

BIOPSIA DE GÂNGLIO SENTINELA EM PORTUGAL – EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Vera Teixeira¹, Ricardo Vieira², Inês Coutinho¹, Rita Cabral¹, Pedro Andrade², Maria José Julião³, Maria Manuel Brites², Anabela Albuquerque⁴, João Pedroso Lima⁵, Américo Figueiredo⁶

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

³Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica/Consultant, Pathology

⁴Assistente Hospitalar de Medicina Nuclear/Consultant, Nuclear Medicine

⁵Professor Doutor e Director do Serviço de Medicina Nuclear do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Professor of Nuclear Medicine and Head of the Nuclear Medicine Department

⁶Professor Doutor e Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department
Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A biopsia de gânglio sentinela é o método de escolha actual para o correcto estadiamento de doentes com melanoma cutâneo localizado. As *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) reforçam o papel do *status* do gânglio sentinela como o factor de prognóstico mais importante na sobrevivência.

Objectivos: Investigamos factores preditivos de gânglio sentinela positivo e factores que influenciam a sobrevivência na nossa população. **Material e métodos:** Realizámos um estudo retrospectivo de 221 doentes que foram submetidos a biopsia de gânglio sentinela durante o período entre 2004 e 2010 na Unidade de Cirurgia Dermatológica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Foram aplicados métodos de análise estatística univariada e multivariada. **Resultados:** Os doentes do sexo feminino representavam 61% da população estudada e a idade média era de 59,3 anos. A maioria das lesões localizava-se nos membros inferiores (43%), sobretudo no pé (21,3% de todas as lesões). A biopsia de gânglio sentinela foi positiva em 48 casos (21,7%). A análise univariada determinou os seguintes factores preditivos de biopsia de gânglio sentinela positiva: sexo masculino, espessura de Breslow, tipo histológico e presença de infiltrado linfocítico. A análise multivariada confirmou o valor preditivo da espessura de Breslow e do infiltrado linfocítico. A taxa de sobrevivência aos 5 anos correspondia ao valor de 53,1% no grupo biopsia de gânglio sentinela positiva e 88,2% no grupo biopsia de gânglio sentinela negativa. A espessura de Breslow e o *status* do gânglio sentinela são factores independentes do prognóstico destes doentes. **Conclusões:** Os factores de risco para biopsia de gânglio sentinela positiva são consistentes com os dados da literatura. O *status* do gânglio sentinela permanece o principal determinante da sobrevivência, facto que reforça a relevância da biopsia de gânglio sentinela no estadiamento de doentes com esta neoplasia cutânea.

PALAVRAS-CHAVE – Biopsia de gânglio sentinela; Factores de prognóstico; Sobrevivência; Melanoma.

SENTINEL NODE BIOPSY IN PORTUGAL - THE EXPERIENCE OF A REFERENCE A CENTER

ABSTRACT – Background: Sentinel lymph node biopsy is undertaken as a standard procedure for patients with localized cutaneous melanoma. The *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) melanoma panel has reinforced the status of Sentinel lymph node biopsy as the most important prognostic factor for disease survival. **Objectives:** We sought to identify predictive factors associated with positive SLN biopsy and correlation with overall survival in our

Artigo Original

population. **Methods:** A retrospective chart review of 221 patients who had undergone successful Sentinel lymph node biopsy for melanoma between 2004 and 2010 at our department was done. Univariate and multivariate analyzes were performed. **Results:** Sixty-one point five percent of patients were women and the mean age was 59.3 years. Most of the primary lesions were located on the lower limbs (43%), mainly on the feet (21.3%). The Sentinel lymph node biopsy was positive in 48 patients (21.7%). Univariate analysis showed that male gender, increasing Breslow thickness, tumor type, and presence of tumor-infiltrating lymphocytes were significantly associated with a positive Sentinel lymph node biopsy. Multivariate analysis confirmed that Breslow thickness and the presence of tumor-infiltrating lymphocytes are independently predictive of Sentinel lymph node metastasis. The 5-year survival rates were 53.1% for Sentinel lymph node positive patients and 88.2% for SLN negative patients. Breslow thickness and the Sentinel lymph node status independently predict overall survival. **Conclusions:** The risk factors for positive Sentinel lymph node biopsy in our study were consistent with those previous found in the literature. In addition, Sentinel lymph node status is a major determinant for survival, which highlights its importance in melanoma management.

