



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA MARIA DOS REIS MATA ALBUQUERQUE MARTINS

**VALOR PROGNÓSTICO DA BIOPSIA DO
GÂNGLIO SENTINELA NOS DOENTES COM
MELANOMA**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. RICARDO VIEIRA**

MARÇO/2012

VALOR PROGNÓSTICO DA BIOPSIA DO GÂNGLIO SENTINELA NOS DOENTES COM MELANOMA

JOANA MARIA DOS REIS MATA ALBUQUERQUE MARTINS

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostava de agradecer de forma muito sincera ao meu orientador, Dr. Ricardo Vieira, pela sua cordialidade e compreensão, bem como pela utilidade das suas críticas e sugestões ao longo da realização desta tese.

Gostava ainda de agradecer:

Aos meus pais, pela contribuição para este trabalho através da partilha das suas experiências profissionais e por todo o afecto e coragem que sempre me transmitiram.

Ao meu irmão, pela alegria e boa disposição que me transmite nos momentos mais difíceis.

Aos meus avós, que sempre se preocuparam em acompanhar o meu percurso académico e sempre demonstraram o seu apoio e carinho.

Aos meus padrinhos, por estarem sempre por perto e pelas palavras de incentivo.

À minha colega Joana Nunes pela sua preciosa ajuda na elaboração desta tese e pela amizade e companheirismo ao longo de todo o curso.

A todos os que contribuíram directa ou indirectamente para a concretização deste trabalho, muito obrigada.

Índice

	Página:
Resumo/ Abstract	5
I Introdução	8
II Metastização Ganglionar no Melanoma	11
III Técnica da biopsia do gânglio sentinela	23
IV Indicações actuais da biopsia do gânglio sentinela	26
V Contra-Indicações da biopsia do gânglio sentinela	27
VI Valor prognóstico da biopsia do gânglio sentinela	28
VII Factores associados a biopsia do gânglio sentinela positiva e a falsos negativos	32
VIII Previsão de invasão de gânglios secundários e estratificação prognóstica e terapêutica – o papel da biopsia do gânglio sentinela	34
IX Morbilidade associada à Biopsia do Gânglio Sentinela	41
X Conclusões	42
XI Bibliografia	45

Resumo

O melanoma é uma neoplasia cutânea maligna de incidência crescente, responsável pela maioria das mortes por cancro cutâneo. O diagnóstico e tratamento precoces têm uma enorme importância, sendo o correcto estadiamento fundamental para a decisão terapêutica e estratificação prognóstica.

A biopsia do gânglio sentinela é um procedimento utilizado no melanoma há cerca de 20 anos, com o objectivo de evidenciar metástases ganglionares clinicamente ocultas.

Embora seja uma técnica amplamente aceite, permanecem algumas dúvidas acerca do seu real impacto na sobrevivência dos doentes com melanoma.

O objectivo deste trabalho é debater o impacto da biopsia do gânglio sentinela na estratificação prognóstica dos doentes com melanoma, bem como os seus benefícios terapêuticos e potencial efeito na sobrevivência global, reunindo alguns dos principais estudos realizados até ao momento.

Vários estudos demonstraram haver uma relação forte entre a positividade do gânglio sentinela e um mau prognóstico. No entanto, o impacto desta positividade é diferente consoante a espessura do tumor primário, estando melhor definido para melanomas de espessura intermédia (1-4 mm). A sua utilização em melanomas de espessura muito pequena (<1 mm) ou muito elevada (>4 mm) é contestada: no primeiro caso pela baixa probabilidade de metástases à distância e no segundo caso pela elevada probabilidade de metástases disseminadas por via hematogénea.

O principal estudo realizado nesta área, o *MSLT-I*, revelou que a taxa de sobrevivência global aos 5 anos foi significativamente maior no grupo cujas metástases ganglionares foram detectadas pela biopsia do gânglio sentinela do que no grupo de observação, entre aqueles com recorrência ganglionar (66% vs 54%, $p=0,02$). No entanto, alguns autores argumentam contra a realização desta técnica afirmando que lesões descobertas na biopsia do gânglio

sentinela poderiam nunca ter tido potencial para se tornarem clinicamente relevantes. Outros apontam o facto de existirem alguns resultados falsamente negativos.

Embora as recomendações internacionais apoiem o esvaziamento ganglionar completo quando a biopsia do gânglio sentinela é positiva, alguns autores são da opinião que o esvaziamento poderá ser evitado num subgrupo de doentes se a carga tumoral do gânglio sentinela for muito pequena.

A globalidade dos estudos analisados suporta a utilidade da biopsia do gânglio sentinela como um dos factores prognósticos mais significativos, que poderá servir para uma melhor adequação terapêutica se integrada num contexto clínico mais abrangente.

É necessária a realização de mais estudos nesta área, aguardando-se particularmente os resultados do estudo *MSLT-II*.

Palavras-Chave: melanoma cutâneo; biopsia gânglio sentinela; prognóstico

Abstract

Melanoma is a malignant cutaneous tumor of increasing incidence, responsible for most deaths from skin cancer. The early diagnosis and treatment are of great importance, being essential for the proper staging and therapeutic decision prognostic stratification.

The sentinel node biopsy is a procedure used in melanoma about 20 years, with the purpose of demonstrating clinically occult nodal metastases.

In spite of being widely accepted, there are some doubts about its real impact on survival of patients with melanoma.

The aim of this paper is to discuss the impact of sentinel node biopsy in the prognostic stratification of patients with melanoma, as well as their therapeutic benefits and potential effect on overall survival, bringing together some of the major studies conducted to date.

Several studies have shown a strong relationship between the positivity of sentinel node and a poor prognosis. However, this positive impact is different depending on the thickness of the primary tumor and is better defined for intermediate thickness melanomas (1-4 mm). Their use in very thin melanomas (<1 mm) or very thick (> 4 mm) is questioned: in the first case due to the low probability of having distant metastases, and in the second case due to the high probability of metastasis via hematogenous spread.

The main study in this area, the *MSLT-I study*, revealed that the rate of overall survival at 5 years was significantly higher in the group whose nodal metastases were detected by sentinel node biopsy than in the observation group, among those with lymph node recurrence (66% vs 54%, $p = 0.02$). However, some authors argue against the implementation of this technique, stating that lesions discovered in the sentinel lymph node biopsy could never have had the potential to become clinically relevant. Others state that there are some false negative results. Although international recommendations support the complete lymph node dissection when the sentinel node biopsy is positive, some authors are of the opinion that complete lymph node dissection can be avoided in the case of existing a very small tumor burden on the sentinel lymph node.

The whole of the analyzed studies support the usefulness of sentinel lymph node biopsy as an important prognostic factor, which can be used to find the most appropriated therapy if integrated into a broader clinical context.

It is necessary to perform more research in this area and the results of the *MSLT-II* are particularly expected.

Key Words: cutaneous melanoma; sentinel lymph node biopsy; prognosis

I - Introdução

O melanoma (figura 1) é um tumor maligno derivado dos melanócitos, responsável actualmente por cerca de 80% das mortes por cancro cutâneo. As taxas de sobrevivência variam, no entanto, de acordo com o estadiamento em que este se encontra, observando-se uma taxa de sobrevivência aos 5 anos próxima dos 100% para tumores *in situ*. Desta forma, o benefício em detectar e tratar precocemente um melanoma é enorme, sendo o correcto estadiamento fundamental para a decisão terapêutica e para a estratificação prognóstica.



Figura 1 – melanoma primário

Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

A biopsia do gânglio sentinela (BGS), introduzida em 1992 por Morton no contexto do melanoma, é baseada na premissa de que a disseminação do melanoma se faz através da progressão ordenada das células tumorais através do sistema linfático. Assim, o gânglio sentinela (GS) consiste no primeiro gânglio linfático de drenagem capaz de prever o estado da cadeia ganglionar respectiva quanto à metastização, sendo a sua biopsia uma técnica capaz de detectar micrometástases, inacessíveis a qualquer outra técnica. Este gânglio é identificado através de linfocintigrafia, sendo selectivamente excisado através de uma biopsia

direccionada, minimamente invasiva, e posteriormente examinado através de um extenso protocolo histopatológico. O objectivo principal desta técnica é a estratificação dos doentes quanto ao potencial benefício de um esvaziamento ganglionar completo (EGC), identificando metástases ganglionares subclínicas com uma morbilidade mínima.

A BGS tem sido largamente utilizada no estadiamento do melanoma primário em estágio IB ou II, isto é, quando ainda não há evidência clínica de doença metastática. Vários estudos reportaram o valor do *status* do gânglio sentinela como um factor prognóstico independente com influência na taxa de sobrevivência dos doentes com melanoma. Porém, outros estudos não demonstraram este efeito, permanecendo algumas dúvidas acerca do real impacto desta técnica na sobrevivência destes doentes.

O objectivo deste trabalho é, através da reunião dos principais estudos realizados e publicados até à data, debater o impacto da biopsia do gânglio sentinela na estratificação prognóstica dos doentes com melanoma, bem como os seus benefícios terapêuticos e o seu potencial efeito na sobrevivência global.

O método utilizado consistiu em utilizar as palavras de busca nos sítios da Medscape e da Pubmed: melanoma, sentinel lymph node biopsy, prognostic, limitando os resultados a artigos publicados depois de 2000, tendo-se obtido uma série de artigos. Depois de levantadas as principais questões relativamente a este tema, foram acrescentados artigos adicionais de acordo com as necessidades, pesquisando especificamente por “thin melanoma, sentinel lymph node biopsy, prognostic”, por “thick melanoma, sentinel lymph node biopsy, prognostic” e por “sentinel lymph node biopsy, melanoma, prognostic, micromorfometric

parameters”. Também foram obtidos alguns artigos que eram referidos nos artigos seleccionados, cujo conteúdo pareceu importante para este trabalho.

