

RECIDIVA DE MELANOMA APÓS TÉCNICA DO GÂNGLIO SENTINELA NEGATIVA - ESTUDO RETROSPECTIVO

Helena Toda-Brito¹, Teresa Rodrigues², Ermelindo Tavares³, Joana Parente³, César Martins⁴, Luís Ferreira⁵

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

²Laboratório de Biomatemática, Faculdade de Medicina de Lisboa/Biomathematical Laboratory, Faculty of Medicine of Lisbon, Portugal

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

⁴Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia e Venereologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia/Dermatology Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

⁵Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral/Graduated Consultant, General Surgery; Serviço de Cirurgia Geral/General Surgery Department, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

RESUMO – Introdução: A técnica do gânglio sentinela constitui uma ferramenta importante para o estadiamento dos doentes com melanoma, permitindo identificar metástases ganglionares regionais ocultas e evitar linfadenectomias desnecessárias. **Objectivo:** Analisar os padrões de recidiva do melanoma em doentes com um resultado negativo na técnica do gânglio sentinela e identificar as características clínicas e histopatológicas potencialmente preditivas de recidiva após técnica do gânglio sentinela negativa. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo em doentes com melanoma cutâneo submetidos a técnica do gânglio sentinela no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém, entre 2005 e 2011. **Resultados:** Foram avaliados 96 doentes submetidos a técnica do gânglio sentinela. Destes, 29 doentes obtiveram resultado positivo, 66 tiveram resultado negativo e um doente obteve resultado inconclusivo. Dos 66 doentes com técnica do gânglio sentinela negativa, 11 (16,7% do total de resultados negativos) desenvolveram recidiva do melanoma aos 21,7 meses de mediana de seguimento (intervalo, 8-51 meses). Comparativamente ao grupo de doentes sem recidiva, estes doentes tinham idade mais avançada ao diagnóstico (média de idade de 71,8 vs 62,9 anos; $p=0,021$), eram predominantemente do sexo masculino (54,5% vs 29,1%; $p=0,159$) e apresentavam lesões primárias mais espessas (espessura mediana de 2,92 vs 1,80 mm; $p=0,087$), mais frequentemente ulceradas (63,6% vs 38,1%; $p=0,177$) e com invasão vascular/perineural (40% vs 13%; $p=0,207$). O melanoma nodular foi a variante clínica mais prevalente neste grupo (54,5%), enquanto no grupo sem recidiva predominou o tipo extensão superficial (50,9%). **Conclusões:** Globalmente, a recidiva de melanoma após um resultado negativo na técnica do gânglio sentinela (16,7%) foi semelhante à dos estudos previamente publicados. Identificámos como possíveis factores preditivos de recidiva, apesar de um resultado negativo na técnica do gânglio sentinela: idade mais avançada no diagnóstico, sexo masculino, espessura de Breslow superior, presença de ulceração, presença de invasão vascular/perineural e variante nodular.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma; Neoplasias da pele; Biópsia do gânglio sentinela; Recidiva local de neoplasia.

RECURRENCE OF MELANOMA FOLLOWING A NEGATIVE SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY - A RETROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT – Introduction: The sentinel lymph node biopsy is an important tool for staging patients with melanoma, allowing identification of occult regional lymph node involvement and avoidance of unnecessary lymphadenectomies. **Objective:** To analyze the patterns of recurrence of melanoma in patients with a negative sentinel lymph node biopsy re-

