

PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO: CORRELAÇÃO CLÍNICA E CINTILOGRÁFICA

Sentinel lymph node mapping in patients with cutaneous melanoma: clinical and lymphoscintigraphy correlation

GILSON LUIS DUZ¹, JOSÉ FRANCISCO CHAGAS², JOSÉ CARLOS M FARIA³

RESUMO

Método: Trinta pacientes portadores de melanoma maligno cutâneo foram submetidos à pesquisa do linfonodo sentinela, no Serviço de Tumores Cutâneos do Hospital Universitário da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, no período de 2004 e 2006 (24 meses). O protocolo utilizado foi o mesmo sugerido pelo Grupo Brasileiro de Melanoma. História clínica, palpação da cadeia linfonodal mais próxima e linfocintilografia (Tecnécio-99m) pré-operatória foram correlacionados com identificação de captação radioativa e coloração por azul patente no período transoperatório, e com os resultados da análise histopatológica do linfonodo sentinela. **Resultados:** A linfocintilografia pré-operatória sugeriu a localização exata do linfonodo sentinela em todos os 30 pacientes. Durante exploração cirúrgica da cadeia linfonodal, a medida da captação intra-operatória do radiofármaco permitiu identificar o LNS em 29 deles. Destes, cinco não se encontravam corados pelo azul patente. Quatro LNS ao todo foram positivos para presença de células metastáticas. Clinicamente, linfonodos foram palpados na cadeia linfática regional em três pacientes, nos quais, em todos, a patologia foi considerada positiva para doença à distância. **Conclusão:** A análise dos resultados deste estudo permite concluir que a distribuição e captação ganglionar de material radioativo aplicado na periferia do local de melanoma cutâneo maligno é altamente sensível na identificação do linfonodo sentinela.

Descritores: Melanoma. Linfonodos. Cintilografia.

SUMMARY

Methods: Thirty patients presenting with cutaneous malignant melanoma underwent lymph node mapping by the Skin Cancer Group of the Plastic Surgery Department of Pontifícia Universidade Católica - Campinas, between 2004 and 2006 (24 months). The protocol used was the same suggested by the Brazilian Melanoma Group (GBM). Clinical history, palpation of the lymphatic chain and preoperative lymphoscintigraphy (Technetium-99m) were compared with intraoperative radiation and blue dye mapping, and with the results of histopathological analysis of the sentinel lymph node (SLN). **Results:** Pre-operative lymphoscintigraphy indicated the exact location of the SLN in all 30 patients. During exploratory surgery of the lymphatic chain, intraoperative mapping of the radiopharmaceutical allowed us to identify the SLN in 29 patients. In five of these patients, the SLN was not blue. Four SLNs in all were positive for metastatic cancer. Clinically, lymph nodes were palpated in the regional lymphatic chain in three patients, in which the pathology was considered positive for metastasis. **Conclusion:** Analysis of the results of this study allows for the conclusion that the distribution and lymphatic mapping of radioactive material injected around the cutaneous malignant melanoma is highly sensitive in the identification of the sentinel lymph node.

Descriptors: Melanoma. Lymph nodes. Radionuclide imaging.

1. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, Médico Responsável pelo Serviço de Tumores Cutâneos do Hospital Universitário da PUC Campinas.
2. Professor Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da PUC Campinas, Professor do Curso de Pós-Graduação do Hospital Heliópolis de São Paulo.
3. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica, Professor Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da PUC Campinas, Regente do Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Universitário da PUC Campinas.

Correspondência para: Gilson Luis Duz
Rua Engenheiro Candido Gomide, 420 - Guanabara - Campinas - SP - CEP 13070-200
Tel: 0xx19 3242-7100 / 3729-8560 - E-mail: glduz@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O melanoma origina-se a partir da degeneração maligna de melanócitos e está localizado no tecido cutâneo em 95% dos casos. A literatura tem demonstrado aumento da incidência deste tumor maligno nos últimos anos^{1,2}. No Brasil, em 2002, foram registrados 1,7 casos novos e 0,57 óbitos por 100.000 habitantes². O comportamento clínico do tumor é variável e seu prognóstico está relacionado a sua espessura¹. Embora a disseminação linfática seja a forma mais freqüente de progressão à distância da doença, o impacto das linfadenectomias na sobrevida dos pacientes é discutível^{3,4}.

