

RELATÓRIO FINAL DO CONSENSO NACIONAL SOBRE LINFONODO SENTINELA (LNS) DO GRUPO BRASILEIRO DE MELANOMA

National consensus on sentinel lymph node biopsy (SLNB):

Final report of the Brazilian Melanoma Group

ROGÉRIO IZAR NEVES, FRANCISCO APARECIDO BELFORT, MIGUEL BRANDÃO,
DÉBORA CASTANHEIRA PEREIRA DA SILVA, DOUGLAS JORGE,
FERNANDO PARRO, GERSON JUNQUEIRA JR., HIGINO STECK, JOÃO DUPRAT,
JOSÉ REZENDE, MARCELO MORENO, RENATO SANTOS, EDUARDO AKAISHI,
OMAR MACHADO FILHO, EDUARD RENÉ BRECHTBÜHL

Resumo

O Grupo Brasileiro Multidisciplinar e Multicêntrico para Estudo do Melanoma (GBM) organizou um fórum de discussão para obtenção de consenso de indicações e da técnica da pesquisa do Linfonodo Sentinela, que contou com a participação efetiva de 15 médicos, discutida do site (www.saudeatotal.com.br/melanoma) e de uma reunião pré-conferência. Da discussão, resultaram as seguintes recomendações e comentários: 1) As indicações para pesquisa do LNS ficam sendo as seguintes: a) Lesão primária com Breslow maior ou igual a 0,76 mm; b) Quando a espessura do melanoma for menor que 0,76 mm e estiver associada à ulceração e/ou regressão e/ou Clark IV/V. 2) A linfocintigrafia deve ser realizada em média 6 a 12 horas antes do ato cirúrgico, com total integração entre a equipe cirúrgica e a da medicina nuclear. Documentar de forma adequada das fases dinâmica e estática. 3) Deve-se padronizar o uso dos carreadores Dextran 500 ou Fitato, marcados com Tecnécio 99. 4) Aplicar de preferência até 1,0 ml de Azul Patente, intradérmico, peri-lesional ou pericatricial, estando toda a equipe preparada para a possibilidade de reação anafilática. 5) O detector manual de radiação gama deve ser incluído na rotina de todos que se propõem a efetuar esta técnica. 6) A pesquisa deve ser encerrada apenas após encontrar contagem no leito cirúrgico menor que 10% da inicial no linfonodo ex-vivo, além da remoção de todos os linfonodos corados com azul patente. 7) A anestesia geral é recomendada para todos os procedimentos, independentemente do sítio anatômico, de preferência em sistema de internação de um dia. 8) Mais de um LNS pode ser encontrados, sendo 1,5 a 2,0 o número médio de linfonodos removidos. 9) As dificuldades da técnica são maiores na cabeça e pescoço, seguida de tronco (axilas) e região inguinal. Tatuagem persistente pode ocorrer nos casos em que a lesão primária já tenha sido ampliada. Há riscos inerentes à lesão de nervo facial, por ocasião de eventual pesquisa de LNS na parótida. Estas são recomendações feitas pelo GBM, podendo ser modificadas com o evoluir dos conhecimentos científicos e também na dependência da experiência acumulada em nosso meio ou na comunidade médica internacional.

Palavras-chave: Linfonodo sentinela. Melanoma. Consensus brasileiro. **Keywords:** Sentinel Node. Melanoma. Brazilian consensus.

Introdução

A V Conferência sobre Melanoma, realizada nos dias 22 e 23 de Agosto passado, deu especial atenção ao estado atual do diagnóstico e tratamento do melanoma no Brasil.

A Comissão Científica programou a elaboração de dois Relatórios de Consenso Nacional, versando sobre linfonodo sentinela (LNS) e laudo anatomopatológico. A mim, foi dada a honra e ao mesmo tempo a enorme responsabilidade de elaborar o relatório final do Consenso Nacional sobre linfonodo sentinela (LNS).

Foram realizados os maiores esforços para conseguir concretizar as trocas de informações sobre o procedimento. Para tal foi criado um Fórum de Discussão, cujo acesso ocorreu através do site do Grupo Brasileiro de Melanoma "www.saudetotal.com.br/melanoma" onde, vinte e oito colegas de todo o Brasil e sabidamente conhecedores da técnica foram contatados para opinar sobre perguntas específicas para este consenso. Visando estabelecer a maior uniformidade possível, foi solicitado a cada um dos colegas que colocasse a rotina utilizada em sua prática diária. Eles obteriam então o seu código de acesso e poderiam estar participando de todos os contatos, em conjunto; caso houvesse alguma dificuldade, poderiam usar os e-mails dos Drs. Gilles Landman, Rogério Izar Neves ou Francisco Belfort.