Artigo Original

sult and identify the clinical and pathological characteristics potentially predictive of recurrence after a negative sentinel lymph node biopsy. **Materials and methods:** A retrospective study was conducted in patients with cutaneous melanoma who underwent sentinel lymph node biopsy in the Department of Dermatology, Santarém Hospital, between 2005 and 2011. **Results:** 96 sentinel lymph node biopsy staged patients were evaluated. Of these, 29 patients had a positive sentinel lymph node biopsy result, 66 had a negative sentinel lymph node biopsy result and one patient had an inconclusive result. Among the 66 patients with a negative sentinel lymph node biopsy result, 11 (16.7 % of the negative results) had a recurrence of melanoma at a median of 21.7 months of follow-up (range, 8-51 months). Compared to the patients without recurrence, these patients had an older age at diagnosis (mean 71.8 vs 62.9 years; $p=0.021$), were predominantly of male sex (54.5% vs 29.1%; $p=0.159$), and had deeper primary lesions (median thickness 2.92 vs 1.80 mm; $p=0.087$) that were more likely to be ulcerated (63.6% vs 38.1%; $p=0.177$) and to have vascular/perineural invasion (40% vs 13%; $p=0.207$). Nodular melanoma was the most prevalent clinical variant in this group (54.5%), while in the group with recurrence prevailed the superficial spreading type (50.9%). **Conclusions:** Overall, recurrence of melanoma after a negative sentinel lymph node biopsy result (16.7%) was similar to that in previously reported studies. We identified as possible predictors of recurrence, despite a negative sentinel lymph node biopsy result: older age at diagnosis, male sex, higher Breslow thickness, presence of ulceration, presence of vascular/perineural invasion, and nodular variant.

KEY WORDS – Melanoma; Neoplasm recurrence, local; Sentinel lymph node biopsy; Skin neoplasms.

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.

Aprovação Ética/Ethics Approval: Estudo de acordo com as Recomendações de Helsínquia e aprovado pela Comissão de Ética Hospitalar; *Study in accordance with the amended Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee.*

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

Recebido/Received - Janeiro/January 2015; Aceite/Accepted – Abril/ April 2015

Correspondência:

Dr.^a Helena Sanches Brito

Serviço de Dermatologia

Hospital Distrital de Santarém

Avenida Bernardo Santareno

2005-177 Santarém, Portugal

Tel.:00 351 964733284

Email: helenatoda@gmail.com

INTRODUÇÃO

O prognóstico dos doentes com melanoma maligno é determinado por diversos factores, incluindo o sexo¹ e idade do doente,² espessura de Breslow,³ presença de ulceração,^{4,5} índice mitótico e localização do tumor.⁶ Nos doentes com melanoma cutâneo primário clinicamente localizado, a presença de metástases no gânglio sentinela, que se verifica em cerca de 20% dos casos,⁷ representa o factor prognóstico mais importante.^{8,9}

Previamente à introdução da técnica do gânglio sentinela (TGS) na prática clínica em 1992, o

esvaziamento ganglionar electivo constituía o único modo de detecção de doença ganglionar oculta.¹⁰ A TGS é um procedimento minimamente invasivo que permite a identificação precoce de doentes com metástases ganglionares regionais ocultas, que podem beneficiar de um esvaziamento ganglionar, evitando-se linfadenectomias desnecessárias nos casos com TGS negativa.¹¹

A TGS conquistou rápida aceitação como método de estadiamento de doentes com melanoma cutâneo primário clinicamente localizado,¹² sendo rotineiramente realizada na maioria das lesões com espessura

igual ou superior a 1mm e nas lesões finas com características de alto risco, como a presença de ulceração, invasão linfovascular ou índice mitótico elevado.^{13,14}

Apesar de múltiplos estudos terem confirmado o valor prognóstico inequívoco da TGS no melanoma cutâneo,^{4,6} este não constitui um teste perfeito, sendo possível a ocorrência de resultados falsos negativos, embora se pense que sejam incomuns.¹⁵ O objectivo do nosso estudo foi analisar os padrões de recidiva do melanoma em doentes com um resultado negativo na TGS e identificar as características clínicas e histopatológicas potencialmente preditivas de recidiva após TGS negativa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo dos doentes com melanoma cutâneo submetidos a TGS no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2011. A TGS foi recomendada a todos os doentes com lesão com espessura de *Breslow* superior a 1mm ou lesão menos espessa com características adversas, tais como presença de ulceração, invasão linfovascular ou índice mitótico superior a 1.

As variáveis do estudo incluíram a idade, sexo, variante clínica, localização do tumor primário, nível *Clark*, espessura de *Breslow*, evidência histológica de ulceração e invasão vascular/perineural, número de gânglios removidos na TGS, tempo até à recidiva e localização inicial da recidiva. Adicionalmente, quando presente a recidiva foi categorizada de acordo com a localização em (1) local (a menos de 2 cm da incisão original), (2) em trânsito (a mais de 2cm da incisão original mas não incluída no gânglio linfático drenante), (3) regional (recidiva no gânglio linfático analisado) e (4) à distância.