II – Metastização ganglionar no melanoma

A probabilidade de metastização aumenta com a espessura do tumor primário, como é possível ver na tabela 1. Diversos autores concordam que consoante a espessura do tumor primário, a BGS assume diferentes papéis, estando este melhor definido para melanomas de espessura intermédia (1-4 mm). Alguns autores consideram que, para doentes com melanomas de espessura inferior a 1 mm, o risco de metástases ganglionares é pequeno (<5%)²⁷, não devendo ser feita por rotina nestes doentes na ausência de outros factores como ulceração ou elevada actividade mitótica.²⁴ Outros afirmam que não há utilidade em fazer BGS em melanomas de espessura superior a 4 mm, devido à elevada probabilidade em haver metástases à distância.²⁰ Assim, a importância da BGS é controversa relativamente à sua utilização, particularmente nos tumores com espessuras inferiores a 1 mm ou superior a 4 mm.

Autores	Alvo do Estudo	Percentagem de BGS +
Espessura >4 mm (T4)		
<i>Charles R. Scoggins et al.</i>	>4 mm	41,7
<i>Lenka Vermeeren et al.</i>	>4 mm	64,5%
<i>Csaba Gajdos et al.</i>	>4 mm	53%
<i>Ferrone et al.</i>	>4 mm	30%
Espessura 1-4 mm (T2 e T3)		
<i>Michael P. Mays et al.</i>	1-2 mm	12%
<i>MSLT-1</i>	1,2-3,5 mm	16%
Espessura <1 mm (T1)		
<i>Christopher A.P. et al.</i>	<1 mm	5%
<i>Byron E. et al.</i>	<1 mm	5%
<i>Vermeeren L. Et al.</i>	<1 mm (1994-2004); 0,76-1 mm (2004-2007)	6,4%
<i>Ranieri J.M. et al.</i>	<1 mm	6,5%

Tabela 1 - Percentagem de BGS positivas em função da espessura do tumor primário.

BGS+ - biopsia do gânglio sentinela positiva

Importância da BGS em melanomas de espessura inferior a 1 mm

Como já referido, a espessura do tumor é o factor que melhor determina o risco de metástases e o prognóstico de doentes com melanoma. À medida que a incidência do melanoma aumenta, os tumores de espessura inferior a 1 mm têm sido diagnosticados com uma frequência crescente. Alguns autores consideram que para doentes com melanomas de espessura inferior a 1 mm, o risco de metástases ganglionares é pequeno (<5%)²⁷, não devendo ser feita por rotina nestes doentes na ausência de outros factores de mau prognóstico. Há porém, um subgrupo de doentes que desenvolve metástases ganglionares e à distância e assim, tem pior prognóstico. Apesar de alguns factores, tais como: sexo, idade, local do tumor primário, espessura, ulceração e regressão, terem sido associados a doença mais agressiva, a identificação clara de uma população de risco entre os doentes com melanoma de espessura inferior a 1 mm permanece um desafio. A capacidade de seleccionar correctamente este subgrupo de doentes com pior prognóstico tem duas implicações: por um lado, este grupo de risco aumentado deve ser sujeito a esforços mais agressivos para detectar doença metastática. Por outro, a vigilância a longo prazo é essencial para detectar recorrências num grupo que à partida poderia ser considerado como curado.

Kalady MF et al. (2003) avaliaram uma população de 1158 doentes com melanomas de espessura inferior a 1 mm (seguimento médio de 11 anos, variando de 1 a 34 anos), com o objectivo de definir a história natural deste tipo de tumores e de identificar factores clínicos e histológicos com valor prognóstico negativo. Assim, 140 doentes (12,1%) desenvolveram recorrência ou doença metastática durante o seguimento. As taxas de sobrevivência livre de doença (SLD) e de sobrevivência global (SG) são (tabela 2):

	5 anos	10 anos	15 anos	20 anos
SLD	86%	78%	71%	59%
SG	90%	82%	75%	64%

Tabela 2 - Taxas de sobrevivência livre de doença e de sobrevivência global aos 5, 10, 15 e 20 anos.

SLD – taxa de sobrevivência livre de doença; SG – taxa de sobrevivência global.

Os factores associados a um prognóstico pior foram: sexo masculino ($p=0,01$), idade >45 anos ($p=0,05$) e espessura tumoral $>0,75$ mm ($p=0,008$). O subgrupo de doentes com as características mencionadas apresentou um risco de recorrência duas vezes superior. Os autores concluem que os melanomas de espessura inferior a 1 mm são lesões potencialmente letais e aproximadamente 15% dos doentes desenvolve recorrência ou doença metastática. Afirmam que é necessária vigilância clínica prolongada, dado que a doença pode recorrer a longo prazo.⁸

Puleo CA et al. (2005) analisaram um grupo de 409 doentes com melanomas de espessura inferior a 1 mm que foram submetidos a BGS como parte integrante do estadiamento. Foram identificadas micrometástases em 20 doentes (5%), com uma incidência global de progressão ganglionar de 5,2%. Os autores também efectuaram uma revisão bibliográfica sobre este assunto, e tanto os dados da sua análise como a revisão apontam para um benefício em realizar BGS em doentes com melanomas de espessura superior a 0,75 mm.²²

Byron EW et al. (2008) estudaram retrospectivamente um grupo de 1592 doentes com melanoma, entre os quais 631 tinham melanoma de espessura inferior a 1 mm (40%). O seguimento médio foi de 57 meses. Desses 631 doentes, 31 (5%) tinham BGS positiva. A taxa de SLD aos 10 anos foi de 96% nos doentes com BGS negativa e de 54% nos doentes com BGS positiva ($p<0,001$). A taxa de sobrevivência específica do melanoma (SEM) foi de 98%

no grupo com BGS negativa e de 83% no grupo com BGS positiva ($p < 0,001$). Assim, o *status* do GS demonstrou estar significativamente ligado à sobrevivência nestes doentes.³

Vermeeren L. et al. (2010) analisaram um grupo de 248 doentes tratados por melanoma entre Janeiro de 1994 e Agosto de 2007, tendo 78 desses doentes sido submetidos a BGS por melanoma de espessura inferior a 1 mm. Os doentes com melanomas de espessura inferior a 0,75 mm tratados a partir de 2004 não foram submetidos a BGS. O seguimento médio neste último grupo foi de 77 meses. No grupo geral, 23,8% das BGS foram positivas, enquanto que no subgrupo dos melanomas T1 apenas 6,4% foram positivas. Dentro dos 78 doentes com melanoma de espessura inferior a 1 mm, 39 tinham espessura compreendida entre 0,76 e 1 mm e todas as metástases ganglionares foram encontradas neste subgrupo (12,8% dos melanomas entre 0,76 e 1 mm), enquanto que não foram encontradas quaisquer metástases nos GS dos doentes com melanomas de espessura inferior a 0,75 mm, o que foi considerado estatisticamente significativo ($p = 0,02$). No estadio Ia da AJCC, 4,3% tiveram BGS positiva, enquanto que no estadio Ib, a proporção de BGS positivas foi de 9,4%. A Taxa de SLD no grupo com BGS positiva foi de 100%, tendo sido superior à do grupo da BGS negativa, no qual 4 doentes morreram durante o seguimento e um doente teve uma recorrência. Os autores referem que, apesar de alguns estudos apontarem para uma vantagem em termos de sobrevivência do grupo com BGS negativa, outros vão de encontro a estes resultados, com taxas de sobrevivência superiores no grupo da BGS positiva, no contexto de melanomas T1. Os autores afirmam que o facto de alguns doentes com melanomas de espessura inferior a 0,75 mm ($n = 8$) não terem sido submetidos a BGS não terá tido, provavelmente, influência sobre os resultados, dado que não houve qualquer recorrência neste grupo durante o seguimento.³³

Ranieri JM et al. (2006) estudaram retrospectivamente um grupo de 184 doentes com melanomas T1 que foram tratados entre 1994 e 2003. Estes doentes efectuaram BGS, cujo resultado foi positivo em 6,5% dos casos (n=12). A análise univariável demonstrou que a espessura de Breslow, o nível de invasão de Clark e o índice mitótico se relacionam com o *status* do GS. A positividade do GS foi observada em diferentes taxas de acordo com o subgrupo de espessura: 2,3% no subgrupo em que a espessura era inferior a 0,75 mm e 10,2% no subgrupo em que a espessura se encontrava entre 0,76 e 1 mm ($p=0,0372$). A taxa de SLD ($p<0,0001$) e a taxa de SG ($p=0,0125$) correlacionaram-se de forma significativa com o resultado da BGS num seguimento médio de 26,3 meses. Dos doentes com BGS positiva, 92% estavam vivos e sem evidência de doença no final do estudo, bem como 98% dos doentes com BGS negativa. Os autores consideram que o resultado da BGS é altamente preditivo da evolução destes doentes. Contudo, não foram encontrados quaisquer resultados positivos em doentes com melanomas de espessura inferior a 0,6 mm. Nessas lesões, a taxa de falsos negativos (FN) pode superar a probabilidade de identificar metástases ganglionares. Concluem que a BGS tem fundamento nos casos de melanomas T1 com $>0,75$ mm, particularmente nos casos com elevado nível Clark ou elevado índice mitótico.²³

Estes dados podem sugerir que a BGS não tem uma ligação tão estreita em termos de prognóstico nestes melanomas de espessura fina, como tem nos de espessura intermédia. No entanto, estes resultados respeitantes ao valor prognóstico da BGS nestes melanomas são limitados devido ao pequeno tamanho das amostras e do tempo de seguimento curto.