KEY-WORDS – Sentinel lymph node biopsy; Survival analysis; Melanoma.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2013; Aceite/Accepted – Setembro/September 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Vera Teixeira

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Centro Hospitalar de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 Coimbra, Portugal

Tel.: +351 239400400

Fax: +351 239400490

E-mail: vera.teixeira.derm@gmail.com

INTRODUÇÃO

A biopsia de gânglio sentinela (BGS) é o método de escolha actual para o correcto estadiamento dos doentes com melanoma localizado^{1,2}. A taxa média de positividade da BGS ronda os 20%, poupando a maioria dos doentes à linfadenectomia radical, um procedimento mais invasivo¹⁻⁶.

Estudos prévios encontraram inúmeros factores preditivos de BGS positiva, apesar de apenas algumas variáveis manterem a sua associação após ajuste estatístico para factores de confusão. A espessura de

Breslow surge como o factor preditivo de metastização ganglionar mais consistentemente reportado.

Outros factores são a idade do doente, género, local do tumor primário, ulceração, taxa mitótica, nível de Clark, invasão linfovascular e ausência de infiltrado linfocítico⁵⁻⁹.

Por outro lado, a metastização do gânglio sentinela é o factor de prognóstico mais importante nos doentes com melanoma¹. Recentemente, as *guidelines* do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* reforçaram o papel da BGS como um procedimento de estadiamento e prognóstico¹⁰.

Investigamos variáveis que se associam a maior probabilidade de BGS positiva e factores que influenciam a sobrevivência nos doentes com melanoma, na nossa população.

MATERIAL E MÉTODOS

Efectuámos revisão dos 221 casos de melanoma cutâneo submetidos a BGS durante o período compreendido entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2010. O período de seguimento foi estendido até Junho de 2012. O procedimento foi realizado na presença de melanoma com espessura de Breslow superior a 1mm, ou menor no caso de estarem presentes características prognósticas adversas, como recomendado pela NCCN. No momento da BGS, não havia evidência clínica ou imagiológica de metastização.

Características clínico-patológicas

As características demográficas dos doentes incluíram: idade, género, localização da lesão primária (categorizada em 4 locais anatómicos: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores). Foram avaliadas as seguintes características histológicas do tumor primário: espessura de Breslow, subtipo histológico, taxa mitótica, presença ou ausência de ulceração, neurotropismo, invasão vascular e infiltrado linfocítico.

Todas as lâminas histológicas das BGS positivas foram revistas por um único patologista (M.J.J.) para excluir erros de interpretação dos relatórios iniciais. As lâminas tinham sido coradas com H&E e as colorações imuno-histoquímicas usadas foram a proteína S100 e HMB45. Foram pesquisados os seguintes parâmetros: local da BGS, número de GS positivos, diâmetro máximo do maior depósito metastático no GS (estratificado em 2 grupos: ≤ 1 mm e > 1 mm), localização intraganglionar dos depósitos tumorais (subcapsular, parênquima, ambos, ou maciço), número de focos metastáticos, presença de invasão extracapsular e embolização linfática. Foram ainda registados o resultado da linfadenectomia (quando realizada), ocorrência de recidiva local do melanoma e sobrevivência.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com recurso ao *Software Package for Statistical Science* (SPSS for Windows, versão 18.0, Chicago, IL). Os dados categóricos

foram apresentados como frequência (percentagem) e os dados contínuos como média (\pm desvio-padrão). Para comparação das variáveis categóricas, foi aplicado o teste qui-quadrado. O valor $p < 0,05$ foi considerado como significativo. Foram usadas análises uni e multivariadas para testar a significância de cada variável na positividade da BGS. O risco relativo dos factores preditivos foi acompanhado de intervalos de confiança (IC) de 95%.