Em todos os doentes foi realizada linfocintigrafia pré-operatória, com injeção pericicatricial ou peritumoral de colóide de enxofre marcado com tecnécio-99m e obtenção de imagem tardia e marcação na pele da localização do gânglio sentinela. Adicionalmente, em doentes seleccionados foi realizado mapeamento intra-operatório com injeção intradérmica de azul patente no local da excisão do tumor primário. Os gânglios linfáticos radioactivos foram identificados com uma sonda de detecção de raios gama e removidos até restarem apenas gânglios com contagens inferiores a 10% do gânglio mais radioactivo. Por fim, foi realizada uma excisão local alargada com margens de 1cm para lesões com espessura de *Breslow* igual ou

inferior a 1mm e margens de 2cm para lesões com espessura superior a 1mm.

A avaliação anatomopatológica do gânglio sentinela foi realizada usando o protocolo de melanoma do Hospital Distrital de Santarém, que evoluiu ao longo do período estudado. Actualmente, o gânglio sentinela é examinado utilizando as colorações de hematoxilina-eosina e imunohistoquímica com HMB-45, S100 e Melan-A.

Os doentes com TGS positivas ou recidiva regional foram subsequentemente submetidos a esvaziamento ganglionar.

Os dados relativos à progressão tumoral e sobrevida foram obtidos através da consulta dos processos hospitalares e, em casos seleccionados, contacto telefónico com os doentes ou familiares. Foi estabelecida a data limite de 31 de Dezembro de 2013 para a colheita dos dados.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa de tratamento de dados IBM®SPSS® versão 19. Para testar independência ou homogeneidade de variáveis qualitativas em tabelas de dupla entrada foi utilizado o teste *Exacto de Fisher* para tabelas de 2 x 2 e o teste *Freeman e Halton (1951)* como extensão do *Exacto de Fisher* para tabelas de ordem superior a 2x2. Quando estavam envolvidas uma variável dicotómica e uma considerada em escala de medida ordinal usou-se o teste de *Qui-quadrado* com extensão de *Mantel-Haenszel* para tendência. Para as variáveis em escala de medida métrica e duas amostras independentes testou-se a igualdade das medianas com o teste não paramétrico da Mediana e a igualdade de valores médios com o teste *T de Student*. O nível de significância estatística considerado foi 0,05.

RESULTADOS

Entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2011 foram diagnosticados um total de 347 doentes com melanoma maligno no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém. Destes, 96 foram submetidos a excisão local alargada e TGS bem-sucedida. A TGS foi realizada em tumores primários em 13 doentes e em cicatrizes cirúrgicas pós-excisão com encerramento directo do tumor primário nos restantes 83 doentes. Não foram submetidos a TGS os doentes com retalho ou enxerto prévios resultantes da excisão do tumor primário.

As características clínicas e histológicas detalhadas dos 96 doentes submetidos a TGS no período estudado encontram-se representadas respectivamente nas

Artigo Original

Tabela 1 - Características clínicas dos 96 doentes com melanoma maligno submetidos a TGS entre 2005 e 2011 e número de gânglios removidos (n = 96).

| CARACTERÍSTICAS | DOENTES/ Nº | % |
|---|----------------|------|
| Sexo | | |
| • Masculino | 33 | 34,4 |
| • Feminino | 63 | 65,6 |
| Idade (anos) | | |
| • Média ± Desvio Padrão | 64,42 ± 14,32 | - |
| • Mediana | 65,96 | - |
| • Intervalo | 30-89 | - |
| • P ₂₅ | 52,33 | - |
| P ₇₅ | 76,31 | - |
| Localização do melanoma | | |
| • Cabeça e pescoço | 8 | 8,3 |
| • Tronco | 35 | 36,4 |
| • Membro superior | 11 | 11,5 |
| Membro inferior | 42 | 43,8 |
| Número de gânglios sentinela removidos | | |
| • 1 | 68 | 70,8 |
| • 2 | 20 | 20,8 |
| • 3 | 7 | 7,3 |
| • 4 | 1 | 1,1 |
| Número de gânglios satélite removidos | | |
| • 0 | 87 | 90,6 |
| • 1 | 9 | 9,4 |