Este relatório é a recomendação sugerida pelo GBM, com base nos passos relatados no parágrafo anterior.

Para os que responderam à nossa solicitação foi perguntado:

1. Quais as indicações para pesquisa de linfonodo sentinela usadas por você?
2. A linfocintigrafia é feita de rotina? Qual o período pré-cirúrgico?
3. Qual o radiofármaco utilizado?
4. Usa corante vital? Qual?
5. Usa "gamma probe"? Qual?
6. Qual o percentual de radioatividade considerado satisfatório para encerrar a pesquisa?
7. Qual tipo de anestesia usada?
8. Internação? Ambulatório? Day-Clinic?
9. Qual o número médio de linfonodos marcados removidos?

10. Experiência com Cabeça e Pescoço? Membros Inferiores? Membros Superiores? Tronco?

11. Em relação às localizações anatômicas, quais as facilidades? Quais as dificuldades?

Tivemos a opinião de 15 colegas para a elaboração do Consenso em Melanoma durante 2 meses através do Fórum de Discussão e em reunião pré-conferência realizada no anfiteatro do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer no Hospital do Câncer A.C. Camargo. De todas as informações enviadas foi-se chegando a um acordo quanto a normatização do procedimento, de modo a publicar-se um consenso baseado na experiência dos colegas citados em evidências e na revisão atualizada da literatura médica e que apresentaremos a seguir:

1. As indicações para a pesquisa do linfonodo sentinela ficam sendo as seguintes:

- Breslow maior ou igual a 0,76 mm
- Se menor que 0,76mm, somente se associado à ulceração e/ou regressão e/ou Clark IV/V.

Justifica-se esta indicação baseando-se nos seguintes estudos: Reintgen¹ relata a taxa de 5,3% de metástases linfonodais nos pacientes com espessura de Breslow entre 0.76 mm e 1.0 mm. Taxa que aumenta quando a técnica do PCR é empregada para detecção de micrometástases.

A taxa de metástases em pacientes com melanoma fino é muito baixa, porém o risco existe e não deve ser ignorado².

Nos casos estudados por Cook² e colaboradores a regressão esteve presente em 50% dos casos. Possivelmente devido a melanomas espessos que regrediram e atualmente apresentam uma espessura fina. A fase de crescimento vertical foi encontrada em 59%. A presença de mitoses na derme, particularmente em contagens maior que 3 por mm² está fortemente relacionada com subseqüentes metástases.

A taxa de positividade do linfonodo sentinela nos casos de melanoma primário com espessura menor que 1 mm., foi de 4% segundo Coit³ do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; de 3% nos casos de melanoma com espessura entre 0.76 e 1.00 mm segundo Morton⁴ e 5,0 % segundo os Resultados

do Sunbelt Melanoma Trial⁵.

Estes dados justificam o uso da técnica da linfadenectomia seletiva (LNS) em pacientes com espessura de Breslow entre 0,76 mm e 1 mm. O percentual em torno de 5%, pode ser considerado pequeno, mas na opinião do grupo de consenso é significativo. Este grupo de pacientes com melanoma fino pode apresentar um tumor com um comportamento biológico mais agressivo. Se a pesquisa do linfonodo sentinela não for realizada, o diagnóstico da metástase linfonodal será tardio e o prognóstico mais reservado. Nestes casos o tratamento deve ser precoce. A linfadenectomia seletiva pode ter um papel terapêutico na localização e ressecção das micro-metástases linfonodais devido ao estadiamento mais acurado e conseqüentemente os pacientes poderão ser encaminhados para terapia adjuvante mais precocemente.

2. A linfocintigrafia deve ser feita sempre, em média 6-12 horas antes do ato cirúrgico podendo, porém ser realizada até 24 horas antes. É fundamental que exista a integração e comunicação do cirurgião com o serviço de medicina nuclear para que seja informada e documentada a fase dinâmica e estática. Diferenças de drenagem linfonodal em pacientes com melanoma foram identificadas com o uso da linfocintilografia, em relação aos padrões anatômicos clássicos com grande número de drenagens ambíguas. Inúmeros trabalhos demonstram que o estudo dinâmico do fluxo linfático, definindo as cadeias linfáticas de drenagem do sítio primário do melanoma é fundamental para uma correta identificação do linfonodo sentinela. Uma avaliação completa sobre o padrão de drenagem na linfocintilografia pré-operatória em 2,045 pacientes com melanoma cutâneo foram estudados em um período superior a 13 anos e demonstrou que os linfonodos de intervalo (linfonodos que estão situados ao longo do trajeto de um vaso linfático entre o local de um melanoma primário local e uma base linfática conhecida) foram encontrados em 148 pacientes (7.2%). Micrometástases foram encontradas em 14% destes linfonodos de intervalo. Esta incidência é semelhante à incidência de doença metastática em linfonodos localizados em cadeias