Cabanas⁵, em 1977, introduziu o conceito de linfonodo sentinela (LNS) no tratamento de tumores malignos do pênis. Ele observou melhor prognóstico nos pacientes cujo primeiro linfonodo de drenagem estivesse livre de doença. Na última década, o método também passou a ser empregado nos casos de melanoma⁶. A confirmação de comprometimento metastático do LNS tornou-se importante parâmetro na indicação das linfadenectomias. De acordo com as orientações do Grupo Brasileiro de Melanoma (G.B.M.)³, a disseminação linfática do melanoma deve ser pesquisada em lesões com espessura acima de 0,75 mm (Breslow II).

Morton et al.⁷, em 1992, pesquisaram a localização do primeiro linfonodo injetando corante azul (azul patente) na lesão cutânea. A demora por vezes na coloração da cadeia linfática, assim como drenagens atípicas, foram apontadas como causas de falha desta técnica. Seguindo os mesmos princípios, Alex et al.⁸, em 1993, realizaram aplicações intradérmicas de Tecnécio-99 adjacentes ao tumor cutâneo. Em seguida, imagens obtidas por meio de aparelhos de Medicina Nuclear foram capazes de demonstrar a distribuição linfática e captação linfonodal desse marcador radioativo. O detector portátil de radiação (Gamma Probe) tornou possível a identificação exata do linfonodo sentinela (LNS) no transoperatório.

O objetivo deste estudo foi analisar a correlação entre diagnóstico clínico e patológico com a identificação do LNS, em pacientes portadores de melanoma cutâneo.

MÉTODO

No período de abril de 2004 a abril de 2006, todos pacientes portadores de melanoma maligno cutâneo, que foram tratados pelo Grupo de Tumores Cutâneos do Serviço de Cirurgia Plástica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas, participaram do trabalho. Sexo, idade, local do tumor, índices de Breslow e Clark, e o estadiamento clínico da doença, conforme a versão final de 2001 do *American Joint Committee of Cancer*, em cada paciente, são apresentados na Tabela 1.

A idade variou de 22 a 77 anos (média: $50,6 \pm 16,2$ anos), sendo 12 (36,7%) do sexo masculino e 18 (62,3%) do sexo feminino.

As lesões cutâneas primárias e suspeitas em cada caso foram removidas por meio de biópsia excisional e o diagnóstico confirmado por análise histopatológica. O estadiamento clínico da doença foi: I em 16,7% dos casos, II em 46,7%, III em 23,3% e IV em 13,3% dos casos, conforme Tabela 1.

Duas a três semanas após realização de biópsia excisional, linfocintilografia foi conduzida em serviço de medicina nuclear especializado. Imediatamente antes deste exame, a cadeia linfática preferencial de drenagem da lesão primária foi examinada por palpação. A presença ou ausência de linfonodo clinicamente suspeito foi registrada em cada caso. Aplicações intradérmicas somando 1,0 mililitro de fitato marcado com Tecnécio-99 foram realizadas em quatro pontos na periferia da cicatriz decorrente de biópsia excisional prévia do melanoma. Seguiu-se, então, a leitura da distribuição do composto radioativo com aparelho Vertex-60 MCD-AC ADAC ou aparelho SPX-6HR Elscint. A projeção do LNS foi demarcada na pele sobrejacente. Os pacientes foram então novamente examinados por palpação, sendo que desta vez o exame clínico foi direcionado segundo os resultados da cintilografia.