TGS, técnica do gânglio sentinela; No, número; P₂₅, percentil de ordem 25; P₇₅, percentil de ordem 75

Tabelas 1 e 2. Os doentes eram predominantemente do sexo feminino (63 doentes, 65,6%), com uma idade média de 64,4 anos (intervalo, 30-89 anos). A localização mais frequente das lesões era nos membros inferiores (42 doentes, 43,8%) e a menos frequente na cabeça e pescoço (8 doentes, 8,3%). O melanoma de extensão superficial era a variante clínica mais frequente (43 doentes, 44,8%), seguida da variante nodular (34 doentes, 35,4%). Os tumores apresentavam uma espessura de *Breslow* mediana de 2,8mm, sendo igual ou superior a 1mm em 92 doentes, inferior a 1mm em três doentes e indeterminado em um doente. A ulceração estava presente em 39 doentes (49,4%) e a invasão vascular/perineural em 12 doentes (24,5%).

Do total de 96 TGS realizadas, obteve-se um resultado positivo em 29 doentes (30,2%), resultado inconclusivo por infiltração ganglionar por linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crónica em um doente (1%) e resultado negativo em 66 doentes (68,8%). Apenas

Tabela 2 - Características histológicas do melanoma maligno nos 96 doentes submetidos a TGS entre 2005 e 2011 (n = 96).

| CARACTERÍSTICAS | DOENTES/ Nº | % |
|------------------------------------|----------------|------|
| Variante clínica | | |
| • Extensão superficial | 43 | 44,8 |
| • Nodular | 34 | 35,4 |
| • Acral lentiginoso | 18 | 18,8 |
| • Nevo azul maligno | 1 | 1 |
| Nível Clark | | |
| • I | 0 | 0 |
| • II | 6 | 7,0 |
| • III | 43 | 50,6 |
| • IV | 27 | 31,8 |
| • V | 9 | 10,6 |
| (Desconhecidos: 11) | | |
| Espessura Breslow (mm) | | |
| • Mediana | 2,8 | - |
| • Intervalo | 0,5-16 | - |
| • P ₂₅ | 1,52 | - |
| • P ₇₅ | 4,5 | - |
| Ulceração | | |
| • Presente | 39 | 49,4 |
| • Ausente | 40 | 50,6 |
| (Desconhecidos: 17) | | |
| Invasão vascular/perineural | | |
| • Presente | 12 | 24,5 |
| • Ausente | 37 | 75,5 |
| (Desconhecidos: 47) | | |

TGS, técnica do gânglio sentinela; Nº, número.

os doentes com resultado negativo na TGS foram incluídos no estudo.

Os 29 doentes com TGS positiva foram posteriormente submetidos a esvaziamento ganglionar, com isolamento adicional de gânglios positivos em 12 doentes (41,4%).

Dos 66 doentes com TGS negativa, 11 (16,7% do total de TGS negativas e 11,55 do total de TGS realizadas) apresentaram recidiva, com uma mediana de 21,7 meses (intervalo, 8-51 meses) após o diagnóstico. A distribuição do número de TGS realizadas e número de doentes com recidiva após TGS negativa obtidos por ano, entre 2005 e 2011, encontra-se representada na Tabela 3. A localização inicial da recidiva foi em trânsito em quatro doentes, regional em três doentes e à distância em quatro doentes, não tendo sido observada recidiva inicial local em nenhum caso (Tabela 4). Assim, apenas três dos 66 doentes com TGS negativa (4,5%) apresentaram recidiva de melanoma na cadeia ganglionar avaliada, tendo sido subsequentemente

Tabela 3 - Distribuição das TGS realizadas e número de doentes com posterior recidiva após TGS negativa obtidos por ano, entre 2005 e 2011 (n = 96).

| ANO | TGS REALIZADAS, N° | RECIDIVA APÓS TGS NEGATIVA, N° |
|--------------|--------------------|--------------------------------|
| 2005 | 6 | 1 |
| 2006 | 10 | 2 |
| 2007 | 11 | 4 |
| 2008 | 16 | 1 |
| 2009 | 17 | 1 |
| 2010 | 15 | 2 |
| 2011 | 21 | 0 |
| Total | 96 | 11 |

TGS, técnica do gânglio sentinela; N°, número.

submetidos a esvaziamento ganglionar. Cinco dos 11 doentes que apresentaram recidiva de melanoma após TGS negativa morreram durante o período estudado.

