

LINFADENECTOMIA SELETIVA COM BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA NO MELANOMA CUTÂNEO ESTÁDIO CLÍNICO I E II

Selective lymphadenectomy and sentinel node biopsy in cutaneous melanoma stage I and II

RENATO SANTOS DE OLIVEIRA FILHO¹ EDUARDO NOBREGA PEREIRA LIMA²

O tratamento cirúrgico de linfonodos regionais em pacientes com melanoma estágio clínico I e II continua controverso. A questão central está em definir quais pacientes devem ser submetidos a linfadenectomia eletiva. A pesquisa de linfonodo sentinela (LS) trouxe uma luz para a abordagem destes pacientes. Esta técnica, no seu modo atual, se baseia em três procedimentos fundamentais: na linfocintilografia pré-operatória, no mapeamento linfático intra-operatório com corante vital e na linfocintilografia intra-operatória. A linfocintilografia pré-operatória identifica as bases linfonodais de risco para doença metastática, notadamente para os tumores de drenagem ambígua, como os melanomas de linha média, onde deve ser feita a pesquisa do LS. O mapeamento linfático com corante vital mimetiza anatômica e funcionalmente o caminho linfático da célula neoplásica para a base linfática a partir da lesão primária, e cora o LS permitindo sua identificação. A linfocintilografia intra-operatória, usando um probe manual detector de radiação gamma, permite melhor localização do LS com menos dissecação. O LS é submetido a exame histopatológico convencional (HE) e a estudo imunoistoquímico pesquisando HMB 45 e proteína S-100. Somente os pacientes com LS positivo são submetidos a linfadenectomia completa. A pesquisa de LS assume maior valor diante do fato de que trabalhos recentes têm estabelecido papel benéfico da imunoterapia adjuvante para os melanomas estágio patológico III (interferon alfa 2b).

Unitermos: Melanoma, radiolinfocintilografia, mapeamento linfático, linfonodo sentinela.

Keywords: Melanoma, radiolymphoscintigraphy, lymphatic mapping, sentinel node.

1 - Cirurgião Oncológico do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

2 - Médico Nuclear do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

Introdução

O tratamento cirúrgico de linfonodos regionais em pacientes com melanoma estágio clínico I e II (doença cutânea somente) continua controverso. A questão central está em definir quais pacientes, se existir algum, são candidatos apropriados para linfadenectomia eletiva. A maioria dos cirurgiões concorda que os pacientes com melanoma de espessura de Breslow menor ou igual a 0,75 mm, AJCC IA, não são candidatos à linfadenectomia eletiva. Entretanto, há divergências com relação à abordagem cirúrgica inicial dos pacientes portadores de melanoma com espessura maior que 0,75 mm e sem adenopatia clínica, AJCC IB, IIA e IIB (figura 1). Proponentes da linfadenectomia eletiva no momento da ressecção ampla do tumor primário, argumentam que é importante remover todas as metástases linfonodais potenciais tão precocemente quanto possível no curso da doença (6, 10). Não só se removeria um possível contingente de células neoplásicas como também se eliminaria uma fonte potencial de futuras metástases. Além disso, se conheceria o

Endereço para correspondência: Dr. Renato Santos de Oliveira Filho - Rua Carlos Millan, 37- CEP 01546-030 - Jardim Paulistano - São Paulo - SP.

Figura 1 - Estadiamento de melanoma cutâneo de acordo com a AJCC.

Estádio IA	pT1	N0	M0
Estádio IB	pT2	N0	M0
Estádio IIA	pT3	N0	M0
Estádio IIB	pT4	N0	M0
Estádio III	qualquer pT	N1	M0
	qualquer pT	N2	M0
Estádio IV	qualquer pT	qualquer N	M1

Tumor primário (pT)

pTX não pode ser acessado

pT0 não há evidência

pTis melanoma in situ; Clark I

pT1 < 0,75 mm; Clark II

pT2 0,76 mm - 1,50 mm; Clark III

pT3a 1,51 mm - 3,0 mm; Clark IV

pT3b 3,01 mm - 4,0 mm; Clark IV

pT4a >4,0 mm; Clark V

pT4b satelitose (até 2 cm do primário)

Linfonodo regional (N)