Alguns dados histológicos foram inconsistentemente reportados, motivo pelo qual não foram incluídos na análise estatística final. As curvas de sobrevivência foram calculadas desde a data da BGS até a data de morte ou última consulta de seguimento para todos os doentes. Apenas as mortes relacionadas com melanoma foram considerados "eventos". As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram comparadas com o teste de *log-rank*. A análise multivariada foi usada utilizando a regressão de Cox para estimar os factores de prognóstico independentes na sobrevivência.

RESULTADOS

1. Características clínicas e histológicas

Do total de 221 doentes com melanoma cutâneo localizado, 48 (21,7%) tiveram BGS positiva (Tabela 1). A linfadenectomia radical foi realizada em 44 doentes, com metástases adicionais em 13 doentes (29,5%) (Tabela 2). A idade média dos doentes era de 59,3 anos (18-88), e 61,5% (N=136) eram do sexo feminino. Quarenta e três por cento dos melanomas localizavam-se nos membros inferiores e 21,3% de todos os melanomas localizavam-se no pé. A média da espessura de Breslow correspondia ao valor de 3,08 mm ($\pm 2,88$ mm) e a ulceração microscópica estava presente em 46,7% dos casos. Em 11% dos doentes houve recidiva local do melanoma, em média 15,6 meses após a BGS (Tabela 3). Ocorreu MRM em 14,9% (N=33). O tempo médio de seguimento foram 44 meses (3-110).

2. Factores preditivos de gânglio sentinela positivo

A Tabela 1 mostra as características clínico-patológicas dos doentes, consoante o status do GS. Na análise univariada os factores associados com maior probabilidade de BGS positiva foram: género masculino, tipo histológico do tumor, espessura de Breslow, ausência de infiltrado linfocítico (Tabela 1). Os doentes com GS negativo tinham espessura de Breslow média de 2,60mm comparado com 4,74mm no grupo GS

Artigo Original

Tabela 1 - Características clínico-patológicas dos doentes submetidos a biopsia de gânglio sentinela (BGS) entre 2004 e 2010, consoante o status do gânglio sentinela, e análise univariada.

| | TOTAL N (%) /MÉDIA(±dp) | BGS NEG. N (%) /MÉDIA(±dp) | BGS POS. N (%) /MÉDIA(±dp) | VALOR P | OR (IC 95%) |
|---|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------|------------------|
| Nº de doentes | 221 | 173 (78,3) | 48 (21,7) | | |
| Idade, anos | 59,3 (±15,9) | 58,8 (±16,4) | 60,0 (±14,0) | NS | |
| GÉNERO | | | | | |
| Feminino | 136 (61,5) | 116 (85,3) | 20 (14,7) | <0,001 | 2,85 (1,48-5,49) |
| Masculino | 85 (38,5) | 57 (67,1) | 28 (32,9) | | |
| LOCALIZAÇÃO MELANOMA | | | | | |
| Cabeça e pescoço | 23 (10,5) | 20 (87) | 3 (13) | NS | |
| Membros superiores | 33 (15) | 30 (90,9) | 3 (9,1) | | |
| Membros inferiores | 95 (43) | 70 (73,7) | 25 (26,3) | | |
| Tronco | 69 (31,4) | 52 (75,4) | 17 (24,6) | | |
| TIPO HISTOLÓGICO | | | | | |
| Crescimento superficial | 38 (17,2) | 35 (92,1) | 3 (7,9) | 0,001 | |
| Nodular | 45 (20,4) | 30 (66,7) | 15 (33,3) | | |
| Acral lentiginoso | 47 (21,3) | 30 (63,8) | 17 (36,2) | | |
| Desconhecido/Outro (spitzoide, desmoplásico, nevíde, amelanótico) | 91 (41,2) | 78 (85,7) | 13 (14,3) | | |
| Breslow (média, mm) | 3,08 (±2,88) | 2,60 (±3,88) | 4,74 (±2,32) | <0,001 | |
| CATEGORIA BRESLOW | | | | | |
| T1 (≤1mm) | 21 (10) | 20 (95,2) | 1 (4,8) | < 0,001 | |
| T2 (1,01-2mm) | 89 (42,4) | 79 (88,8) | 10 (11,2) | | |
| T3 (2,01-4mm) | 57 (27,1) | 41 (71,9) | 16 (28,1) | | |
| T4 (≥4mm) | 43 (20,5) | 23 (53,5) | 20 (46,5) | | |
| ULCERAÇÃO | | | | | |
| Ausente | 97 (53,3) | 79 (81,4) | 18 (18,6) | NS | |
| Presente | 85 (46,7) | 60 (70,6) | 25 (29,4) | | |
| INFILTRADO LINFOCÍTICO | | | | | |
| Presente | 80 (60,2) | 69 (86,3) | 11 (13,8) | 0.021 | |
| Ausente | 53 (39,8) | 37 (69,8) | 16 (30,2) | | |
| LOCAL DO GS | | | | | |
| Axila | 92 (41,8) | 72 (78,3) | 20 (21,7) | NS | |
| Inguinal | 100 (45,5) | 75 (75) | 25 (25) | | |
| Cervical | 28 (12,7) | 25 (89,3) | 3 (10,7) | | |