Na Tabela 5 estão representadas as características clínicas e histológicas detalhadas dos doentes com e sem recidiva de melanoma após TGS negativa. Comparativamente ao grupo de doentes sem recidiva verificou-se que os doentes com recidiva eram predominantemente do sexo masculino (54,5%), predominando o sexo feminino (70,9%) no grupo sem recidiva ($p = 0,159$), e tinham uma média e mediana de idade mais avançadas (média de 71,8 anos e mediana de 74,5 anos em comparação com 62,9 anos e 63,6 anos no grupo sem recidiva; $p=0,021$). Relativamente à localização do tumor primário, não se observaram diferenças significativas ($p=0,382$), sendo a localização mais frequente em ambos os grupos o membro

Tabela 4 - Localização inicial da recidiva após resultado negativo na TGS e óbitos correspondentes, entre 2005 e 2011 (n = 11).

| LOCALIZAÇÃO INICIAL DA RECIDIVA | DOENTES, N° | ÓBITOS, N° |
|---------------------------------|-------------|------------|
| Local | 0 | 0 |
| Em trânsito | 4 | 1 |
| Regional | 3 | 1 |
| À distância | 4 | 3 |

TGS, técnica do gânglio sentinela; N°, número.

inferior (54,5% dos doentes com recidiva e 43,6% dos doentes sem recidiva). O melanoma nodular foi a variante clínica mais prevalente nos doentes com recidiva (54,5%), enquanto nos doentes sem recidiva predominou o melanoma de extensão superficial (50,9%). Relativamente ao nível Clark de invasão, verificou-se uma maior proporção de doentes com nível Clark de IV e V nos doentes com recidiva (60%), comparativamente aos doentes sem recidiva (38,8%). Os doentes com recidiva apresentavam lesões primárias mais espessas, com uma espessura de Breslow mediana de 2,9mm comparativamente a 1,8 mm nos doentes sem recidiva. Apesar da dimensão reduzida da amostra, a espessura de Breslow mostrou uma diferença clinicamente significativa entre os dois grupos, embora com um valor-p "borderline" ($p=0,087$) (Fig. 1). Os tumores nos doentes com recidiva eram mais frequentemente ulcerados (63,6% vs 38,1% nos doentes sem recidiva; $p=0,177$) e apresentavam mais frequentemente invasão vascular/perineural (40% vs 13% nos doentes sem recidiva; $p=0,207$). O número de gânglios removidos na TGS não apresentou diferenças clinicamente significativas entre os dois grupos.

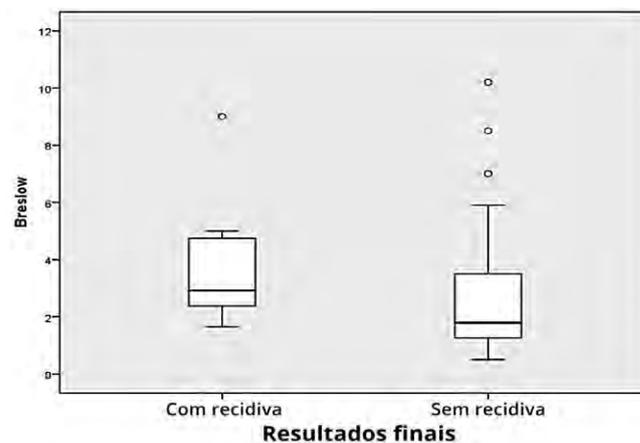


Fig 1 - Espessura Breslow (mm) do melanoma maligno nos doentes com e sem recidiva após TGS negativa, entre 2005 e 2011 (n = 66).