No intervalo máximo de 15 horas, os pacientes foram submetidos à pesquisa intra-operatória do LNS e ampliação de margens oncológicas. Após indução anestésica do paciente, azul patente foi injetado na periferia da cicatriz resultante da exérese do tumor, à semelhança da cintilografia, aproximadamente dez minutos antes do início do ato cirúrgico. Pequena incisão foi realizada sobre área previamente demarcada por palpação e orientada pela cintilografia. A identificação do LNS foi dirigida por detector de radiação Gamma-Probe, modelo Europrobe V4-97, e visualmente pela coloração (aspecto esverdeado) decorrente da captação do azul patente (Figura 1). O LNS foi removido e enviado para análise histopatológica (parafina) - Figura 2. As margens cirúrgicas da lesão foram ampliadas em todas as direções a partir da cicatriz, em distâncias que variaram de um a três centímetros, conforme o índice de Breslow. Os defeitos foram reparados por meio de sutura primária, retalhos locais ou enxertos de pele.

RESULTADOS

A linfocintilografia indicou o LNS em 29 (97%) casos. Num único paciente, no qual o tumor cutâneo situava-se no couro cabeludo, não foi possível identificar o LNS, nem por captação radioativa nem pela presença de corante.

O número de linfonodos retirados no ato cirúrgico variou de um a três por paciente, sendo que a existência de mais de um linfonodo foi freqüentemente observada na região inguinal. O tamanho dos linfonodos variou de 0,5 cm a 2,7 cm. Em cinco pacientes (5/29 - 17,2%), o linfonodo demonstrando captação radioativa não foi corado pelo azul patente.

Tabela 1 – Sexo, idade, localização do tumor, índice de Breslow, índice de Clark e estadiamento da doença em cada paciente. (*) LNS positivo

Paciente	Sexo	Idade	Localização do Tumor	Breslow	Clark	Estadiamento clínico
J M	M	57	Membro Inferior Esquerdo	0,78mm	II	I
RD	M	64	Membro Inferior Esquerdo	5,00mm	V	IV
LO	M	42	Tronco (posterior)	1,00mm	IV	I
M C	F	65	Membro Inferior Direito	3,00mm	V	II
RS	F	24	Tronco (anterior)	0,84mm	III	I
AT (*)	F	74	Face	3,60mm	V	III
CF	M	32	Tronco (posterior)	9,20mm	V	III
FO	F	62	Face	1,70mm	IV	II
AC	M	52	Face	2,20mm	III	II
ME	F	43	Tronco (anterior)	1,90mm	III	II
HF	M	45	Tronco (posterior)	2,55mm	III	II
MC (*)	F	72	Face	5,22mm	V	IV
PA	M	28	Membro Superior Esquerdo	0,72mm	II	I
AF (*)	F	47	Membro Superior Direito	6,75mm	IV	IV
MF	F	56	Tronco (posterior)	1,33mm	III	II
AS	F	65	Cervical	1,88mm	II	II
RJ	M	58	Tronco (ântero-posterior)	0,79mm	III	I
MR (*)	M	42	Tronco (anterior)	8,00mm	IV	IV
IZ	F	32	Membro Superior Direito	1,20mm	II	II
ZC	F	51	Membro Inferior Esquerdo	1,75mm	II	II
RC	M	56	Membro Inferior Esquerdo	1,1mm	III	II
FR	F	23	Membro Inferior Direito	1,25mm	III	II
ES	F	69	Face	6,7mm	IV	III
GR	M	77	Face	0,9mm	II	II
MA	F	38	Tronco (posterior)	2,2mm	IV	III
VC	F	49	Membro Inferior Direito	1,35mm	III	II
CR	F	36	Face	1,2mm	IV	III
IA	F	66	Membro Inferior Esquerdo	1,35mm	III	II
AR	F	22	Membro Inferior Direito	1,1mm	II	II
JM	M	71	Face	7,1mm	IV	III

Tabela 2 – Sensibilidade dos métodos em relação à identificação dos LNS positivos

	LNS positivo (n=4)		
	SIM	NÃO	%
Captação Radioativa	4	0	100%
Coloração (azul patente)	3	1	75%
Palpação	3	1	75%

Figura 1 - Dissecção de linfonodo sentinela apresentando captação radioativa e coloração pelo azul patente.