conhecidas. Em alguns pacientes, o linfonodo de intervalo foi o único linfonodo que apresentava doença metastática. Os linfonodos de intervalo devem ser removidos junto com quaisquer outros linfonodos sentinelas adicionais, somente assim a técnica da linfadenectomia seletiva sentinela estará completa e evitar-se-á o resultado de um falso negativo⁶. Em uma recente revisão os autores encontraram 5% de linfonodos sentinela de intervalo nos melanomas de extremidades e do tronco. Aproximadamente 10% das metástases linfonodais pode estar presente somente no linfonodo de intervalo. Os autores⁷ recomendam que o linfonodo sentinela identificado na cadeia de drenagem convencional também deva ser removido.

3. O rádio-fármaco utilizado por todos é o Tecnécio 99. Rotineiramente utilizado na maior parte dos procedimentos de medicina nuclear por apresentar energia ideal para a detecção através de câmeras de cintilação (140 KeV). Apresenta meia vida curta (6 horas) o que resulta em baixas doses de exposição para o paciente. É de fácil disponibilidade e de baixo custo. Recomenda-se a uniformização dos serviços de medicina nuclear para o uso dos carreadores Dextran 500 ou Fitato. As imagens digitais devem ser registradas em filmes radiográficos e emitidos laudos descritivos dos achados de cada exame.
4. Utilizar como corante vital o Azul Patente, em média 1 ml em localização intra-dérmica, seguindo-se a orientação dos quatro pontos cardeais, distantes 5 mm dos bordos da lesão primária da cicatriz nos casos de biópsia excisional. As lesões maiores e mais distais da base linfonodal podem receber um volume maior que 1 ml porém nunca superior a 2 ml. O local deve ser massageado suavemente e o membro elevado caso este seja o local do sítio primário. No tronco a mesa de operação pode ser inclinada por 10 minutos para que a drenagem por gravidade na direção da cadeia linfonodal regional possa ser facilitada. Aguardar pelo menos 10 minutos antes de realizar a incisão da pele sobre o local do linfonodo sentinela. O tempo de trânsito do corante do sítio primário ao linfonodo sentinela varia de acordo com

o local do corpo, porém em média este tempo é de 12 minutos, podendo variar de menos de 1 minuto a 1 hora. O azul patente é eliminado do organismo em 24-48 horas pela bile e principalmente através da urina que se colore fortemente. Os pacientes e enfermagem devem ser alertados. Os efeitos colaterais são raros. Não se esquecer da possibilidade de reação anafilática ao corante (<1%) necessitando de tratamento de suporte imediato.

5. O uso do detector manual de radiação gama ou "gamma probe" é de extrema utilidade e deve sempre ser incluído na rotina de todos que se propõem a efetuar esta técnica. Não é recomendada a pesquisa do linfonodo sentinela utilizando-se somente o corante vital ou o somente o "gamma probe" em nenhuma base linfonodal, sem exceção. No caso da impossibilidade de executar a associação dos métodos, encaminhar o paciente a algum serviço que possa realizá-lo.
6. Só encerrar a pesquisa do linfonodo sentinela após encontrar contagem menor que 10% da contagem inicial no linfonodo ex-vivo ou taxa linfonodo / basal maior ou igual a 3:1. Analisando-se 1184 pacientes no Sunbelt Trial Melanoma⁵, os autores^{8,9} recomendam que todos os linfonodos corados com o azul patente e todos os linfonodos com contagem de 10% ou com contagens maiores que o linfonodo ex-vivo, devem ser retirados para que ocorra uma detecção ótima das metástases linfonodais.
7. O uso da anestesia geral é preferido para todos os sítios, fazendo exceção alguns colegas que usam bloqueio ou anestesia local para pesquisa do linfonodo sentinela na região inguinal.
8. A internação de 1 dia é recomendada. O procedimento pode ser realizado no esquema "Day-Clinic" porém sempre em ambiente hospitalar e nunca ambulatorial devido aos riscos baixos, porém inerentes a qualquer procedimento cirúrgico.
9. O número médio de linfonodos removidos é de 1,47. Em outras palavras este número significa que

nem sempre o linfonodo sentinela é único. Este número também corrobora o fato de que se deve sempre utilizar a associação do "gamma probe" e do corante vital, pois não é infrequente encontrar um linfonodo corado e outro não corado, porém "quente" e vice-versa.