DISCUSSÃO

Globalmente, a taxa de recidiva global do melanoma após um resultado negativo na TGS (16,7%) e a taxa de recidiva na cadeia ganglionar avaliada (4,5%) foram semelhantes às dos estudos previamente reportados.^{11,15-18}

Artigo Original

Tabela 5 - Características clínicas e histológicas e número de gânglios removidos nos doentes com e sem recidiva após TGS negativa, entre 2005 e 2011 (n = 66).

| CARACTERÍSTICAS | DOENTES, N° (%) | | Valor-p |
|---|---|---|------------------------------------|
| | Com recidiva após TGS negativa (n = 11) | Sem recidiva após TGS negativa (n = 55) | |
| Sexo | | | 0,159 |
| • Masculino | 6 (54,5) | 16 (29,1) | |
| • Feminino | 5 (45,5) | 39 (70,9) | |
| Idade (anos) | | | 0,021 |
| • Média ± Desvio Padrão | 71,8 ± 13,0 | 62,9 ± 13,5 | |
| • Mediana | 74,5 | 63,6 | |
| • Intervalo | 37-82 | 34-88 | |
| • P ₂₅ | 72,0 | 52,3 | |
| • P ₇₅ | 80,1 | 72,9 | |
| Localização do melanoma | | | 0,382 |
| • Cabeça e pescoço | 2 (18,2) | 4 (7,3) | |
| • Tronco | 2 (18,2) | 21 (38,2) | |
| • Membro superior | 1 (9,1) | 6 (10,9) | |
| • Membro inferior | 6 (54,5) | 24 (43,6) | |
| Tipo de melanoma | | | 0,235 |
| • Extensão superficial | 3 (27,3) | 28 (50,9) | |
| • Nodular | 6 (54,5) | 13 (23,6) | |
| • Acral lentiginoso | 2 (18,2) | 13 (23,6) | |
| • Nevo azul maligno | 0 (0) | 1 (1,8) | |
| Nível Clark | | | Excesso de células sem observações |
| • I | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| • II | 0 (0,0) | 4 (8,1) | |
| • III | 4 (40,0) | 26 (53,1) | |
| • IV | 5 (50,0) | 14 (28,6) | |
| • V | 1 (10,0) | 5 (10,2) | |
| (Desconhecidos: 7) | (1) | (6) | |
| Espessura Breslow (mm) | | | 0,087 |
| • Mediana | 2,9 | 1,8 | |
| • Intervalo | 1,7-9,0 | 0,5-10,2 | |
| • P ₂₅ | 1,95 | 1,26 | |
| • P ₇₅ | 5,0 | 3,5 | |
| Ulceração | | | 0,177 |
| • Presente | 7 (63,6) | 16 (38,1) | |
| • Ausente | 4 (36,4) | 26 (61,9) | |
| (Desconhecidos: 13) | 0 | (13) | |
| Invasão vascular/perineural | | | 0,207 |
| • Presente | 2 (40,0) | 3 (13,0) | |
| • Ausente | 3 (60,0) | 20 (87,0) | |
| (Desconhecidos: 38) | (6) | (32) | |
| Número de gânglios sentinela removidos | | | 0,620 |
| • 0 | 7 (63,6) | 38 (69,1) | |
| • 1 | 2 (18,2) | 13 (23,6) | |
| • 2 | 2 (18,2) | 4 (7,3) | |
| Número de gânglios satélite removidos | | | 0,045 |
| • 0 | 8 (72,7) | 51 (92,7) | |
| • 1 | 2 (18,2) | 4 (7,3) | |
| • 2 | 1 (9,1) | 0 (0,0) | |

TGS, técnica do gânglio sentinela; N°, número; P₂₅, percentil de ordem 25, P₇₅, percentil de ordem 75.

No nosso estudo, a localização mais frequente da lesão primária nos doentes com recidiva após TGS negativa foi o membro inferior, ao contrário do verificado em estudos prévios, onde a localização mais frequente foi a cabeça e pescoço, embora as razões não estejam completamente esclarecidas.^{16,19} É importante referir que o reduzido número de doentes com melanoma na cabeça e pescoço observados no nosso estudo deve-se, em parte, ao facto de estes doentes serem habitualmente referenciados a outro hospital, não realizando a TGS no Serviço de Dermatologia do Hospital Distrital de Santarém.

