

Neste artigo foi realizada uma Revisão de Literatura acerca da im-

portância da análise do linfonodo sentinela no prognóstico de melanoma cutâneo, com base no acesso de artigos científicos, correspondentes ao período de 1992 a 2020, nas línguas portuguesa e inglesa, através das plataformas Scielo, Google Acadêmico e PubMed, a partir da utilização das palavras-chaves: “melanoma cutâneo”, “melanoma”, “melanoma tratamento” e “linfonodo sentinela”. Além disso, como suporte para a pesquisa houve a utilização de livros e sites de instituições.

## Discussão

A presença de metástases em linfonodos é o mais importante fator prognóstico em pacientes com melanoma. A disseminação ocorre, principalmente, por via linfática, de modo ordenado e sequencial, da mesma forma que é verificado em outros tumores sólidos. O linfonodo sentinela, primeiro da cadeia linfática a receber drenagem, permite predizer o estado de toda esta cadeia (LAGES *et al.*, 2011).

A importância do LNS para o prognóstico do melanoma cutâneo foi estabelecida por um estudo feito em 1992. Era necessário determinar um método preciso para selecionar os pacientes que deveriam ser submetidos à linfadenectomia, visando poupar os pacientes que não se beneficiariam da cirurgia e de complicações pós-operatórias. Foi desenvolvida, assim, uma técnica que permitiu a identificação do LNS para análise histológica e foi capaz de identificar, com alto grau de precisão, pacientes com melanoma em estágio inicial com metástases nodais que, portanto, se beneficiariam da linfadenectomia radical (MORTON *et al.*, 1992).

Diversos estudos foram realizados comparando a espessura do melanoma (método de Breslow) com a positividade do linfonodo sentinela, mostrando que há uma associação positiva entre maior espessura e maior incidência de positividade do LNS. Assim, a espessura do melanoma primário pode ser usada como indicador de provável metástase nodal, mas a detecção de células tumorais no linfonodo sentinela constitui um método mais preciso para determinar prognóstico do melanoma, sendo, na atualidade, padrão ouro para melanoma com índice Breslow maior que 1 mm ou, independente da espessura, para aqueles com outras características como Clark maior que III ou ulceração (GERSHENWALD *et al.*, 1999; MORTON *et*

*al.*, 2006; OLIVEIRA, 2007). Vale destacar que essas características - índice Breslow maior que 1 mm, Clark maior que III ou ulceração - somadas a um linfonodo sentinela positivo têm relação intrínseca com o potencial de metástase em casos de melanoma fino ( $\leq 1$  mm), sendo, portanto, importantes não só para prever casos de pior prognóstico, como também para orientação quanto à linfadenectomia. Em casos de LNS negativo, o prognóstico dos pacientes ainda é, em geral, favorável (SILVA *et al.*, 2010; LAGES *et al.*, 2011).

Sendo assim, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é utilizada não só para prever recorrências de melanoma cutâneo, como também para avaliar a sobrevida do paciente, apresentando mínima morbidade. Quando a mesma ainda é combinada com linfadenectomia imediata para metástase de linfonodo sentinela, pode melhorar a sobrevida geral livre de doença (SILVA *et al.*, 2010).

É importante ressaltar que, segundo o Instituto Oncoguia - uma ONG que realiza projetos e pesquisas sobre diversos tipos de câncer - a área corporal e a presença de gânglios com células do melanoma indicarão a necessidade ou não de linfadenectomia e, quando realizada, o número de linfonodos excisados. O linfedema é um efeito comum da linfadenectomia e sua localização dependerá da escolha dos linfonodos para excisão. Caso os linfonodos não estejam aumentados, faz-se a BLS para o estudo da disseminação do melanoma.

O Grupo Brasileiro de Melanoma de 2019 recomenda o uso de linfocintilografia pré-operatória associada à tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPET-CT) previamente ao procedimento. Pode ser realizada ou não a injeção de até 2 ml de azul patente pericicatricial no momento da cirurgia, antes da ampliação de margens. Caso seja identificada mais de uma base de drenagem, a recomendação é a exploração cirúrgica de todas aquelas identificadas pelas técnicas de mapeamento linfático empregadas (GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA, 2019).