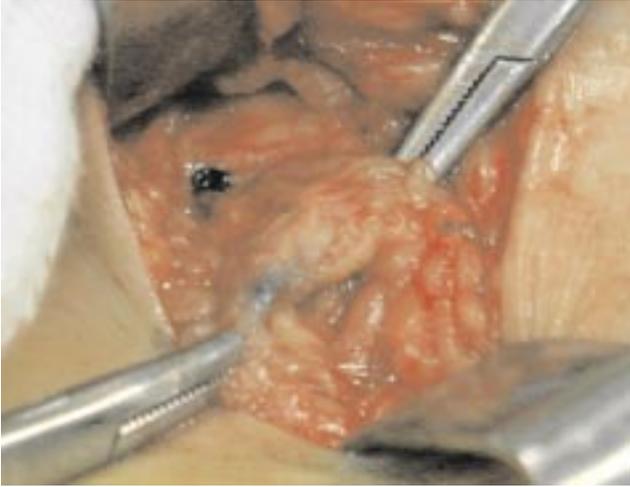
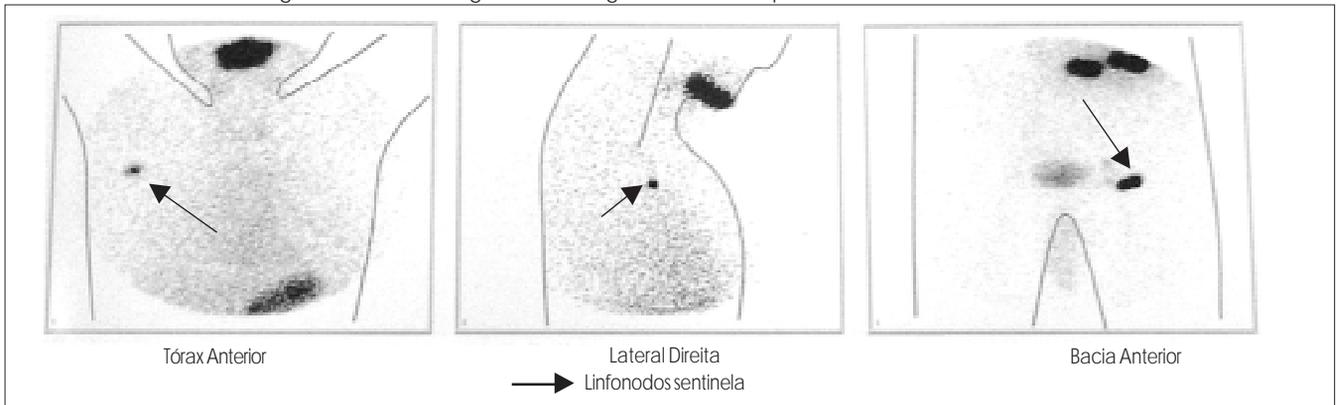


Figura 2 - Aspecto histopatológico de metástase linfonodal de melanoma maligno cutâneo.



Figura 3 - Linfocintilografia - drenagem simultânea para duas cadeias linfonodais.



Em apenas três (10,3%) pacientes, o LNS também podia ser identificado clinicamente por meio de palpação da cadeia linfática mais próxima da lesão cutânea primária. Um desses pacientes apresentava estadios III e dois, estadios IV da doença. A análise dos linfonodos palpáveis nesses três pacientes evidenciou a presença de células metastáticas. A palpação de linfonodos dirigida após cintilografia não modificou os resultados do primeiro exame físico da cadeia linfonodal. LNS positivo e não palpável foi encontrado em um paciente com estadiamento clínico IV. Ao todo, quatro (13,7%) LNS foram positivos. A Tabela 2 apresenta os resultados dos métodos de pesquisa do LNS nos casos de comprometimento linfonodal.