NS, não estatisticamente significativo; GS, gânglio sentinela; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio

Tabela 2 - Características microscópicas dos gânglios sentinela positivos.

| CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS | N (%) | |
|--|--------------|-----------|
| Diâmetro máximo do maior depósito metastático no gânglio | ≤ 1mm | 15 (31,3) |
| | > 1mm | 24 (50,0) |
| | Desconhecido | 9 (18,7) |
| Localização ganglionar da(s) metástase(s) | Subcapsular | 16 (33,3) |
| | Parênquima | 9 (18,7) |
| | Ambas | 15 (31,3) |
| | Maciça | 6 (12,5) |
| | Desconhecido | 2 (4,2) |
| Nº de focos metastáticos | 1 | 15 (35,7) |
| | 2-5 | 16 (38,1) |
| | >5 | 11 (26,2) |
| | Desconhecido | 6 (12,5) |
| Extensão extracapsular | Presente | 9 (19,1) |
| Invasão linfática | Presente | 10 (21,3) |
| Linfadenectomia | Positiva | 13 (29,5) |

positivo ($p < 0,001$). Apenas 13,8% dos doentes com infiltrado linfocítico na lesão primária tiveram GS positivo comparado com 30,2% dos doentes sem infiltrado linfocítico ($p = 0,021$). Não foi encontrada uma correlação entre o *status* do GS e a idade do doente (mesmo após a estratificação por grupos etários, dados não apresentados), localização do melanoma ou local do GS.

A análise multivariada confirmou o valor preditivo da espessura de Breslow e da ausência do infiltrado linfocítico (Tabela 4). As outras variáveis perderam a sua associação estatística.

A frequência de metastização no GS correlacionou-se positivamente com o aumento na espessura de Breslow: apenas 1 doente em estadio T1 (4,8%) teve GS positivo, comparado com quase metade dos doentes na categoria T4 (46,5%) ($p < 0,001$, Gráfico 1). Por cada milímetro a mais na espessura de Breslow, o risco de ter GS positivo aumentou 12%.