NX não pode ser acessado

N0 ausência de metástase

N1 metástase < 3,0 cm no maior diâmetro

N2a metástase > 3,0 cm no maior diâmetro

N2b metástase em trânsito

N2c N2a + N2b

Metástases distantes (M)

MX não pode ser acessada

M0 ausência

M1a metástase em pele ou tecido subcutâneo ou em linfonodo além dos linfonodos regionais

M1b metástase visceral

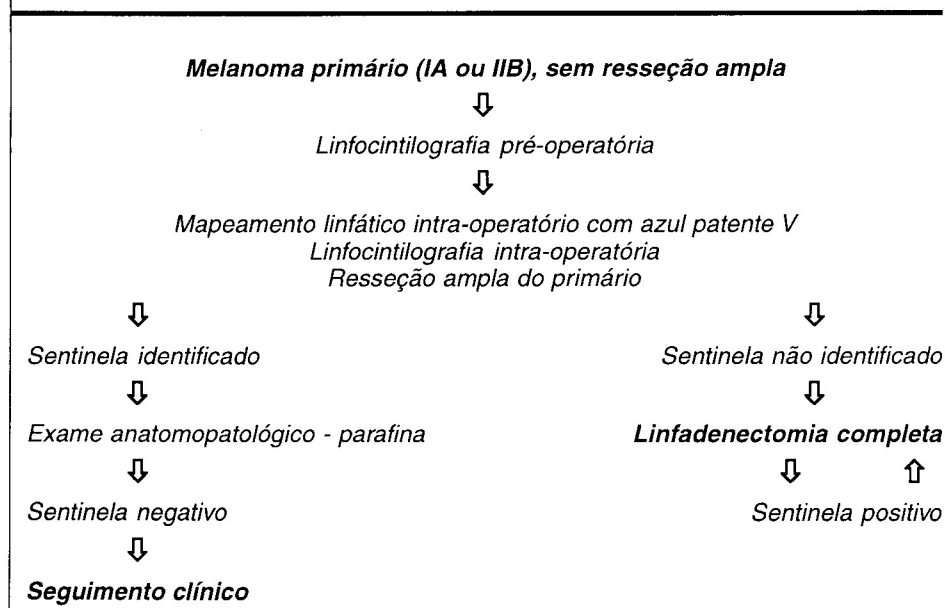
estado linfonodal, mais importante fator prognóstico de sobrevida, e os pacientes com metástases linfonodais poderiam ser colocados em estudos de terapêutica adjuvante (3, 14). Os críticos da linfadenectomia eletiva salientam o grande número de pacientes que não têm doença linfonodal e a alta morbidade associada ao procedimento. Eles argumentam que a observação clínica destes pacientes, seguida de linfadenectomia terapêutica para aqueles que venham a apresentar adenopatia, restringe o procedimento aos pacientes com doença existente. Eles também fazem referência aos resultados de dois estudos prospectivos e randomizados de melanoma de extremidade que não demonstraram qualquer vantagem de sobrevida para aqueles que se submeteram à linfadenectomia eletiva (15, 16, 17).

Os novos procedimentos de mapeamento linfático e biópsia de

linfonodo sentinela (LS) trouxeram uma luz para uma nova abordagem terapêutica dos pacientes portadores de melanoma cutâneo com espessura intermediária, no mínimo lógica e promissora. Estes procedimentos reservam a linfadenectomia completa para os pacientes com doença no LS e reserva para seguimento os pacientes com LS negativo (figura 2). A pesquisa do LS, no seu modo mais atual, se baseia em três procedimentos fundamentais, quais sejam: linfocintilografia pré-operatória, no mapeamento linfático intra-operatório com corante vital e na linfocintilografia intra-operatória. O racional desta técnica se baseia no conceito de linfonodo sentinela (LS) como sendo o primeiro linfonodo da base linfática para o qual drena o melanoma primário, e de que cada região da pele tem um padrão específico de drenagem linfática, não só no que diz respeito à base linfática regional, como também a linfonodo específico dentro da base linfática.

A localização intra-operatória do LS, primeiramente proposta por Morton et al. utilizando corante vital azul, resulta em insucesso em aproximadamente 20% das disseções, devido a dificuldades técnicas (7, 9). Um refinamento desta técnica surgiu com o uso da linfocintilografia intra-operatória, baseada nos métodos descritos por Krag e cols. (2). Reintgen et al. obtiveram 96% de sucesso no encontro de LS associando linfocintilografia intra-operatória combinada com mapeamento com corante vital azul (12).