A drenagem anômala para cadeia linfonodal não adjacente ocorreu em dois (6%) casos. Num dos casos cuja lesão

primária situava-se na porção superior de glúteo esquerdo, LNS foram identificados simultaneamente na região inguinal esquerda e na axila direita (Figura 3).

DISCUSSÃO

O fato mais relevante na busca do LNS é a precisa identificação do envolvimento linfonodal ou não em pacientes com melanoma cutâneo. Essa informação possui importante valor prognóstico⁹⁻¹⁵.

Até a década de 90, a pesquisa do LNS era conduzida por exame clínico de palpação da cadeia linfática regional e coloração por corante azul aplicado na área do tumor cutâneo. A palpação apresenta limitações óbvias nos pacien-

tes mais obesos e nos pacientes nos quais o linfonodo comprometido não tenha alcançado dimensões suficientes para serem percebidos ao toque dos dedos do examinador. Três dos quatro linfonodos positivos encontrados neste estudo eram palpáveis clinicamente. O diagnóstico clínico do comprometimento linfonodal ocorreu apenas em momento mais avançado da doença.

A drenagem linfática de corante azul não é capaz de identificar acometimento de cadeias distantes (anômalas) e, neste estudo, a distribuição do azul patente foi menos sensível que a de Tecnécio-99m.

Assim, a linfocintilografia mostrou ser exame altamente sensível e confiável na localização do LNS. O detector portátil de radiação empregado no transoperatório é mais sensível que o exame físico (palpação) e que a coloração por azul patente do LNS.

O uso do método nos casos de melanomas localizados no segmento cefálico e cervical ainda é controverso. O único caso no qual não foi possível identificar o LNS durante exploração cirúrgica foi o de lesão localizada no couro cabeludo.

O tempo de seguimento dos pacientes desta série clínica ainda não permite estabelecer correlação com índices de cura e sobrevida em nosso Serviço. A padronização do método demonstra sua reprodutibilidade. A tecnologia necessária à pesquisa cintilográfica do linfonodo sentinela, no entanto, dificulta sua popularização em locais mais distantes dos grandes centros urbanos.

CONCLUSÃO

Este estudo permite concluir que a palpação de cadeias linfáticas próximas de melanoma maligno cutâneo, por sua simplicidade, constitui importante método propedêutico na identificação linfonodos comprometidos por células metastáticas. A sensibilidade deste método, no entanto, é inferior aos métodos de pesquisa do linfonodo sentinela por meio de captação radioativa pré e intra-operatórias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leong SPL. Melanoma cutâneo maligno. *Clinica Cirúrgica da América do Norte*;1996;6:xv
2. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Rio de Janeiro:INCA-Ministério da Saúde;2002.
3. Grupo Brasileiro de Melanoma. Protocolo de pesquisa de linfonodo sentinela para melanoma cutâneo. Disponível em: www.gbm.org.br
4. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):976-83.
5. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-66.
6. Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, Cantor AB, Fitzmorris K, Reintgen DS, et al. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(5):762-6.
7. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage of melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-9.
8. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol*. 1993;2(5):303-8.
9. Belfort FA. Linfonodo sentinela em melanoma: já faz parte da rotina. *Acta Oncol Bras*. 2004.
10. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg*. 1995;130(6):654-60.
11. Balch CM, et cols. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;23(2):250-8.
12. Mariani G, Gipponi M, Moresco L, Villa G, Bartolomei M, Mazzarol G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med*. 2002;43(6):811-27.
13. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program Experience. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(6):469-74.
14. Caggiati A, Potenza C, Gabrielli F, Passarelli F, Tartaglione G. Sentinel node biopsy for malignant melanoma: analysis of a four-year experience. *Tumori*. 2000;86(4):332-5.
15. Sapienza MT, Tavares MGM, Endo IS, Campos Neto GC, Lopes MMMF, Nakagawa S, et al. Pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes com melanoma: experiência com fitato marcado com Tecnécio-^{99m} e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2004;79(2):181-91.