3. Sobrevivência

Na análise de Kaplan-Meier, os factores associados a um significativo efeito negativo na sobrevivência global nos doentes foram: género masculino ($p < 0,05$), idade >60 anos ($p < 0,05$), ulceração microscópica na lesão

Tabela 3 - Recidiva local e morte relacionada com melanoma (MRM).

| | TOTAL (%)/MÉDIA (±dp) | BGS NEGATIVA (%)/MÉDIA (±dp) | BGS POSITIVA (%)/MÉDIA (±dp) | OR (95% CI) | VALOR P |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|---------|
| Recidiva local | 24 (11) | 8 (4,7) | 16 (34,8) | 10,93 (4,30-27,81) | <0,001 |
| Tempo para ocorrência de recidiva (média em meses) | 15,6 (±13,7) | 17,8 (± 19,0) | 14,7 (± 9,9) | - | NS |
| Morte relacionada com melanoma | 33 (14,9) | 16 (9,2) | 17 (35,4) | 5,38 (2,46-11,78) | <0,001 |

NS, não estatisticamente significativo; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio.

Tabela 4 - Análise multivariada dos factores preditivos de BGS positiva.

| FACTOR | ODDS RATIO AJUSTADO (IC 95%) | VALOR P |
|-------------------------------------|------------------------------|---------|
| Género masculino (por ano de idade) | - | 0,154 |
| Espessura de Breslow (por mm) | 1,12 (1,03-1,34) | 0,020 |
| Tipo histológico | - | 0,876 |
| Infiltrado linfocítico (ausência) | 2,77 (1,06-7,24) | 0,038 |

IC, intervalo de confiança.

Artigo Original

Tabela 5 - Regressão de Cox de factores preditivos de morte relacionada com melanoma.

| FACTOR | MORTE RELACIONADA COM MELANOMA | |
|---------------------------------------|--------------------------------|---------|
| | Hazard ratio (IC 95%) | valor P |
| Idade (por ano de idade) | - | NS |
| Género (masculino vs. feminino) | - | NS |
| Ulceração (presente vs. ausente) | - | NS |
| Espessura de Breslow (por mm) | 1,216 (1,118-1,323) | <0,001 |
| Status da BGS (positiva vs. negativa) | 2,901 (1,254-6,713) | <0,001 |
| Recidiva local | - | NS |

NS, não estatisticamente significativo; IC, intervalo de confiança.

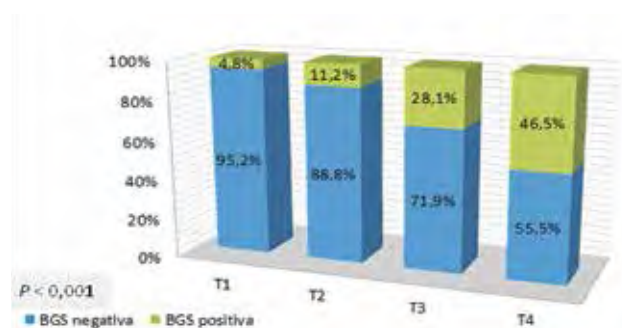


Gráfico 1 - Associação entre a categoria de Breslow e o status da BGS.

primária ($p < 0,001$), espessura de Breslow ($p < 0,001$), BGS positiva ($p < 0,001$), diâmetro máximo do maior depósito metastático no gânglio $> 1\text{mm}$ ($p < 0,05$) e recidiva local ($p < 0,001$) (Fig. 1). Não encontramos uma correlação significativa entre a sobrevivência global e parâmetros como a extensão extracapsular,

Tabela 6 - Morte relacionada com melanoma (MRM) e relação com categoria de Breslow.

| CATEGORIA BRESLOW | TOTAL (N) | MRM (N, %) |
|--------------------------|-----------|------------|
| T1 ($\leq 1\text{mm}$) | 21 | 0 |
| T2 (1,01-2,0 mm) | 89 | 7 (7,9%) |
| T3 (2,01-4,0 mm) | 57 | 11 (19,3%) |
| T4 ($> 4,0\text{mm}$) | 43 | 15 (34,9%) |
| Total | 210 | 33 |

embolização linfática, localização intraganglionar, número de focos metastáticos no gânglio e realização de linfadenectomia.