A linfocintilografia pré-operatória (LPO) identifica as bases linfonodais de risco para doença metastática, notadamente para os tumores de drenagem ambígua, como os melanomas de linha média, onde deve ser feita a pesquisa do LS. Além disto, a LPO identifica metástases "em trânsito-

Figura 2 - Organograma da abordagem do paciente com melanoma cutâneo com pesquisa de linfonodo sentinela.


to", que ocorrem em 5% desta população de pacientes (1). Com o uso da LPO, comparando-se com a disseminação esperada de acordo com critérios anatomocirúrgicos, o padrão de disseminação dos melanomas de tronco e de cabeça e pescoço diverge em 32% e 63% respectivamente (4, 8). O radiofármaco é injetado intradermicamente perilesão ou pericicatriz de biópsia. As imagens de sua biodistribuição permitem a verificação da migração do radioindicador para os linfonodos e os mesmos são localizados na superfície da pele do paciente (com o auxílio de uma fonte radioativa de baixa atividade acoplada a uma caneta marcadora) que é, então, marcada.

O mapeamento linfático com corante vital mimetiza anatômica e funcionalmente o caminho linfático da célula neoplásica para a base linfática a partir da lesão primária, e cora o LS permitindo sua identificação. O corante vital (azul patente V) é injetado intradermicamente em volta da lesão primária ou da cicatriz de biópsia. O local injetado é massageado suavemente e o membro elevado, caso seja o sítio do tumor primário. Uma incisão de 2 a 4 cm é feita sobre o local marcado pela linfocintilografia pré-operatória, corrigido pela linfocintilografia intra-operatória, de tal forma que a cicatriz possa ser incorporada numa posterior linfadenectomia completa caso venha a ser necessária. Procede-se ao descolamento de retalhos de pele objetivando visualizar os vasos linfáticos aferentes. Através de dissecação cuidadosa, os linfáticos aferentes são identificados, dissecados e seguidos até se encontrar o LS que deve apresentar coloração azul-esverdeada. Todos os linfonodos corados são excisados. Usualmente os LS são mais facilmente encontrados na região inguinal, devido ao fluxo linfático superficial. Na axila, entretanto, os linfonodos podem estar profundos e envoltos por gordura, requerendo uma dissecação mais meticulosa e na cabeça e pescoço estruturas vitais podem limitar a dissecação (5).

A linfocintilografia intra-operatória, usando um probe manual detector de radiação gamma, permite melhor localização do LS com menos dissecação, e torna possível realizar-se a linfadenectomia seletiva sob anestesia local, como paciente externo. As técnicas de administração do radioindicador são as mesmas para a LPO. Através das leituras das escalas

numéricas e orientação sonora, o operador é guiado até a posição dos linfonodos concentrantes, localizando-os para a ressecção. Após a ressecção dos linfonodos corados e/ou concentrantes, os mesmos são aferidos pelo detector portátil de radiação. O leito operatório é novamente rastreado pelo detector em busca de mais linfonodos concentrantes. Só então a ferida operatória é fechada, procedendo-se ao tratamento do sítio primário. O LS é submetido a exame histopatológico convencional (HE) e estudo imunoistoquímico pesquisando HMB 45 e proteína S-100.

A maioria dos tumores sólidos demonstra uma disseminação linfonodal randômica de tal forma que nem sempre o linfonodo mais próximo do tumor é o primeiro a ser comprometido, como ocorre, por exemplo, no adenocarcinoma de mama (13). Existem evidências de que o melanoma maligno, no que se refere à disseminação linfática, seja diferente das outras neoplasias por apresentar um fluxo linfático bem definido e que pode ser mapeado com acurácia (7, 11). O LS no melanoma maligno representa com alta fidelidade o estado histopatológico de toda a base linfonodal, permitindo um estadiamento patológico e uma abordagem terapêutica cirúrgica e de adjuvância racionais. Autores como *Morton, Ross e Reintgen* têm relatado menos de 2% de pacientes com LS negativo e que vieram a desenvolver metástases linfonodais na mesma base linfonodal (7, 11, 14). Um estudo multicêntrico nos Estados Unidos, comparando este procedimento cirúrgico com a ressecção ampla do tumor e observação clínica está em andamento (12). Se este estudo multicêntrico prospectivo e randomizado demonstrar uma vantagem de sobrevida em pacientes submetidos à pesquisa de LS, o tratamento de pacientes com melanoma se tornará mais uniforme e racional.