- 10-11. Foi unânime entre os participantes do consenso de que a pesquisa do linfonodo sentinela em Cabeça e Pescoço é mais difícil, sendo o LS mais difícil de ser identificado, devido à proximidade de estruturas nobres e a possibilidade de complicações, como também a grande variabilidade da drenagem linfática. Esta técnica pode seguramente ser realizada nestas situações, sempre associando o azul patente ao "gamma probe" para uma melhor taxa de identificação¹⁰. Entre outras dificuldades, lembrar a possibilidade de tatuagem persistente em casos em que a lesão primária já tenha sido ampliada. No caso de localização intra-parotídea do linfonodo sentinela o procedimento deve ser realizado com a atração de um cirurgião experiente na anatomia da região ou então se ponderar os riscos desta pesquisa do linfonodo sentinela inerentes à eventual risco de lesão de nervo facial.

No tronco a maior dificuldade relatada foi a drenagem ambígua. A variabilidade do fluxo linfático é grande. Thompson¹¹ encontrou drenagem multidirecional em 49% dos casos, em 26% dos melanomas de dorso, presença de linfonodo de intervalo intra-muscular, em 20% dos melanomas peri-umbilicais drenagem para cadeia mamária interna e algumas drenagens em dorso diretamente para linfonodo para-aórtico.

Em membros o grau de dificuldade é menor e a experiência maior, porém não se pode esquecer de que também neste mesmo estudo de Thompson¹¹ é relatado que a drenagem para a cadeia linfática inguinal contra-lateral foi encontrada em 1% dos melanomas do membro inferior, em 20% das drenagens linfáticas aberrantes do membro inferior o local foi a fossa poplítea e alguns pacientes com melanoma em membros superiores tiveram drenagem do antebraço direto para a cadeia supraclavicular.

Abstract

The Brazilian Multidisciplinary and Multicentric Melanoma Group, in order to establish a consensus for the Sentinel Node (SLN) dissection to be presented at the V Brazilian Melanoma Conference. Fifteen doctors were enrolled to discuss online at the site www.saudetotal.com.br/melanoma and also through a meeting. This is the consensus obtained: 1) SLN is indicated in the following conditions: a) Primary melanoma with less or equal to 0.76 mm thickness. b) Less than 0.76 mm when associated with ulceration and/or regression and or Clark's level IV/V. 2) Lymphocytigraphy must be performed within 6 to 12 hours before surgery, being the surgeons and nuclear medicine perfectly integrated. Dinamic and static records must be kept. 3) Tecnécio 99 Dextran 500 ou Fitate must be standardized. 4) One mL of patent blue is intradermically injected around the melanoma or the scar. One must be prepared for eventual anaphylactic reaction to the dye. 5) Manual gamma radiation detector must be included as a routine. 6) SLN dissection ends if surgical bed accounts for less than 10% initial count for ex-vivo lymph node and after resection of all stained lymph nodes. 7) General anesthesia is recommended. 8) More than one SLN may be found. Medium SLNs is approximately 1,5 a 2,0. Head and neck is technically the most difficult site for SLN dissection, followed by trunk and inguinal region. Persistent tattoo as well as facial nerve lesion may when dissecting the parotid region.

Referências Bibliográficas

- 1- Fadi H, Reintgen D. The progression of melanoma nodal metastasis is dependent on tumor thickness of the primary lesion. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:144-9.
- 2- Cook MG, Spatz A, Brocker EB, Ruiter DJ. Thin (<1.00 mm) metastasizing melanomas. *Melanoma Res* 2001; 11 S18-9.
- 3- Crary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of a large single-institutional experience with an emphasis on recurrence. *Ann Surg* 2001; 233:250-8.
- 4- Bleicher RJ, Foshag LS, Essner R, Morton DL. Sentinel node positivity and characteristics of thin invasive cutaneous melanomas. In: 54th Cancer Symposium SSO; 2001.
- 5- McMasters KM, Edwards MJ, Ross MI, Wong SL, Reintgen DL. Sunbelt melanoma trial: frequency of non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:137-41.
- 6- Uren RF, Howman-Giles R, et al. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. *Arch Surg* 2000; 135:1168-72.
- 7- Thelmo MC, Morita ET, Treseler P, et al. Micrometastasis to in-transit lymph nodes from extremity and truncal malignant melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:444-8.
- 8- McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001; 8:192-7.
- 9- Porter GA, Ross MI, Berman RS, et al: How many lymph nodes are enough during sentinel lymphadenectomy for primary melanoma? *Surgery* 2000; 128:306-11.
- 10- Medina-Franco H, Beenken SW, Heslin M, Urist M. Sentinel node biopsy for cutaneous melanoma in the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:716-9.
- 11- Thompson JF, Uren RF, Shaw HM, et al. Location of sentinel lymph nodes in patients with cutaneous melanoma: new insights into lymphatic anatomy. *J Am Coll Surg* 1999; 189:195-204.