Na regressão de Cox, os factores significativamente associados a morte relacionada com melanoma (MRM) foram a espessura de Breslow e o status do GS, enquanto as outras variáveis perderam a sua associação (Tabela 5). A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi significativamente mais baixa nos doentes com BGS positiva comparado com o grupo GS negativo (53,1% vs. 88,2%, $p < 0,001$), e 35,4% dos doentes GS positivo tiveram MRM (N=17) comparado com 9,2% dos doentes GS negativo (N=16) ($p < 0,001$, OR 5,38 95% CI 2,46-11,78) (Tabela 2).

Dos 21 doentes com melanoma classificado em T1, nenhum teve MRM (Tabela 6). Aliás, o número de MRM aumentou proporcionalmente com o aumento na espessura de Breslow (34,9% dos casos na categoria T4, $p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Apesar do número relativamente pequeno de doentes do nosso estudo, os resultados são comparáveis com os de estudos de grande escala. Em particular, a taxa de positividade da BGS ronda os 20%, em concordância com os nossos resultados^{3,5}.

Alguns autores têm questionado o papel da BGS na abordagem de doentes com melanoma. Os resultados do estudo multicêntrico MSLT-I (*Multicentre selective lymphadenectomy trial I*) mostraram que os doentes com BGS positiva que realizam linfadenectomia radical têm melhor taxa de sobrevivência do que aqueles cuja