## **Resultados**

Oliveira *et al.*, em um estudo envolvendo 80 pacientes, analisou que em 26 pacientes (32,5%) o linfonodo sentinela foi positivo e em 54 (67,5%),

negativo. No grupo de pacientes com linfonodo sentinela positivo, a espessura do tumor estava entre 0 e 1,0 mm em três, entre 1,01 e 2,0 mm em quatro, entre 2,01 e 4,0 mm em sete e maior que 4,0 mm em onze. No grupo de pacientes com linfonodo sentinela negativo, por outro lado, Breslow 0 - 1 mm foi encontrado em nove; 1,01 - 2 mm, em 25; 2,01 - 3,0 mm, em 13 e maior que 4,0 mm, em sete. Dos pacientes com LNS positivo, 45,9% apresentavam Breslow acima de 4,0 mm, enquanto aqueles com LNS negativo apenas 13,0% se enquadram nessa categoria. A espessura do tumor foi significativamente diferente entre os grupos com LNS positivo e negativo, o que confirma essa associação ( $p=0.008$ ), visto que o índice de Breslow determina a espessura tumoral - dimensão vertical a partir do ponto mais profundo de invasão ao topo da camada granulosa ou à célula mais superficial em caso de ulceração - usando uma ocular micrométrica subdividida em 1mm; 1,01 mm-2 mm; 2,01-4 mm; > 4 mm (OLIVEIRA *et al.*, 2007; FERNANDES *et al.*, 2005).

No grupo de pacientes com linfonodo sentinela negativo, a recorrência da doença ocorreu em apenas 13,5%, enquanto no com LNS positivo, em 43,5%, o que aponta para a associação de recorrência tumoral e LNS positivo. Dos pacientes com linfonodo sentinela positivo, em cinco (21,7%) a doença evoluiu para óbito; isso foi encontrado em quatro (7,7%) daqueles com LNS negativo. Não houve associação estatisticamente significativa de recorrência do tumor e óbito (OLIVEIRA *et al.*, 2007).

Além disso, o índice mitótico  $\geq 5/\text{mm}^2$ , assim como a fase de crescimento vertical também foram associados ao LNS positivo. Dois estudos foram incluídos na meta-análise do índice mitótico (OLIVEIRA FILHO *et al.*, 2003; RANIERI *et al.*, 2006). No total, 29 casos apresentaram índice mitótico  $\geq 5/\text{mm}^2$  e, dentre esses, oito apresentavam LNS positivo. Houve 232 casos com índice mitótico  $< 5/\text{mm}^2$ , e 10 deles tinham LNS positivo. Em relação à fase de crescimento vertical, a meta-análise incluiu três estudos com um total de 169 casos apresentando fase de crescimento vertical e, dentre esses, 16 tinham LNS. No grupo sem fase de crescimento vertical, houve 138 casos, dentre os quais cinco tinham LNS. Vale ressaltar que, considerando oito estudos, havia ulceração em 67 casos e, dentre esses, 4 tinham LNS positivo; 879 casos não tinham ulceração, e houve 44 LNS posi-

tivos no último grupo. Com isso, a ulceração foi associada à presença de linfonodos sentinela positivos (OR: 2,09; IC95% [0,86-5,07];  $I^2$  0%) (SILVA *et al.*, 2010).

O nível de invasão na classificação proposta por Clark inclui nível I (crescimento intraepidérmico), nível II (invasão da derme papilar), nível III (atinge o limite entre derme papilar e reticular), nível IV (invasão da derme reticular) e nível V (invasão do tecido celular subcutâneo). Os níveis de Clark IV e V foram associados à presença de micrometástases em melanomas finos. A meta-análise incluiu 10 artigos com um total de 803 casos no grupo com nível de Clark IV-V e, dentre esses, 47 tinham biópsia positiva para linfonodo sentinela. No grupo com nível de Clark I-III, houve 862 casos e 29 biópsias positivas (FERNANDES *et al.*, 2005; SILVA *et al.*, 2010).

## Conclusão

Dos tipos de câncer de pele, o carcinoma melanocítico é o mais invasivo e apresenta as maiores taxas de letalidade devido a sua grande capacidade de gerar metástases à distância. A detecção do linfonodo sentinela positivo juntamente com a biópsia do melanoma cutâneo permite a visualização do quadro em que a doença se encontra, sendo, então, estabelecida a possibilidade de linfadenectomia ou não para intervenção.

Os principais fatores prognósticos estão diretamente relacionados com o estágio do melanoma. Podem ser analisadas a espessura e presença de ulceração em sua forma primária; a característica do linfonodo sentinela biopsiado e por fim, a quantidade de linfonodos comprometidos em casos de metástase linfonodais. Para mais, aqueles pacientes apontados com LNS positivo possuem a maior mortalidade em comparação com negativo.

O estudo realizado ressalta a importância de um diagnóstico de alta precisão e precoce, bem como o adequado manejo da lesão inicial por meio da análise do LNS, como melhores condutas da clínica médica para garantir um melhor prognóstico e consequentemente maior sobrevida ao portador dessa neoplasia maligna.