Estudos anteriores relataram uma associação entre idade avançada e aumento do risco de recidiva,¹⁶ o que está de acordo com o observado no nosso trabalho e pode dever-se à disfunção linfática associada à idade, com consequente distribuição retardada das células tumorais para os gânglios linfáticos no momento da cirurgia.²⁰ No nosso estudo a idade foi a única variável avaliada que apresentou uma diferença não só clinicamente significativa como também estatisticamente significativa entre os doentes com e sem recidiva após TGS negativa. Também está descrita uma associação entre lesões mais profundas e aumento do risco de recidiva,^{1,3,11,15-17} que apoia igualmente os resultados do nosso estudo e pode ser explicada pela existência de uma carga tumoral elevada e consequente aumento da distribuição das células, podendo resultar em gânglios linfáticos adicionais microscopicamente positivos que não são removidos devido à baixa radio-marcagem no momento da cirurgia.¹⁶

Relativamente às características microscópicas, a ulceração é classicamente considerada representativa de uma lesão mais agressiva.^{11,16} Outros estudos sugeriram a presença de invasão linfo-vascular,^{21,22} regressão, e /ou aumento da actividade mitótica como evidências adicionais de uma lesão mais agressiva, mas ainda não estão disponíveis dados definitivos.^{23,24} No nosso estudo foi apenas avaliada a presença de ulceração e de invasão vascular/perineural, ambas mais frequentes nos doentes com recidiva, por não ter sido possível obter na maioria dos relatórios anatómo-patológicos informação relativa à regressão e actividade mitótica. Ainda assim, verificou-se uma elevada percentagem de relatórios anatómo-patológicos incompletos para pelo menos um dos factores estudados, o que limitou significativamente a possibilidade de obter quaisquer conclusões nesta área.

A importância do seguimento a longo-prazo destes doentes foi enfatizado por o tempo mediano até à recidiva ter ocorrido quase 2 anos (21,7 meses) após o

diagnóstico, conforme observado em estudos anteriores.¹⁶ Devido à elevada proporção de doentes com melanoma que desenvolvem recidivas tardias verifica-se que, à medida que aumenta a duração do seguimento, aumenta a taxa de recidivas após TGS negativa e a percentagem total de gânglios positivos,²⁵ justificando-se períodos de seguimento mais longos neste grupo de doentes.

Os nossos resultados são apoiados pelo estudo de Jones *EL et al*,¹⁶ que incluiu 619 doentes com melanoma maligno submetidos a TGS, dos quais 520 apresentaram resultado negativo e foram incluídos no estudo, com posterior identificação de 83 doentes com recidiva e 437 sem recidiva. As características associadas a um aumento do risco de recidiva após TGS negativa foram: idade avançada, sexo masculino, localização na cabeça e pescoço, presença de ulceração, espessura de Breslow superior, menor número de gânglios removidos na TGS e localização na cabeça e pescoço. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa com a variante nodular ou a presença de invasão linfovascular, mitoses e regressão.

Qual poderá ser a causa para a recidiva do melanoma após um resultado negativo na TGS? A falha na identificação do gânglio sentinela pode ocorrer ao nível da linfocintigrafia, do procedimento cirúrgico ou da avaliação anatómo-patológica do gânglio sentinela.²⁵⁻²⁷ Adicionalmente, são de considerar as limitações inerentes à própria técnica, a qual lida com um sistema biológico com variabilidade associada.²⁷ Assim, é possível que o conceito de disseminação sequencial não se verifique em todos os casos e as células tumorais passem através de um gânglio sentinela e se depositem no gânglio linfático seguinte.²⁷ As recidivas após TGS negativa também podem estar relacionadas com a interrupção da drenagem linfática relacionada com a excisão do tumor primário, a variabilidade nos padrões de drenagem linfática local, a possibilidade de disseminação hematogénea¹¹ e a obstrução dos canais linfáticos aferentes do gânglio sentinela por células tumorais, provocando o desvio do tecnécio e corante azul para um gânglio ainda não envolvido²⁸. Uma vez que pouco se sabe sobre a cinética das células de melanoma nos canais linfáticos, outro possível motivo seria as células tumorais ainda se encontrarem em trânsito no momento da TGS.²⁷ Por fim é de referir o melanoma desmoplásico, uma variante rara de melanoma com características histológicas e clínicas distintas, que pode apresentar invasão peri-neural e disseminar por uma via directa ou hematogénea, modificando assim os resultados da TGS²⁹.