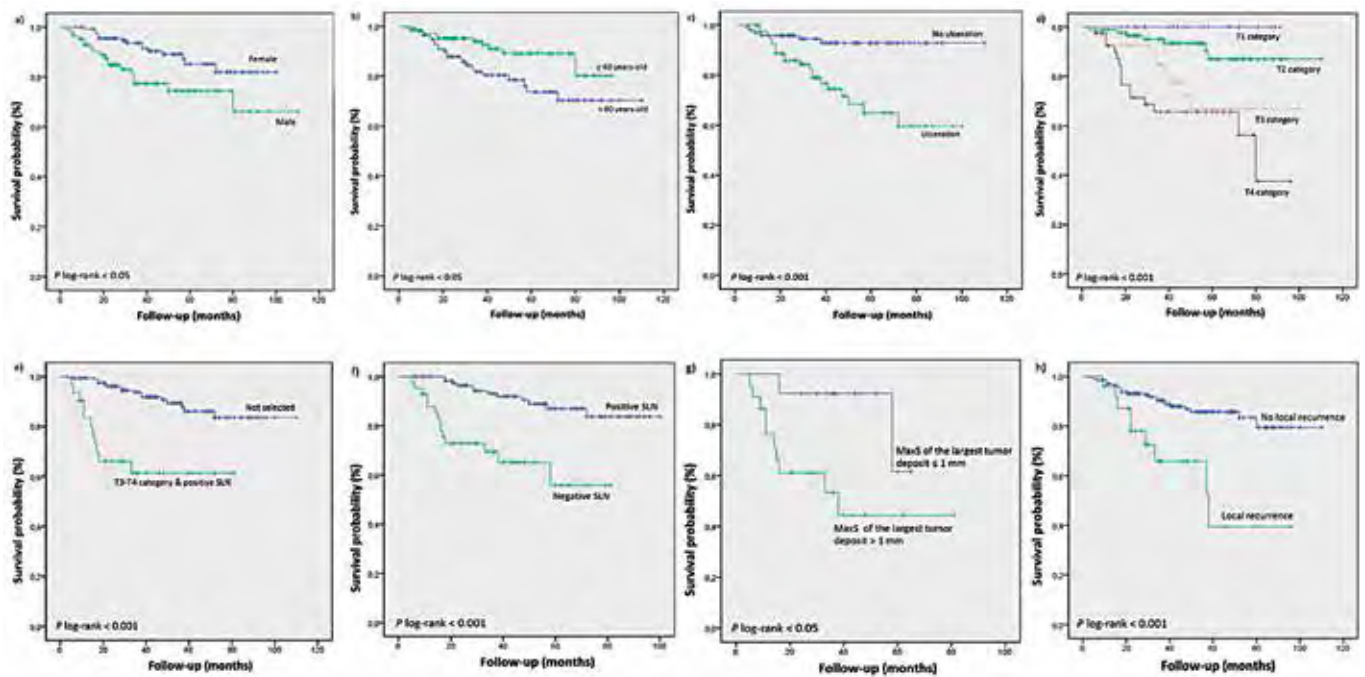


Fig 1 - Associação entre as curvas de sobrevivência com parâmetros clínicos e patológicos. As curvas de sobrevivência foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier e os níveis significância (valor P) calculados pelo teste *log-rank*.

linfadenectomia apenas é realizada na sequência de metastização ganglionar clinicamente evidente (72% vs. 52%)¹. Estes dados salientam o valor da BGS no estadiamento e prognóstico dos doentes com melanoma, com uma intervenção atempada, quando a carga tumoral ganglionar ainda é baixa, comparada com as metástases clinicamente detectáveis. Os nossos resultados confirmam o valor preditivo da espessura de Breslow e apoiam a eficácia da BGS no estadiamento e prognóstico destes doentes.

Dados prévios da literatura mostram resultados díspares acerca dos factores preditivos de BGS positiva. Tal deve-se, em parte, à heterogeneidade na avaliação das variáveis usadas em diferentes estudos, especialmente em relação às variáveis histológicas para as quais não há critérios de padronização dos relatos histológicos¹¹.

Apesar destes achados, as indicações para a realização de BGS não têm mudado substancialmente ao longo dos últimos anos. Actualmente, a BGS é formalmente recomendada para doentes acima do estadio IB do sistema de estadiamento de melanoma da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*¹⁰. O estadio IB inclui melanomas cutâneos com espessura de Breslow superior a 1mm, ou menor se acompanhados de ulceração microscópica e pelo menos a presença de 1 mitose/mm².¹² Ainda, a BGS deve ser discutida e ponderada nos

doentes em estadio IA (≤ 1 mm de Breslow e sem ulceração ou mitoses) se estiverem presentes características de prognóstico adverso¹⁰. Apesar de não existir consenso sobre a definição de “características de prognóstico adverso”, estas incluem os seguintes factores: Breslow $> 0,75$ mm, margens profundas invadidas, invasão linfocascular, ou idade jovem¹⁰. Apesar de apenas 5% dos doentes em categoria T1 terem BGS positiva, uma pequena proporção destes doentes vai beneficiar de procedimentos terapêuticos como a linfadenectomia radical ou a inclusão em ensaios clínicos¹³⁻¹⁵. Deste modo, na nossa conduta clínica mantemos um limiar baixo para a realização de BGS e os nossos resultados são consistentes com os de outros estudos. Como expectável, este subgrupo de doentes tem melhor prognóstico, com nenhum caso de morte relacionada com melanoma entre os 21 doentes em estadio T1.

A interacção entre os diferentes factores é complexa. *Cadili e col* (2010) encontraram uma elevada taxa de metastização no GS nos melanomas nodulares e, colocaram em hipótese factores biológicos intrínsecos aos melanomas nodulares como possível explicação¹¹. A presença de infiltrado linfocítico na lesão primária está associada com menor probabilidade de BGS positiva, salientado o seu valor protector em relação à metastização ganglionar^{4,16}. Ao contrário de outros estudos,

Artigo Original

não encontramos uma associação entre a positividade da BGS e a idade, mesmo após a estratificação por vários grupos etários.

O *status* do GS tem um elevado valor prognóstico na sobrevivência global aos 5 anos: 88% dos doentes com BGS negativa vs. 53% dos doentes com BGS positiva, no nosso estudo. É de notar que os factores preditivos de metastização ganglionar são semelhantes aos factores que influenciam a sobrevivência nos doentes com melanoma¹⁷. O impacto das características microscópicas do GS na sobrevivência é controverso. Alguns autores demonstraram que o prognóstico dos doentes com BGS positiva correlaciona-se com características microscópicas tais como o diâmetro máximo do foco metastático, a localização intraganglionar da metástase, a extensão extracapsular e a invasão linfática¹⁸⁻²¹. A linfadenectomia positiva não esteve correlacionada com pior prognóstico, talvez devida a reduzida amostra que realizou linfadenectomia, no nosso estudo.