Também as *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma (2011)* recomendam que se considere a utilização da BGS em melanomas T1b (com <1 mm de

espessura, mas com ulceração ou ≥ 1 mitose/ mm^2), se a espessura estiver compreendida entre os 0,76 e 1 mm, indo de encontro à conclusão dos estudos referidos. ²

Importância da BGS em melanomas de espessura intermédia

O risco de ter metástases no GS aumenta com o aumento da espessura do melanoma. Apesar da BGS ser recomendada em todos os doentes com espessura tumoral > 1 mm, a maioria destes doentes terá uma BGS negativa. ¹²

Mays MP et al. (2010) analisaram um grupo de 1110 doentes com melanomas de espessura entre 1-2 mm, com um seguimento de 69 meses, com o objectivo de determinar se uma população de doentes com melanoma de espessura muito pequena poderia ter um risco muito pequeno de metástases ganglionares, e assim, beneficiar pouco com a realização da BGS. Destes doentes, 133 tiveram BGS positiva (12%). Os doentes foram divididos em 2 grupos: o grupo A incluía doentes com melanoma de espessura entre 1-1,59 mm (n=762) e o grupo B incluía doentes com melanoma de espessura entre 1,6-2 mm (n=348). Na análise univariável, os doentes do grupo B eram mais susceptíveis de ter ulceração ($p < 0,0001$), um nível Clark de IV ou V ($p < 0,0001$) e uma BGS positiva ($p < 0,0001$). A BGS foi positiva em 8,7% (n=66) dos doentes do grupo A e em 19,3% (n=67) dos doentes do grupo B. Os factores preditivos da SLD na análise multivariável foram: a espessura de Breslow ($p < 0,0001$), BGS positiva ($p = 0,0005$), ulceração ($p < 0,0001$) e a idade ($p = 0,03$); os factores preditivos da SG foram: espessura de Breslow ($p = 0,04$), sexo ($p = 0,0497$), idade ($p < 0,0001$), local do tumor primário ($p = 0,0023$), estado GS ($p = 0,0001$) e ulceração ($p < 0,0001$). Tanto a SLD como a SG foram significativamente maiores em doentes do grupo A do que no grupo B. Análise posterior demonstrou que o resultado da BGS não revelou ter impacto estatisticamente significativo na SLD do grupo A ($p = 0,27$), mas demonstrou ser relevante quanto à SG neste grupo

($p=0,0074$). Para os doentes do grupo B, uma BGS positiva teve impacto tanto na SLD ($p=0,0036$) como na SG ($p=0,0064$). Perante os dados apresentados, não se conseguiu prever quais dos doentes com melanoma entre 1-2 mm de espessura tinham risco mínimo de metástases ganglionares, pelo que os autores continuam a recomendar a BGS em doentes com espessura tumoral >1 mm.¹²

O estudo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial – 1 (MSLT-1)* é o maior estudo até agora publicado com o objectivo de estabelecer o valor da BGS. Os doentes que integraram este estudo ($n=1269$) tinham melanomas de espessura intermédia, entre os 1,2 mm e os 3,5 mm. Destes doentes, 500 foram submetidos a excisão alargada, ao que se seguiu a observação pós-operatória simples (com EGC, se recorrência ganglionar), enquanto que os restantes 769 realizaram excisão alargada com BGS, ao que se seguiu uma linfadenectomia imediata no caso de haver detecção de micrometástases ganglionares nesta última. Foi possível observar um pequeno benefício de SLD do grupo BGS relativamente ao grupo de observação (78,3% vs 73,1%), não se tendo verificado nenhum benefício em termos de taxa de SEM aos 5 anos (87,1% no grupo BGS e de 86,6% no grupo de Observação, $p=0,58$). Os doentes que realizaram BGS tiveram uma taxa de SG significativamente melhor (72,3%) do que a dos doentes do grupo de observação (52,4%) ($p=0,004$). A taxa de SG aos 5 anos também foi significativamente maior no grupo BGS (90,2%) do que no grupo de observação (72,3%), revelando-se a BGS como o maior factor preditivo de sobrevivência.

No grupo que realizou BGS, a presença de metástases no GS foi o factor prognóstico mais importante. A SG aos 5 anos foi de 72,3 +/- 4,6% no grupo de doentes com BGS positiva e de 90,2 +/- 1,3% nos doentes com BGS negativa ($p<0,001$). A incidência de micrometástases no GS foi de 16% e a taxa de recorrência ganglionar no grupo de observação foi de 15,6%. A taxa de SEM foi de 9,7% no grupo com BGS negativa e de 26,2% no grupo com BGS

positiva. A taxa de SLD aos 5 anos estimada foi de 53,4 +/- 4,9% se BGS positiva e de 83,2 +/- 1,6% se BGS negativa ($p < 0,001$).

As taxas de sobrevivência entre os doentes com recorrência ganglionar após uma BGS-FN foram semelhantes às dos doentes com recorrência ganglionar durante a observação. A taxa de SG aos 5 anos foi significativamente maior no grupo da BGS entre os doentes com metástases ganglionares detectadas pela BGS ou após uma BGS-FN do que no grupo de observação, entre aqueles com recorrência ganglionar (66,2 +/- 4,4% vs 54,2 +/- 5,9%, $p = 0,02$).¹⁷

Importância da BGS em melanomas de espessura superior a 4 mm (T4)

Muitos clínicos consideram que a BGS pode não ser necessária em doentes com melanoma de elevada espessura porque estes doentes têm uma alta taxa de doença oculta, tanto regional como sistémica, no momento da apresentação.²⁰ Além disso, relativamente ao potencial benefício da BGS na adequação da terapêutica destes melanomas, o uso de altas doses de INF-alfa foi aprovado pela “US Food and Drug Administration” em 1995 para terapêutica adjuvante em casos de melanomas T4, mesmo sem invasão ganglionar, pelo que estes doentes são já candidatos a este tratamento, com base apenas na espessura tumoral.⁷

Scoggins CR et al. (2010) realizaram um estudo prospectivo randomizado com 240 doentes com melanoma de espessura superior a 4 mm que foram submetidos a BGS, sendo os doentes com resultado positivo submetidos a EGC. A BGS foi positiva em 100 (41,7%) destes doentes e negativa em 140 (58,3%). Realizou-se um seguimento de 50 meses, tendo-se observado uma SLD média aos 5 anos nos doentes com BGS positiva de 31 meses e nos doentes com BGS negativa de 46,5 meses ($p = 0,04$). Considerou-se preditivo de uma pior taxa SLD (tanto na análise univariável como na multivariável) a espessura tumoral média superior a 5,6 mm

($p=0,03$) e a BGS positiva ($p=0,04$), não demonstrando efeito a ulceração do tumor primário. A SG aos 5 anos no grupo com BGS positiva foi de 43 meses e de 55 meses no grupo com BGS negativa ($p=0,004$), considerando-se preditivos de pior SG o índice de Breslow ($p=0,03$), o *status* do GS ($p=0,009$), o sexo masculino ($p=0,02$) e a ulceração do tumor primário ($p=0,02$), na análise multifactorial. Concluiu-se ainda que os doentes com BGS negativa tinham maior risco de recorrência na bacia ganglionar regional do que os que tinham BGS positiva, pelo facto de não terem sido submetidos a EGC. Assim, a BGS associada a EGC é um procedimento considerado pelos autores como excelente para obter o controlo local da doença. Por tudo isto os autores concluem que a BGS em doentes com melanoma de espessura superior a 4 mm tem importantes implicações prognósticas, revelando-se preditiva da SG e da SLD, devendo ser aplicada, não só aos doentes com melanoma de espessura intermédia mas também nos de espessura elevada.²⁴

Vermeeren L et al. (2009) analisaram um grupo de 248 doentes com melanoma que foram submetidos a BGS entre 1994 e 2007, entre os quais 31 doentes tinham melanoma de espessura superior a 4 mm. Destes 31 doentes, 20 tinham BGS positiva (64,5%) e 11 tinham BGS negativa (35,5%). O EGC foi executado quando se encontraram metástases >2 mm no GS. Dos doentes com BGS positiva, 60% foram submetidos a EGC, e metade destes doentes tiveram positividade ganglionar complementar. Chegou-se à conclusão que factores como o índice de Breslow, o índice de Clark e a ulceração, que demonstraram impacto negativo significativo na sobrevivência do grupo geral (248 doentes), não revelaram diferenças significativas em termos de sobrevivência no grupo com melanoma de espessura superior a 4 mm, tendo sido a BGS o único factor prognóstico com importância na sobrevivência destes doentes. A taxa de SG aos 5 anos foi de 68% no grupo com BGS negativa e de 42% no grupo com BGS positiva ($p=0,04$). A taxa de recorrência no grupo com BGS positiva foi de 50%

(10/20), tendo sido sistêmica em 5 dos 10 casos e locorregional nos restantes 5 casos. A taxa de recorrência no grupo com BGS negativa foi de 27% (3/11), tendo sido sistêmica em 2 dos 3 casos e locorregional no caso restante. Não foram observadas diferenças significativas entre as taxas de SLD aos 5 anos entre os grupos com BGS positiva (40%) e com BGS negativa (60%) ($p=0,08$). Assim, a BGS foi o único factor prognóstico com importância na SG destes doentes e este estudo aponta para que esta técnica possa ser usada para seleccionar doentes para EGC, consoante tenham alto/baixo risco para recorrência precoce da doença.³²