Artigo Original

CONCLUSÕES

Os resultados clínicos do nosso estudo confirmam a baixa taxa de recidiva de melanoma na cadeia ganglionar onde anteriormente se detectou um gânglio sentinela negativo. Identificamos como potenciais factores preditivos de recidiva, apesar de um resultado negativo na TGS: idade mais avançada no diagnóstico, sexo masculino, espessura de *Breslow* superior, nível *Clark* elevado, presença de ulceração, presença de invasão vascular/perineural e variante nodular. Por representar um factor prognóstico tão importante são necessários mais estudos que avaliem a sua fiabilidade, com amostras de maiores dimensões e períodos de seguimento mais longos, de modo a conseguir-se definir mais claramente quais os factores preditivos de recidiva de melanoma após um resultado negativo na TGS.

BIBLIOGRAFIA

1. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD, et al. Sunbelt Melanoma Trial. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg.* 2006; 243:693-8, discussion 698-700.
2. 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; 129:1435-42.
3. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA. A multifactorial analysis of melanoma: II, prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. *Surgery.* 1979; 86:343-51.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3622-34.
5. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol.* 2004; 86:212-23.
6. Kienstra MA, Padhya TA. Head and neck melanoma. *Cancer Control.* 2005; 12:242-7.
7. Beger J, Hansel G, Krönert C, Fuchs M, Tanner C, Schönlebe J, et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol.* 2013; 52:220-30.
8. 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; 17:976-83.
9. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(7):599-609.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127:392-9.
11. Biver-Dalle C, Puzenat E, Puyraveau M, Delroeu D, Boulahdour H, Sheppard F, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: Our 8-year clinical experience in a single French institute (2002-2009). *BMC Dermatol.* 2012; 12:21.
12. Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present, and future. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(9 Suppl):22S-8S.
13. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer.* 2010; 116:1535-44.
14. Scoggins CR, Bowen AL, Martin RC 2nd, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg.* 2010; 145:622-7.
15. Scoggins CR, Martin RC, Ross MI, Edwards MJ, Reintgen DS, Urist MM, et al. Factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:709-17.
16. Jones EL, Jones TS, Pearlman NW, Gao D, Stovall R, Gajdos C, et al. Long-term follow-up and survival of patients following a recurrence of melanoma after a negative sentinel lymph node biopsy result. *JAMA Surg.* 2013; 148:456-61.
17. Gershenwald JE, Colome MI, Lee JE, Mansfield PF, Tseng C, Lee JJ, et al. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol.* 1998; 16:2253-60.
18. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC, et al. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity

Artigo Original

- in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005; 242:302-11, discussion 311-3.
19. Saltman BE, Ganly I, Patel SG, Coit DG, Brady MS, Wong RJ, et al. Prognostic implication of sentinel lymph node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck.* 2010; 32:1686-92.
 20. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, Terando AM, Glass EC, Sim M, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:1548-52.
 21. Clary 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.
 22. Chao C, Wong SL, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Cerrito PB, et al. Patterns of early recurrence after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Am J Surg.* 2002; 184:520-4, discussion 525.
 23. Roach BA, Burton AL, Mays MP, Ginter BA, Martin RC, Stromberg AJ, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? *Am J Surg.* 2010; 200(6):759-63, discussion 763-4.
 24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: the importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol.* 2011; 104:379-85.
 25. Sondak VK, Zager JS. Who is to blame for false-negative sentinel node biopsies in melanoma? *Ann Surg Oncol.* 2010; 17:670-3.
 26. Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifirò G, Mocellin S, Landi G, et al. Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1313 patients (SOLISM-III). *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2018-27.
 27. Nieweg OE. False-negative sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16:2089-91.
 28. Leijte JAP, Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Visualization of tumor-blockage and rerouting of lymphatic drainage in penile cancer patients using SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2009; 50:364-7.
 29. Eppsteiner RW, Swick BL, Milhem MM, Hoffman HT, Pagedar NA. Sentinel node biopsy for head and neck desmoplastic melanoma: not a given. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147(2):271-4.