Partilhámos a nossa experiência de 7 anos de prática na BGS para melanoma cutâneo. Este estudo tem algumas limitações, inerentes à natureza retrospectiva e à dimensão relativamente pequena da amostra. A informação acerca do índice mitótico, um critério T1b recentemente definido²², não foi constantemente reportado e, por essa razão, não foi incluído na análise estatística.

Uma particularidade interessante da nossa população de doentes é o elevado número de melanomas dos membros inferiores, particularmente dos pés (21,3% de todos os casos). O comportamento biológico do melanoma é influenciado por inúmeros factores (genéticos, ambientais) que podem variar consoante a localização geográfica. Portanto, pensamos ser importante caracterizar a nossa população em particular, integrar características clínicas e histológicas e identificar subgrupos de doentes, permitindo uma decisão clínica apoiada em normas de orientação clínica.

Agradecimentos: Agradecemos à Dr.^a Margarida Marques, do Departamento de Informática dos Hospitais da Universidade de Coimbra, pela ajuda no tratamento estatístico.

REFERÊNCIAS

1. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006; 28; 355(13):1307-17.
2. Thompson JF, Shaw HM. Sentinel node mapping for melanoma: results of trials and current applications. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007; 16(1):35-54.
3. Lee JH, Essner R, Torisu-Iitakura H, Wanek L, Wang H, Morton DL. Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22(18):3677-84.
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. Kruper LL, Spitz FR, Czerniecki BJ, Fraker DL, Blackwood-Chirchir A, Ming ME, et al. Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer*. 2006; 107(10):2436-45.
6. Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Völker B, Jung K, et al. Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer*. 2011; 129(6):1435-42.
7. White RL Jr, Ayers GD, Stell VH, Ding S, Gershenwald JE, Salo JC, et al. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol*. 2011; 8(13):3593-600.
8. Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, et al. The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*. 2007; 109:100-8.
9. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes - one institution's experience. *Melanoma Res*. 2003; 13(1):35-43.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): melanoma. Version v1.2013. Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
11. Cadili A, Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Can J Surg*. 2010; 53(1):32-6.
12. American Joint Committee on Cancer. Cancer staging handbook. 7th ed. New York: Springer Publishing; 2010.
13. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(7):927-32.

14. Venna SS, Thummala S, Nosrati M, Leong SP, Miller JR 3rd, Sagebiel RW, et al. Analysis of sentinel lymph node positivity in patients with thin primary melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(4):560-7.
15. Discurtir SLN com tds thin MM. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009; 7(3):308-17.
16. Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(7):869-75.
17. Elsaesser O, Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Meier F, Weide B, et al. Prognosis of sentinel node staged patients with primary cutaneous melanoma. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29791.
18. Wiener M, Acland KM, Shaw HM, Soong SJ, Lin HY, Chen DT, et al. Sentinel node positive melanoma patients: prediction and prognostic significance of nonsentinel node metastases and development of a survival tree model. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(8):1995-2005.
19. Ghaferi AA, Wong SL, Johnson TM, Lowe L, Chang AE, Cimmino VM, et al. Prognostic significance of a positive nonsentinel lymph node in cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(11):2978-84.
20. Wright EH, Stanley PR, Roy A. Evaluation of sentinel lymph nodes positive for melanoma for features predictive of non-sentinel nodal disease and patient prognosis: a 49 patient series. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63(5):e500-e502.
21. Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer RA. Factors predicting recurrence and survival in sentinel lymph node-positive melanoma patients. *Ann Surg.* 2011; 253(6):1155-64.
22. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6199-206.