Gajdos C et al. (2009) analisaram retrospectivamente um grupo de 227 doentes com melanoma T4 no qual os doentes foram submetidos a BGS entre 1998 e 2007, representando o maior estudo realizado por uma só instituição sobre BGS em doentes com melanoma T4. Em 107 destes doentes (47%) o resultado da BGS foi positivo e em 120 (53%) o resultado foi negativo. A taxa de SG foi de 47% no grupo com BGS positiva e de 80% no grupo com BGS negativa ($p=0,0001$) e a taxa de SLD aos 5 anos foi de 47,8% no grupo com BGS positiva e de 85,3% no grupo com BGS negativa ($p<0,0001$). Foram factores preditivos de BGS positiva a invasão angiolímfática e a ulceração do tumor primário. Doentes sem ulceração e com BGS negativa tiveram um prognóstico extremamente bom, com uma taxa de SG aos 5 anos $>90\%$ e uma taxa de SLD aos 5 anos de 95%. O *status* da BGS foi o factor preditivo mais importante, tanto da SG como da SLD, e a ulceração foi um factor prognóstico claramente significativo entre os doentes com BGS negativa. Assim, doentes com BGS negativa têm um bom prognóstico apesar da espessura do tumor ser elevada e, na ausência de ulceração, têm uma taxa de recorrência à distância extremamente baixa e uma excelente SG. Estas excelentes SLD e SG dos doentes com BGS negativa e sem ulceração, a maioria dos quais não recebeu terapêutica adjuvante, sugerem que haverá pouco benefício em administrar elevadas doses adjuvantes de INF-alfa nesta população. Se a BGS for negativa, mas se houver ulceração, o

problema da recorrência à distância ainda é significativo, e altas doses de INF-alfa podem ter aqui um papel importante. Os autores terminam concluindo que a BGS deve ser o método *standard*, não apenas para estadiar doentes com melanoma T4,mas também para guiar a decisão sobre terapêutica adjuvante.⁷

Outros grandes estudos em melanomas T4 estão de acordo com as taxas de SG apresentadas. *Carlson GW et al. (2003)* apresenta uma taxa de SG aos 5 anos de 82% no grupo com BGS negativa e de 57% no grupo com BGS positiva.⁴

Outros estudos demonstraram que o estado do GS era um dos factores preditivos mais importantes do *outcome* entre os doentes com melanoma T4. *Ferrone CR et al. (2002)*, num estudo com 126 doentes com melanoma espesso (>4 mm), dos quais 30% tiveram BGS positiva, concluiu que a positividade da BGS foi o factor prognóstico independente mais significativo ($p < 0,001$), embora reforçando que o grupo com BGS positiva é heterogéneo em termos de prognóstico, tendo sido identificados também como factores preditivos independentes de recorrência a idade ≥ 60 anos, a profundidade > 5,5 mm e a ulceração. A SLD aos 5 anos para doentes com BGS negativa foi de 56% e para os doentes com BGS positiva foi de 32%.⁵

Também as *Guidelines of care for the management of primary cuaneous melanoma* da *American Academy of Dermatology (2011)* vêm corroborar a conclusão de que a BGS permanece útil em melanomas de espessura superior a 4mm, afirmando que “contrariamente ao que se acreditava, que a sobrevivência global em doentes com melanoma de espessura superior ou igual a 4 mm (T4) é determinada por elevadas taxas de metástases à distância

independentemente do *status* ganglionar, a BGS permanece um factor preditivo de prognóstico independente forte nestes doentes”.²

Assim, é possível verificar que a sobrevivência dos melanomas de espessura elevada é pior do que os melanomas de espessura intermédia, e que a BGS se correlaciona de forma significativa com o prognóstico, tanto num caso como noutro, como demonstra a tabela 3.

	Espessura >4 mm <i>Csaba Gajdos et al.</i>	Espessura 1-4 mm <i>MSLT-I</i>
BGS +	47%	16%
BGS -	53%	84%
SG se BGS +	47% (5 anos)	72,3% (5 anos)
SG se BGS -	80% (5 anos)	90,2% (5 anos)
valor p	0,0001	<0,001
SLD (5ª) se BGS +	47,8% (5 anos)	53,4% (5 anos)
SLD (5ª) se BGS -	85,3% (5 anos)	83,2% (5 anos)
valor p	<0,0001	<0,001

Tabela 3 - Percentagem de BGS positivas e negativas e respectivas SG e SLD em tumores de espessura > 4 mm e entre 1 e 4 mm.

BGS+ - biopsia do gânglio sentinela positiva; *BGS-* - biopsia do gânglio sentinela negativa; *SG* - taxa de sobrevivência global; *SLD* - taxa de sobrevivência livre de doença.

III – Técnica da biopsia do gânglio sentinela

Há consenso de que o GS deve ser detectado pelo uso de uma técnica tripla, que inclui uma linfocintigrafia pré-operatória, o uso intra-operatório de uma sonda de detecção de raios gama e o uso intra-operatório de um corante azul.¹⁷

A linfocintigrafia (figura 2) é executada através da injeção intradérmica de um marcador radioactivo na região peri-lesional. A lesão é depois massajada por 4-5 minutos para facilitar a drenagem linfática. A sonda de detecção é utilizada para detectar “áreas quentes”, que vão indicar onde se encontram os GS. É depois feita uma pequena incisão na região correspondente à “área quente”. A sonda de detecção é utilizada para identificar os gânglios “quentes” no campo. Todos os gânglios com radioactividade são removidos e a medição desta radioactividade é feita ex-vivo. Os gânglios sentinela são enviados para análise anatómopatológica.

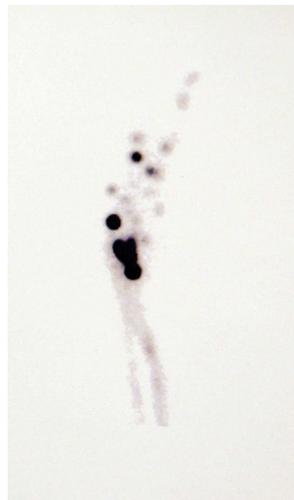


Figura 2 – Linfocintigrafia com identificação de 2 gânglios sentinela inguinais.
Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

A localização dos GS também pode ser facilitada pela detecção de gânglios corados de azul, após prévia injeção peri-lesional de uma substância com esta cor (figura 3) - azul de

isossulfano ou azul patente. Um gânglio sentinela é identificado como um dos seguintes: gânglio aumentado suspeito, gânglio contendo corante azul ou gânglio cuja medição da radioatividade seja igual ou superior a 10% da radioatividade do gânglio mais “quente” removido. A excisão dos GS (figura 4) continua até a medição da radioatividade ser inferior a 10% da do gânglio mais “quente”removido.⁹



Figura 3 – Marcação cutânea dos gânglios sentinela

Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra



Figura 4 – Excisão do gânglio sentinela

Fonte: Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Esta técnica é considerada o teste mais sensível e específico de estadiamento para detecção de melanoma micrometastático em gânglios linfáticos regionais. A BGS é recomendada na abordagem ao melanoma cutâneo primário com uma força de recomendação B, nível de evidência I-III pelas *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma*.²

IV – Indicações actuais da biopsia do gânglio sentinela

As recomendações das *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma (2011)* são as seguintes:

1. A BGS não está recomendada para doentes com melanoma *in situ* ou melanomas T1a (com <1 mm de espessura, sem ulceração e < 1 mitose/ mm²);
2. Doentes com melanoma de espessura >1 mm;
3. Em doentes com melanomas T1b (com <1 mm de espessura, mas com ulceração ou ≥1 mitose/ mm²), se a espessura estiver compreendida entre os 0,76 e 1 mm, a BGS deve ser considerada; Em doentes com melanoma T1b mas de espessura ≤0,75 mm, a BGS não deve ser considerada geralmente, a menos que haja outros parâmetros adversos além da ulceração e do índice mitótico aumentado, tais como invasão angiolinfática, margem profunda positiva e idade jovem.

Em doentes com melanoma T1a com ≤ 0,5 mm de espessura têm um risco muito baixo de desenvolver metástases ganglionares e têm uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos de aproximadamente 97%. O grupo de doentes com melanomas T1b de espessura ≥ 0,76 mm, o risco de doença metastática oculta aumenta para aproximadamente 10%. Melanomas com espessura entre 0,5 e 0,75 mm com 2 ou mais mitoses/mm², particularmente na presença de parâmetros adversos adicionais, têm um risco de metástases ganglionares que pode justificar a realização de BGS. Porém, um melanoma de espessura entre 0.76 e 1 mm com um índice mitótico de 1 mitose/ mm² ainda tem um risco relativamente baixo de doença metastática. ²

Outros autores tais como *Keidon R.*, recomendam que a BGS seja oferecida a todos os doentes com melanoma sem gânglios clinicamente positivos e com tumor primário de profundidade superior a 1 mm. ⁹

V – Contra-Indicações da biopsia do gânglio sentinela

Não tem interesse realizar BGS no caso de disseminação linfática ou sistémica demonstradas. Assim, quando o doente apresenta gânglios clinicamente detectáveis, o primeiro passo deve ser a avaliação do gânglio através da aspiração com uma agulha fina.⁹

Lloyd MS et al. (2004) descrevem uma série de situações nas quais a BGS poderá não ser efectuada, tendo em conta os possíveis riscos que ela representa, de acordo com a sua experiência numa série de 800 doentes com melanoma. Assim, os autores consideram que esta técnica poderá não ser realizada em doentes com contra-indicação de natureza médica, em grávidas, em doentes com antecedentes de reacções de hipersensibilidade ao radiofármaco e em doentes que não queiram ser submetidos a um EGC. Acrescentam ainda os doentes com alterações da anatomia da drenagem linfática por prévia intervenção, trauma ou cirurgia, o que inclui doentes nos quais foi realizada uma excisão alargada com reconstrução usando um retalho de pele. Os doentes que tenham tido fractura dos ossos longos também podem desenvolver alterações na drenagem linfática.¹¹