## Referências Bibliográficas

AZULAY, R. D.; AZULAY-ABULAFIA, L. **Azulay Dermatologia**: 7.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017.

COSTA, M. K., SOARES, R. M., DE OLIVEIRA FAGUNDES, F. R. Q., & GUEDES, V. R. (2018). **Artigo de revisão: Novas opções de tratamento do melanoma metastático**. Revista de Patologia do Tocantins, v. 5, n. 2, p. 58-66, 2018.

DELAZERI, A. J. **Avaliação da expressão de PD-L1 e MECA-79 em melanomas cutâneos primários: estudo de acometimento de linfonodo sentinela e análise de sobrevida**. 2018.

DOS SANTOS, J.; DOS SANTOS SACRAMENTO, S. A.; ERRANTE, P. R. **Abordagens terapêuticas do melanoma cutâneo e metastático**. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 14, n. 37, p. 200-214, 2018.

FERNANDES, N. C., CALMON, R., MACEIRA, J. P., CUZZI, T., & SILVA, C. S. **Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos**. Anais brasileiros de dermatologia, v. 80, n. 1, p. 25-34, 2005.

GERSHENWALD J. E., THOMPSON W., MANSFIELD P. F., LEE J. E., COLOME M. I., TSENG C. H., LEE J. J., BALCH C. M., REINTGEN D. S., ROSS M. I. **Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients**. Journal of Clinical Oncology, v. 17, n. 3, p. 976-976, 1999.

GRANZOTTO, T. M. **Caracterização dos padrões de drenagem linfática nas linfocintilografias de amostra de pacientes com melanoma**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA. **Recomendação para o Tratamento do Melanoma Cutâneo**. Brasil: João Duprat, 2019.

LAGES, R. B., VIEIRA, S. C., ABREU, B. A. L. D., RODRIGUES, I. N. L., SANTOS, L. G. D., & CORDEIRO, N. M. **Linfonodo sentinela em melanoma: experiência inicial de um centro do nordeste brasileiro**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 86, n. 2, p. 379-382, 2011.

MÂNICA, A.; LANG, M. T. G.. **Relação entre o desenvolvimento do melanoma cutâneo e o estresse oxidativo**. RBAC, v. 49, n. 1, p. 22-5, 2017.

MATHEUS, L. G. de M.; VERRI, B. H. de M. A. **Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo**. Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina, v. 1, n. 03, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de pele melanoma, 2020**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/ tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>>.

MORTON, D. L., THOMPSON, J. F., COCHRAN, A. J., MOZZILLO, N., ELASHOFF, R., ESSNER, R., NIEWEG, O. E., ROSES, D. F., HOEKSTRA, H. J., KARAKOUSIS, C. P., REINTGEN, D. S., COVENTRY, B. J., GLASS, E. C., AND WANG, H. FOR THE MSLT GROUP. **Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma**. New England Journal of Medicine, v. 355, n. 13, p. 1307-1317, 2006.



MORTON, D. L.; WEN, D. R.; WONG, J. H.; ECONOMOU, J. S.; CAGLE, L. A.; STORM, F. K.; FOSHAG, L. J.; COCHRAN, A. J. **Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.** Archives of surgery, v. 127, n. 4, p. 392-399, 1992.

OLIVEIRA, A. F. D., SANTOS, I. D. D. A. O., TUCUNDUVA, T. C. D. M., SANCHES, L. G., OLIVEIRA FILHO, R. S., ENOKIHARA, M. M. S., & FERREIRA, L. M. **Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma.** Acta cirurgica brasileira, v. 22, n. 5, p. 332-336, 2007.

OLIVEIRA FILHO, R. S. D., FERREIRA, L. M., BIASI, L. J., ENOKIHARA, M. M. S. S., PAIVA, G. R., & WAGNER, J. **Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma.** Brazilian journal of medical and biological research, v. 36, n. 3, p. 347-350, 2003.

RANIERI, J. M., WAGNER, J. D., WENCK, S., JOHNSON, C. S., & COLEMAN, J. J. **The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma.** Annals of Surgical Oncology, v. 13, n. 7, p. 927-932, 2006.

SILVA, F. B., OLIVEIRA FILHO, R. S. D., IARED, W., ATALLAH, Á. N., SANTOS, I. D. D. A. O., & FERREIRA, L. M. **Indicações de biópsia do linfonodo sentinela em melanomas finos.** Einstein (São Paulo), v. 8, n. 2, p. 235-240, 2010.