O estadiamento do melanoma com a pesquisa do linfonodo sentinela torna mais racional a realização da linfadenectomia nos melanomas de espessura intermediária e seleciona os pacientes que poderão se beneficiar com tratamento adjuvante. Isto assume maior valor diante do fato de que trabalhos recentes têm estabelecido papel benéfico da imunoterapia adjuvante para os melanomas estágio patológico III (interferon alfa 2b).

Summary

Surgical treatment of regional lymph nodes in cutaneous melanoma stage I and II remain a controversy subject yet. The main point is to define which patients must have lymphadenectomy. The sentinel node biopsy highlighted the approach of these patients. This technique involves three procedures: preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative lymphatic mapping and postoperative-operative lymphoscintigraphy. The preoperative lymphoscintigraphy identifies the lymphatic basins at risk for metastatic disease. The intraoperative lymphatic mapping mimics anatomic and functionally the lymphatic way of neoplastic cell from the primary site to the lymphatic basin, and "paints" the sentinel node allowing its identification. The intraoperative lymphoscintigraphy, using a hand-held gamma probe, allows better localization of SN with less dissection. The SN is submitted to conventional histopathologic exam and to immunohistochemical studies for HMB

45 and S-100 protein. Only the patients with positive SN are submitted to complete lymphadenectomy. Recent studies have demonstrated survival benefit of adjuvant immunotherapy (interferon-alpha-2 b) for cutaneous melanoma pathologic stage III, emphasizing the role of the sentinel node biopsy.

Referências bibliográficas

- 1 - ALBERTINI, J. J. et al. - *Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification in melanoma patients.* Em publicação.
- 2 - ALEX, J. C.; KRAG, D. N. - *Gamma-probe guided localization of lymph nodes.* Surg Oncol., 2:137-43, 1993.
- 3 - BALCH, C. M. et al. - *A multifactorial analysis of melanoma, III: prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage II).* Ann Surg., 193:377-85, 1981.
- 4 - BERMAN, C. G. et al. - *Lymphoscintigraphy in malignant melanoma.* Ann Plast Surg., 28:29-32, 1992.
- 5 - GLASS, L. F. et al. - *The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma.* Dermatol Surg., 22:715-20, 1996.
- 6 - MILTON, G. W. et al. - *Prophylactic lymph node dissection in clinical stage I cutaneous malignant melanoma: Results of surgical treatment in 1319 patients.* Br J Surg., 69:108-11, 1982.
- 7 - MORTON, D. L. et al. - *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.* Arch Surg., 127:392-9, 1992.
- 8 - NOMAN, J. et al. - *Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma.* Am J Surg., 162:432-7, 1991.
- 9 - REINTGEN, D. et al. - *The accurate staging and modern day treatment of malignant melanoma.* Cancer Res Ther Control, 4:183-97, 1995.
- 10 - REINTGEN, D. et al. - *Efficacy of elective lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma.* Ann Surg., 198:379-85, 1983.
- 11 - REINTGEN, D. et al. - *The orderly progression of melanoma nodal metastases.* Ann Surg., 220:759-67, 1994.
- 12 - REINTGEN, D. et al. - *Recent advances in the care of the patient with malignant melanoma.* Ann Surg., 225:1-14, 1997.
- 13 - ROSEN, P. P. et al. - *Discontinuous or "skip" metastases in breast cancer.* Ann Surg., 197:276-83, 1993.
- 14 - ROSS, M. I.; REITNGEN, D. S.; BALCH, C. - *Selective lymphadenectomy: emerging role of lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the management of early stage melanoma.* Semin Surg Oncol., 9:219-23, 1993.
- 15 - SIM, F. H. et al. - *A prospective randomized study of the efficacy of routine elective lymphadenectomy in the management of routine elective lymphadenectomy in the management of malignant melanoma: preliminary results.* Cancer, 41:947-56, 1978.
- 16 - VERONESI, U. et al. - *Inefficacy of immediate node dissection in stage I melanoma of the limbs.* N Engl J Med., 297:627-30, 1977.
- 17 - VERONESI, U. et al. - *Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities.* Cancer, 49:2420-30, 1982.