É de ter em atenção que, como já referido, as *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma* de Novembro de 2011 vêm reforçar que a BGS permanece um factor preditivo de prognóstico independente em relação aos doentes com melanomas de espessura superior a 4 mm, não estando, por isso, contra-indicadas nestes casos.²

VI – Valor prognóstico da biopsia do gânglio sentinela

biopsia do gânglio sentinela vs vigilância clínica

No âmbito de estabelecer o valor da BGS, o estudo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial – 1 (MSLT-1)* é o maior estudo até agora publicado. Dentro dos 1269 participantes (doentes com Melanoma de espessura entre os 1,2 mm e os 3,5 mm), 500 foram submetidos a excisão alargada apenas, ao que se seguiu a observação pós-operatória simples (com EGC se recorrência ganglionar). Os restantes 769 doentes realizaram excisão alargada com BGS, ao que se seguiu uma linfadenectomia imediata no caso de haver detecção de micrometástases ganglionares nesta última. O objectivo principal deste estudo consistiu em determinar se haveria vantagem em termos de sobrevivência de um grupo relativamente ao outro. No geral, os resultados foram (tabela 4):¹⁷

	Grupo BGS	Grupo Observação	p
SLD (5 anos)	78,3%	73,1%	0,009
SG	72,3%	52,4%	0,004
SG (5 anos)	90,2%	72,3%	<0,001
SEM (5 anos)	87,1%	86,6%	0,58

Tabela 4 - Resultados de sobrevivência no grupo que realizou BGS e no grupo de observação no estudo

MSLT-I

SLD (5 anos) – taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos; *SG* – taxa de sobrevivência global; *SG (5 anos)* – taxa de sobrevivência global aos 5 anos; *SEM (5 anos)* – taxa de sobrevivência específica do melanoma aos 5 anos

Pode-se notar um pequeno benefício de SLD do grupo BGS relativamente ao grupo de observação (78,3% vs 73,1%). Porém, não se verificou nenhum benefício em termos de taxa de SEM aos 5 anos, sendo de 87,1% no grupo BGS e de 86,6% no grupo de Observação (p=0,58). Os doentes que realizaram BGS tiveram uma taxa de SG significativamente melhor

(72,3%) do que a dos doentes do grupo de observação (52,4%) ($p=0,004$). A taxa de SG aos 5 anos também foi significativamente maior no grupo BGS (90,2%) do que no grupo de observação (72,3%), revelando-se a BGS como o maior factor preditivo de sobrevivência.¹⁷

Alguns autores sugerem o fenómeno da “falsa positividade prognóstica”, afirmando que lesões descobertas na BGS poderiam nunca ter tido potencial para se tornarem clinicamente relevantes, permanecendo em estado latente. Para tal afirmação baseiam-se na discrepância que existe entre a percentagem de doentes do grupo BGS que tinham doença microscópica (19,4%) e a percentagem de doentes do grupo da observação que desenvolveram nódulos palpáveis (15,6%), havendo 3,8% dos doentes com doença ganglionar microscópica que não desenvolveriam gânglios palpáveis. *D. L. Morton et al.* argumenta contra, afirmando que não se pode comparar a incidência de metástases precoces (subclínicas) com metástases tardias (cl clinicamente palpáveis), afirmando que após 10 anos, a incidência de 20% de metástases ganglionares no grupo de observação iguala a total incidência de metástases ganglionares detectadas na BGS juntamente com BGS-FN. Esta informação sugere que doença micrometastática não removida pode eventualmente tornar-se clinicamente detectável.¹⁶

Outros autores apoiam a ideia de que o grupo de doentes referido poderia ter tumores de muito lento crescimento, que poderiam ter progredido mais tarde e acrescentam que alguns doentes poderiam ter sido curados ao serem submetidos a BGS seguida de EGC.²⁵

De qualquer modo, persiste o facto de doentes com BGS positiva terem uma taxa de SG menor do que os que têm BGS negativa, confirmando assim o valor prognóstico desta técnica.

Alguns autores desaconselham a sua realização, baseando-se no carácter imprevisível das metástases por Melanoma. A BGS permite uma detecção precoce das metástases linfáticas, mas não influi sobre o comportamento das células metastáticas disseminadas por via hemática.²⁰

Num estudo com 238 doentes, *Avilés-Izquierdo JÁ (2009) et al* concluem que a taxa de mortalidade foi significativamente maior no grupo com BGS positiva do que no grupo com BGS negativa, mas os estudos de sobrevivência a longo prazo não permitiram demonstrar diferenças em ambos os grupos. Os autores avançam como explicação o facto do seguimento no grupo com BGS negativa ter sido menor ou ainda a possibilidade de ter havido uma disseminação por via hemática, dado que as metástases ocorreram de forma tardia neste grupo. O tempo livre de doença foi significativamente menor nos doentes com BGS positiva do que nos doentes com BGS negativa (58 +/- 10 meses vs 92 +/- 2 meses, respectivamente; $p < 0,001$). Desta forma, apesar de não se ter demonstrado uma diferença significativa na SG, o resultado da BGS foi um factor prognóstico importante. ¹

Panasiti V et al. (2010), num estudo em que 316 doentes com melanoma no estadio IB e II foram submetidos a BGS entre 1994 e 2008 estabeleceram 4 grupos de doentes consoante o prognóstico a eles associado. Assim, um primeiro grupo com BGS negativa (n=281, 88,93%) foi associado o melhor prognóstico, com uma SG após 50 meses de 93,3%. O segundo grupo, com BGS positiva e EGC negativo (n=23, 7,28%), apresentou uma SG após 50 meses de 75,5%. O terceiro grupo, com BGS positiva e EGC positivo (n=12, 3,8%), foi o grupo no qual se verificou a pior SG após 50 meses (33%), sendo, por isso, o grupo de pior prognóstico. Um quarto grupo, composto pelos FN (BGS negativa, mas que desenvolveram metástases no local), teve um prognóstico entre os grupos 2 e 3, apresentando uma SG após 50 meses de 52,2%. Assim, este estudo suporta a realização de BGS em vez de esvaziamento ganglionar electivo. ¹⁹

Wiener M et al. (2010) analisaram um grupo de 323 doentes com melanoma e desenvolveram um modelo de sobrevivência em árvore para a população com BGS positiva. A conclusão a

que chegaram é que o grupo com BGS positiva era verdadeiramente heterogéneo em termos de sobrevivência, desde um nível muito semelhante ao da BGS negativa até a um prognóstico apenas um pouco melhor que o dos doentes com metástases à distância. Assim, estabeleceram 4 grupos de prognóstico: o primeiro grupo com uma SG aos 5 anos de 92% (semelhante à do grupo com BGS negativa), que incluía os doentes sem gânglios secundários invadidos, com <4 gânglios linfáticos positivos e com espessura tumoral menor ou igual a 2 mm; o segundo grupo com SG aos 5 anos de 70%, que englobava doentes sem gânglios secundários envolvidos, com 3 ou menos gânglios linfáticos invadidos, com espessura tumoral superior a 2 mm, com menos de 65 anos e com índice mitótico inferior ou igual a 10; o terceiro grupo com SG aos 5 anos de 39%, que inclui doentes com espessura tumoral menor ou igual a 2 mm, 3 ou menos gânglios linfáticos envolvidos e com gânglios secundários positivos ou doentes com 3 ou menos gânglios linfáticos positivos, espessura tumoral >2 mm, idade inferior ou igual a 65 anos, índice mitótico inferior ou igual a 10 e com gânglios secundários positivos ou doentes com 3 ou menos gânglios linfáticos envolvidos, espessura tumoral >2 mm, idade inferior ou igual a 65 anos e índice mitótico superior a 10 ou ainda doentes com 3 ou menos gânglios linfáticos envolvidos, espessura tumoral >2 mm e idade >65 anos; o quarto grupo apresenta uma SG aos 5 anos de 21% e inclui doentes com mais de 3 gânglios linfáticos invadidos. Os factores associados com uma diminuição da sobrevivência foram: a idade avançada, o sexo masculino, espessura >4mm, taxa mitótica >10 mitoses/ mm², um elevado número de gânglios secundários positivos e um elevado número total de gânglios positivos. O número de gânglios sentinela não influenciou significativamente a sobrevivência. O facto deste estudo sugerir uma diferença de sobrevivência entre doentes com gânglios secundários positivos e doentes com gânglios secundários negativos, independentemente do número total de gânglios envolvidos, tende a corroborar a técnica da BGS. ³⁴

VII - Factores associados a biopsia do gânglio sentinela positiva e a falsos negativos

Alguns estudos debruçaram-se sobre a análise de algumas propriedades do tumor que podem potencialmente apontar para um determinado resultado na BGS. Assim, certas características tumorais podem associar-se mais frequentemente a um resultado positivo na BGS e outras podem ser preditivas de FN no estudo da biopsia, devendo o médico ser mais crítico perante um resultado negativo, optando por uma vigilância mais apertada.

Factores preditivos de BGS positiva

Tomás-Mallebrera L et al. (2010) encontrou uma associação positiva entre um índice de Breslow elevado e uma BGS positiva. Também detectou que a proporção de melanomas com BGS positiva aumenta em função do nível histológico de Clark para II, III e IV. A presença de ulceração em doentes com BGS positiva foi significativamente superior do que nos doentes com BGS negativa, de tal modo que um melanoma ulcerado apresentou um risco 4,86 vezes superior de ter uma BGS positiva do que um não ulcerado. Além disso, os estádios T3 e T4 da classificação TNM (que engloba a espessura tumoral de Breslow e a ulceração) associaram-se também com a positividade da BGS.²⁸

Panasiti V et al. (2010) associa um elevado índice de Breslow ($p < 0,0001$), um elevado grau de Clark ($p < 0,0001$) e determinados subtipos histológicos (maior probabilidade no melanoma nodular, seguido do melanoma de disseminação superficial e depois do melanoma lentiginoso acral) ($p = 0,0036$) com uma maior probabilidade de ter uma BGS positiva. Não demonstraram associação estatisticamente significativa o sexo, a idade, o local primário do melanoma e, contrariamente a muitos outros estudos, a ulceração.¹⁹

Mitra A et al. (2010) analisou um grupo de 561 doentes com melanoma e identificou a contagem mitótica, o local do tumor primário e a espessura tumoral como os únicos factores clinico-patológicos independentes preditivos de uma BGS positiva.¹⁴

Mays MP et al. (2010), num estudo com 1110 doentes com melanomas de espessura entre 1-2 mm, observaram que os factores preditivos na análise univariável foram: espessura Breslow ($p < 0,0001$), idade ($p = 0,0002$) e a invasão linfovascular ($p = 0,006$). Todos estes factores permaneceram significativos na análise multivariável. O sexo, a ulceração, o local do tumor primário e o subtipo histológico não foram factores preditivos da positividade do GS.¹²

Factores preditivos de resultados falsos negativos

Num estudo com 316 doentes com melanoma no estadio IB e II, *Panasiti V et al. (2010)* encontram uma taxa de BGS positivas de 11,7% ($n = 35$) e de BGS negativas de 88,93% ($n = 281$). Dentro do grupo dos 35 doentes com BGS positivas, 12 tiveram EGC positivo e 23 tiveram EGC negativo. Dos 281 doentes com BGS negativa, 266 não revelaram metástases no local do gânglio sentinela, porém, 15 destes doentes revelaram metástases neste local (FN), correspondendo a uma taxa de FN de 4,74% ($15/316$).

Os factores associados a uma elevada taxa de FN foram: um elevado índice de Breslow ($p < 0,0001$), um elevado grau de Clark ($p < 0,0001$), a presença de ulceração ($p = 0,0005$) e determinados subtipos histológicos (maior percentagem de FN no melanoma nodular, seguido do melanoma de disseminação superficial e depois do melanoma lentiginoso acral) ($p = 0,003$). De notar que o valor preditivo da ulceração foi particularmente forte, especulando-se que a ulceração possa reflectir isquémia tumoral como consequência de um crescimento tumoral rápido. Assim, os autores propõem que os doentes com os factores acima citados devam ser alvo de um seguimento mais apertado, com uma abordagem instrumental e clínica.¹⁹

VIII – Previsão de invasão de gânglios secundários e estratificação prognóstica e terapêutica – o papel da biopsia do gânglio sentinela

Como já referido, alguns estudos demonstram que o grupo de doentes com BGS positiva, além de estar associado a uma mortalidade maior do que a dos doentes com BGS negativa, é um grupo bastante heterogéneo em termos de prognóstico, pelo que estratégias terapêuticas igualmente diversas podem ser necessárias para providenciar o mais eficaz tratamento a este grupo de doentes.

A BGS permite seleccionar os doentes com risco de ter doença metastática em gânglios não sentinela da mesma cadeia ganglionar, sendo o EGC oferecido a todos os doentes com BGS positiva. Contudo, não há doença metastática em cerca de 80% destas peças de EGC, restringindo-se a metastização apenas ao GS. Deste modo, alguns autores sugerem uma abordagem selectiva ao esvaziamento ganglionar, debruçando-se sobre propriedades do tumor primário e dos GS envolvidos que poderiam potencialmente predizer o estado dos outros gânglios da cadeia linfática. Uma previsão adequada da probabilidade da invasão de gânglios secundários poderia ser muito útil para determinar o prognóstico, para planear a abordagem e para possivelmente evitar o EGC em doentes nos quais o risco de ter gânglios secundários positivos é muito baixo.¹⁸ A BGS poderá então ter um papel importante neste processo de estratificação prognóstica, fornecendo elementos que permitam identificar uma população de doentes que, apesar de ter BGS positiva, poderá potencialmente ser poupada de EGC.

Neste sentido, revelou-se particularmente importante o estudo da “carga tumoral” na BGS, para o qual foram propostas diferentes classificações micromorfométricas. São elas: classificação de Starz, baseando-se na profundidade de invasão a partir da cápsula, critérios de

Roterdão, que se baseiam no diâmetro máximo do depósito metastático e a classificação de Dewar, baseada na localização microanatômica.

Prieto VG (2010) estratifica 237 doentes com BGS positiva em 3 grupos com prognóstico progressivamente pior: o primeiro grupo com envolvimento de 1 ou 2 GS ou com tamanho das metástases menor ou igual a 2 mm e sem ulceração do tumor primário; o segundo grupo com ulceração da lesão primária ou qualquer depósito metastático de diâmetro >2 mm; o terceiro grupo com envolvimento de 3 ou mais GS ou com ulceração da lesão primária e qualquer depósito metastático de diâmetro >2 mm.²¹

Van Akkooi ACJ et al. (2008), num estudo em que foram avaliados 388 doentes com melanoma com BGS positiva, analisaram as BGS de acordo com o diâmetro máximo das metástases (critérios de Roterdão) e da localização microanatômica (classificação de Dewar). Assim, doentes com metástases de diâmetro $<0,1$ mm tiveram uma SG aos 5 anos de 91%, tendo o EGC sido positivo em 3% dos casos; doentes com metástases de diâmetro compreendido entre 0,1 e 1,0 mm tiveram uma SG aos 5 anos de 61%, com positividade para o EGC em 21% dos casos; e os doentes com metástases de diâmetro $> 1,0$ mm tiveram uma SG aos 5 anos de 51%, com EGC positivo em 32% dos casos ($P<0,001$). Além disso, nos que tinham metástases $<0,2$ mm, a SG foi de 89%. Relativamente à localização microanatômica, as metástases de localização subcapsular tiveram EGC positivo em 8% dos casos, as de localização combinada em 32% dos casos, as de localização parenquimatosa 19%, as de localização multifocal 15% e as de localização extensiva tiveram uma positividade de 40% no estudo da peça de EGC. Os autores sugerem assim que doentes com *submicrometastases* $<0,1$ mm poderiam evitar EGC.³⁰

Outros autores sugerem que doentes com *submicrometástases*, definidas por alguns autores como lesões com menos de 0,2 mm de diâmetro e por outros como lesões com menos de 0,1 mm de diâmetro, apresentam melhor prognóstico, semelhante ou mesmo sobreponível ao dos doentes sem metástases do GS

Van der Ploeg IMC et al. (2009), analisaram um grupo de 116 doentes com melanoma com BGS positiva, avaliando as peças de BGS de acordo com os três parâmetros micromorfométricos acima referidos. As conclusões a que chegaram foram as seguintes (tabela 5):³¹

Classificação	Características GS	Invasão ganglionar Adicional	Sobrevivência Global
Starz	Profundidade de Invasão		
I	≤0,3 mm	0%	92%
II	>0,3 mm e ≤1,0 mm	4%	83%
III	>1,0 mm	18%	68%
Roterdão	Diâmetro		
I	<0,1 mm	0%	100%
II	≥0,1 e ≤1,0 mm	3%	84%
III	>1,0 mm	18%	68%
Dewar	Localização		
A	Subcapsular	3%	83%
B	Subcapsular-parenquimatosa	9%	71%
C	Multifocal	33%	67%
D	Extensiva	33%	69%

Tabela 5 - Percentagens de invasão ganglionar adicional e taxas de sobrevivência global de acordo com as características do GS segundo as classificações de Starz, Roterdão e de Dewar.

GS – gânglio sentinela.

Foi demonstrado que a invasão em profundidade e o diâmetro da metástase se correlacionam melhor com a presença de doença ganglionar adicional. Concluiu-se ainda que a invasão em profundidade foi o melhor factor preditivo da SG. A classificação de Dewar foi a menos

preditiva de doença ganglionar adicional e da SG, além de que localizar os depósitos tumorais tem sido associado, segundo os autores, a elevadas diferenças inter-observador, comparativamente à medição do tamanho tumoral. Os autores referem ser bastante difícil escolher qual das outras duas classificações referidas é a melhor. O estudo demonstrou ainda que nenhum gânglio adicional foi envolvido em doentes com profundidade de invasão ou diâmetro até 0,4 mm, o que poderia sugerir, segundo os autores que se poderia justificar evitar o EGC em doentes com profundidade de invasão tumoral até 0,4 mm.³¹

Também *Van Akkooi ACJ, et al. (2006)* utilizou as três classificações acima mencionadas para estudar um grupo de 262 doentes com melanoma em estadio I/II. Destes doentes, 77 tiveram BGS positiva. A SG aos 5 anos no grupo com diâmetro máximo dos depósitos metastáticos <0,1 mm foi de 100%, semelhante à SG no grupo de doentes com BGS negativa. A SG aos 5 anos foi de 63% no grupo cujo diâmetro máximo dos depósitos metastáticos se situava entre 0,1 e 1,0 mm e de 35% no grupo com diâmetro máximo >1,0 mm. Não foram detectados gânglios secundários positivos, tanto no grupo com BGS negativa, como no grupo com depósitos metastáticos <0,1 mm. Assim, os dados sugerem que doentes com metástases de diâmetro inferior a 0,1 mm podem ser poupados de um EGC, podendo ser avaliados como se de uma BGS negativa se tratassem. Neste estudo, o tamanho das metástases do GS foi o factor prognóstico mais significativo das taxas de sobrevivência ($p=0,03$) e não a localização dos depósitos metastáticos, pelo que a classificação de Dewar não foi um factor prognóstico significativo da SG e SLD.²⁹

Um estudo retrospectivo com 381 doentes revelou que dentro dos 103 doentes com BGS positiva, 48 (47%) tinham depósitos metastáticos com diâmetro superior a 2 mm, sendo definidos como *macrometástases*, 49 (47%) tinham depósitos metastáticos com diâmetro

compreendido entre 0,2 e 2 mm, sendo designados de *micrometástases*, e 6 (6%) tinham depósitos metastáticos com diâmetro igual ou inferior a 0,2 mm, aos que se chamou *submicrometástases*. Pode-se observar que a SG no grupo com BGS negativa foi de 92%, no grupo das *macrometástases* foi de 53%, no das *micrometástases* foi de 64% e no das *submicrometástases* foi de 100%. Conclui-se que não havia diferenças significativas entre a SG do grupo das *submicrometástases* e do grupo da BGS negativa ($p=0,44$) e ainda entre as *micrometástases* e as *macrometástases* ($p=0,25$), avançando a hipótese de que o grupo das *submicrometástases* poderia ter sido poupado do esvaziamento ganglionar, dado o seu excelente *outcome*.⁶

Também outros autores não observaram recidivas em doentes do grupo submicroscópico, apoiando a ideia de que estes doentes não deveriam ser submetidos a esvaziamento ganglionar.³¹

No entanto, outros estudos detectaram gânglios linfáticos secundários com invasão tumoral em 10-12% dos doentes com depósitos metastáticos inferiores a 0,2 mm.³⁰

Starz H et al. (2004), num estudo com 324 doentes submetidos a BGS, utiliza a infiltração a partir da cápsula como método para avaliar a carga tumoral. A BGS foi positiva em 64 doentes e negativa nos restantes 259 doentes. A SG aos 5 anos foi de 90% no grupo com infiltração $\leq 0,3$ mm, 80% no grupo com infiltração $> 0,3$ mm mas ≤ 1 mm e de 60% quando a infiltração a partir da cápsula foi > 1 mm, sendo a sobrevivência em doentes com depósitos subcapsulares < 1 mm de diâmetro idêntica aos doentes com BGS negativa ($p < 0,0001$). Mais de 50% dos doentes com infiltração a partir da cápsula > 1 mm tiveram metástases adicionais em gânglios secundários e mais de 50% desenvolveram doença metastática à distância dentro

de 5 anos. Ao contrário, se o GS com microenvolvimento ($\leq 1\text{mm}$) tiver sido removido, o risco de disseminação à distância ou morte por melanoma não é significativamente superior ao dos doentes com BGS negativa. Porém, apesar da BGS negativa, 5 dos 259 doentes apresentaram doença metastática regional posteriormente. Os autores afirmam ainda que, apesar desta forte relação entre as metástases ganglionares e a disseminação à distância subsequente, não se deve negligenciar as características do tumor primário como um potencial meio para metástases hematogéneas: a SLD e a SG aos 5 anos de doentes com melanomas T4 com BGS negativa foram ambas $<60\%$, não sendo muito diferentes das taxas de sobrevivência para doentes T4 com BGS com infiltração $> 1\text{ mm}$.¹⁷

Outros estudos apontam para a importância de avaliar outras características do tumor que se possam associar à existência de invasão de gânglios secundários. *Wiener M et al. (2010)* analisaram um grupo de doentes com 323 doentes, submetidos a BGS entre 1992 e 2005 com o objectivo de estabelecer se o estado dos gânglios secundários da cadeia ganglionar poderia ser previsto com base no resultado da BGS e determinar o seu efeito na sobrevivência para a população submetida a BGS. A ulceração foi o único factor preditivo estatisticamente significativo do estado dos gânglios secundários ($p=0,042$). A grande maioria (96,6%) dos doentes com BGS positiva tem metástases em <4 gânglios (incluindo gânglios sentinela e secundários) e o prognóstico piora quando o número de gânglios secundários envolvidos aumenta.³⁴ Desta forma, não só se pode associar a ulceração do tumor primário a uma maior probabilidade de invasão adicional, como também se pode relacionar o número de gânglios sentinela envolvidos com um pior prognóstico.

Murali R et al. (2010) analisaram um grupo de 409 doentes com BGS positiva com o objectivo de identificar factores clínico-patológicos que pudessem prever a positividade dos

gânglios secundários, numa tentativa de identificar doentes que pudessem ser poupados de um EGC de forma segura. Os factores preditivos estatisticamente significativos foram: espessura do tumor primário, o número de gânglios sentinela, o diâmetro dos depósitos metastáticos no GS, profundidade de penetração tumoral, área ocupada pela metástase no GS, localização intranodal do tumor no gânglio sentinela e invasão linfática perinodal.¹⁸

Também *Prieto VG (2010)* estratifica 237 doentes com BGS positiva em 3 grupos com prognóstico progressivamente pior: o primeiro grupo com envolvimento de 1 ou 2 GS ou com tamanho das metástases menor ou igual a 2 mm e sem ulceração do tumor primário; o segundo grupo com ulceração da lesão primária ou qualquer depósito metastático de diâmetro >2 mm; o terceiro grupo com envolvimento de 3 ou mais GS ou com ulceração da lesão primária e qualquer depósito metastático de diâmetro >2 mm, como já referido.²¹ Assim, não só um maior tamanho metastático se associa a um pior prognóstico, como também a ulceração e um maior número de gânglios sentinela envolvidos.

Tudo isto suporta a utilidade da BGS como um factor prognóstico importante, que poderá servir para uma melhor adequação terapêutica se integrada num contexto clínico mais abrangente, sendo um dos factores prognósticos mais significativos. Constata-se que podem existir casos com BGS negativa com posteriores manifestações de doença metastática. Tal facto pode estar associado à metastização por via hemática, pelo que o estudo das características tumorais mencionadas acima pode contribuir para a prévia identificação de potenciais casos deste tipo.²⁶ Assim, a associação dos parâmetros obtidos pela BGS com as características do tumor pode revelar-se muito útil, permitindo uma maior exactidão na determinação da probabilidade de invasão de gânglios secundários e evitando a sobrevalorização do resultado de uma BGS negativa.

IX – Morbilidade associada à Biopsia do Gânglio Sentinela

As complicações mais usuais são: a hemorragia e a infecção. A complicação mais preocupante na cirurgia da região da cabeça e do pescoço é a lesão do nervo facial.⁹

O estudo *Sunbelt Melanoma Trial (2003)* descreve as complicações associadas com a BGS no melanoma. Este estudo com 2120 doentes compara a BGS com a BGS seguida de esvaziamento ganglionar completo. Encontrou que 4,6% dos doentes desenvolveram uma complicação associada com a BGS. As complicações mais frequentes foram o hematoma e a formação de seroma. Foi encontrado um risco de 0,7% de linfedema entre os doentes submetidos a BGS axilar ou inguinal. Ocorreram reacções alérgicas ao azul patente em 1,5% dos casos, apesar de muitas delas terem sido reacções ligeiras. Este estudo também incluía doentes com melanomas na região da cabeça e do pescoço, que foram submetidos a BGS envolvendo a cadeia parotídea. Neste estudo, não se verificaram casos de lesão do nervo facial. O estudo conclui que a taxa de complicações associadas à BGS é significativamente menor do que a taxa associada à BGS seguida de EGC.³⁵

O estudo *MSLT-1 (2005)* indica que este procedimento não aumenta a morbilidade cirúrgica, com uma taxa de complicações após linfocintigrafia e BGS de 10,1%. As complicações precoces mais comuns foram a formação de hematoma ou seroma¹⁵

Estudos demonstram que um Índice de Massa Corporal (IMC) aumentado e a localização inguinal da BGS estão associados com um risco aumentado de desenvolver uma complicação.¹⁰

X – Conclusões

Vários estudos demonstraram haver uma relação forte entre a positividade da BGS e um mau prognóstico.^{1, 19, 34} A BGS assume assim um papel diferente consoante a espessura do tumor primário, dado que a probabilidade de metastização aumenta em função do aumento da espessura do tumor primário. Relativamente a melanomas de espessura muito pequena, como o caso dos melanomas T1 (<1 mm), a BGS não tem indicação segundo as *Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma* a menos que a espessura se encontre entre os 0,76-1 mm e haja características de agressividade como um elevado índice mitótico e a presença de ulceração. Também outros estudos apontam para algumas características dos melanomas T1 que se podem associar a um pior prognóstico, sendo a espessura superior a 0,76 mm a característica que mais se relaciona com uma maior taxa de metastização.^{8, 22, 33, 23} Relativamente aos melanomas de espessura inferior a 0,75 mm a baixíssima probabilidade de existência de metástases não justifica a realização desta técnica.^{8, 22, 33, 23, 2} Nos melanomas de espessura intermédia, a BGS correlaciona-se melhor com as taxas de sobrevivência global e sobrevivência livre de doença e o valor desta técnica encontra-se melhor estabelecido neste grupo de melanomas. Vários estudos indicam que os doentes com BGS positiva apresentam piores taxas de sobrevivência do que os doentes com BGS negativa, o que justifica a realização desta técnica e a alteração da conduta terapêutica, procedendo ao esvaziamento ganglionar. Relativamente aos melanomas T4, apesar de alguns autores considerarem que não se justifica a realização desta técnica pela elevada probabilidade de existência de metástases, provavelmente disseminadas também por via hematogénea, outros apontam para uma diferença significativa em termos de prognóstico, entre os doentes com BGS positiva e os doentes com BGS negativa.^{24, 7, 32, 30, 5, 2}

Alguns autores apresentam uma série de factores que podem estar relacionados com uma taxa mais elevada de resultados positivos, como por exemplo uma elevada espessura (índice Breslow) do tumor primário^{28, 19, 14, 12} e um elevado grau de Clark^{19, 28}. Também a existência de ulceração²⁸, determinados subtipos histológicos¹⁹, a existência de um elevado índice mitótico¹⁴ e determinados locais do tumor primário¹⁴ foram associados a uma maior positividade da BGS.

Existem, porém, resultados falsamente negativos na BGS, e alguns autores apontam este facto como um argumento contra a realização desta técnica. Alguns estudos debruçam-se sobre quais os factores que podem estar associados a um risco maior de vir a ter um resultado FN na BGS. Características como um elevado índice Breslow, um elevado nível de Clark, certos subtipos histológicos de melanoma ou a presença de ulceração foram associados com um maior risco de ter uma BGS falsamente negativa¹⁹, devendo o médico ser mais crítico perante um resultado negativo nestes grupos de risco, optando por uma vigilância mais apertada.

Apesar da BGS permitir evitar o EGC no caso desta ser negativa, a maior parte de BGS positivas (80%) constituem a única manifestação metastática da doença. Porém, é impossível saber de antemão quais os doentes com BGS positiva que não têm qualquer outra metástase ganglionar. Alguns autores debruçaram-se sobre o estudo do GS no sentido de seleccionar quais os parâmetros que podem ser fornecidos por esta técnica que possam permitir evitar o esvaziamento ganglionar quando o risco de haver doença metastática para além do GS é muito pequeno, tendo-se revelado particularmente importante o estudo da “carga” tumoral do GS. Esta pode ser avaliada pela classificação de Roterdão, associando-se um maior diâmetro metastático a uma maior positividade de gânglios secundários e a um pior prognóstico^{21, 30, 31, 29, 18}, pela classificação de Dewar, sendo a localização subcapsular a que está associada a uma

menor positividade ganglionar adicional e a um melhor prognóstico^{30, 31, 29, 18}, e pela classificação de Starz, sendo uma maior invasão a partir da cápsula associada a um maior número de gânglios secundários invadidos^{17, 31, 29}. As classificações de Roterdão e de Starz foram as que melhor se correlacionaram com a existência de doença ganglionar adicional e a de Dewar a que teve uma pior correlação.^{31, 29, 18} Apesar de, até ao momento, nenhum protocolo internacional de tratamento considerar a hipótese de evitar o EGC em doentes com BGS com *submicrometástases*, alguns autores propõem que BGS com estas pequenas cargas tumorais possam ser indicativas de que não haverá positividade ganglionar adicional, sendo a SG semelhante à dos doentes com BGS negativa, podendo desta forma ser evitado o EGC.^{30, 31, 29, 6} Foram, no entanto, detectados gânglios secundários invadidos em doentes com *submicrometástases* noutros estudos.³⁰ Alguns autores afirmam ainda que, apesar desta forte relação entre as metástases ganglionares e a disseminação à distância subsequente, não se deve negligenciar as características do tumor primário como um potencial meio para metástases hematogéneas.¹⁷ Tais características podem ser: elevada espessura do tumor primário^{17, 18}, ulceração do tumor primário^{21, 34}, número de gânglios sentinela envolvidos.^{21, 34, 18}

Tudo isto suporta a utilidade da BGS como um factor prognóstico importante, que poderá servir para uma melhor adequação terapêutica se integrada num contexto clínico mais abrangente, sendo um dos factores prognósticos mais significativos. Assim, a associação dos parâmetros obtidos pela BGS com as características do tumor pode revelar-se muito útil, permitindo uma maior exactidão na determinação da probabilidade de invasão de gânglios secundários e evitando a sobre-valorização do resultado de uma BGS negativa.

É necessária a realização de mais estudos nesta área, aguardando-se particularmente os resultados do estudo *MSLT-II*.

XI – Bibliografía

- 1 Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. (2009) Biopsia del ganglio centinela como factor pronóstico en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 100: 486-92
- 2 Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM *et al.* (2011) Guidelines of Care for The Management of Primary Cutaneous Melanoma. *J Am Acad Dermatol* 65: 1032-47.
- 3 Byron EW, Randall PS, Xing Ye *et al.* (2008) Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Thin Melanoma. *Arch Surg* 143(9):892-900.
- 4 Carlson GW, Murray DR, Hestley A, *et al.* (2003) Sentinel lymph node mapping for thick (≥ 4 -mm) melanoma: should we be doing it? *Ann Surg Oncol* 10(4):408-15.
- 5 Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, *et al.* (2002) Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status. *Ann Surg Oncol* 9(7):637-45.
- 6 Francischetto T, Spector N, Rezende JFN, *et al.* (2010) Influence of Sentinel Lymph Node Tumor Burden on Survival in Melanoma. *Ann Surg Oncol* 17(4):1152-8
- 7 Gajdos C; Griffith KA; Wong SL, *et al.* (2009) Is there a benefit to sentinel lymph biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 115(24):5752-60
- 8 Kalady MF, White RR, Johnson JL *et al.* (2003) Thin Melanomas. *Annals of Surgery* 238(4).
- 9 Keidon R, Fong P, Kestenber W, *et al.* Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Melanoma. *Medscape Reference*
- 10 Ling A, Dawkins R, Bailey M *et al.* (2010) Short-term morbidity associated with Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Malignant Melanoma. *Australasian Journal of Dermatology* 51, 13-17.

- 11 Lloyd MS, Topping A, Allan R *et al.* (2004) Contraindications to Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Malignant Melanoma. *The British Association of Plastic Surgeons* 57: 725-727
- 12 Mays MP; Martin RC; Burton A; *et al.* (2010) Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 116(6):1535-44
- 13 Medalie N, Ackerman AB (2004); Sentinel Node Biopsy Has no Benefit for Patients Whose Primary Cutaneous Melanoma Has Metastasized to a Lymph Node and Therefore Should be Abandoned Now. *The British Journal of Dermatology* 151(2).
- 14 Mitra A, Conway C, Walker C, *et al.* (2010) Melanoma sentinel node biopsy and prediction models for relapse and overall survival. *Br J Cancer* 103(8):1229-36.
- 15 Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF *et al.* (2005) Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma. *Annals of Surgery* 242: 302-313.
- 16 Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, *et al.* (2007) Author's response to a letter to the editor re: Sentinel node biopsy for early-stage melanoma. *Ann Surg* 245(5):828-9
- 17 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al.* (2006) Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Eng J Med* 355: 1307-1317.
- 18 Murali R, Desilva C, Thompson JF, *et al.* (2010) Non-Sentinel Node Risk Score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 10;28(29):4441-9
- 19 Panasiti V, Devirgillis V, Curzio M, *et al.* (2010) Predictive Factors for False Negative Sentinel Lymph Node in Melanoma Patients. *Dermatolog Surg* 36: 1521-1528

- 20 Perrott RE, Glass LF, Reintgen DS, *et al.* (2003) Reassessing the role of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of cutaneous malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 49(4):567-88; quiz 589-92.
- 21 Prieto VG. (2010) Sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: handling, examination, and clinical repercussion. *Arch Pathol Lab Med* 134(12): 1764-9
- 22 Puleo CA, Messina JL, Riker AI *et al.* (2005) Sentinel Node Biopsy for Thin Melanomas: Which Patients Should be considered. *Cancer Control* vol.12, No.4.
- 23 Ranieri JM, Jeffrey DW, *et al.* (2006); The Prognostic Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 13(7): 927-932.
- 24 Scoggins CR; Bowen AL; Martin RC, *et al.* (2010) Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg* 145(7):622-7
- 25 Scolyer RA, Murali R, Gershenwald JE, *et al.* 4. (2007) Clinical relevance of melanoma micrometastases in sentinel nodes: too early to tell. *Ann Oncol* 18(4):806-8
- 26 Starz H, Siedlecki K, Balda BR. (2004) Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 11(3 Suppl):162S-8S.
- 27 Thompson JF, Shaw HM (2004); Should tumor mitotic rate and patient age, as well as tumor thickness, be used to select melanoma patients for sentinel node biopsy? *Ann Surg Oncol* 11(3):233-5.
- 28 Tomás-Mallebrera L; Rojo-España R; Marquina-Vila A; *et al.* (2010) La técnica del ganglio centinela en pacientes con melanoma. *Actas Dermosifiliogr* 101(5):428-36
- 29 Van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, *et al.* (2006) Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 17(10):1578-85.

- 30 Van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C, *et al.* (2008) Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 248(6):949-55.
- 31 Van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, *et al.* (2009) Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node. *Ann Surg* 250(2):301-4.
- 32 Vermeeren L; van der Ent FW; Sastrowijoto PS; *et al.* (2009) Thick melanoma: prognostic value of positive sentinel nodes. *World J Surg* 33(11):2464-8
- 33 Vermeeren L, Van der Ent F, Sastrowijoto P, *et al.* (2010) Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma: occurrence of nodal metastases and its prognostic value. *Eur J Dermatol* 20(1):30-4.
- 34 Wiener M, Acland KM, Shaw HM, *et al.* (2010) Sentinel Node Positive Melanoma Patients: Prediction and prognostic Significance of Nonsentinel node Metastases and Development of a Survival Tree Model. *Ann Surg Oncol* 17: 1995-20005
- 35 Wrightson WR, Wang SL, Edwards MJ, *et al.* (2003) Complications associated with Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Annals of Surgical Oncology* 10(6): 676-680.