TALITHA MARMORATO GRANZOTTO

Caracterização dos padrões de drenagem linfática nas
Linfocintilografias de amostra de pacientes com
Melanoma

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia - Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

São Carlos, 2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ficha catalográfica preparada pela
Seção de Tratamento
da Informação do Serviço de Biblioteca –
E E S C / U S P

Granzotto, Talitha Marmorato

G765c Caracterização dos padrões de drenagem linfática nas linfocintilografias de amostra de pacientes com melanoma / Talitha Marmorato Granzotto ; orientador Lauro Wichert Ana. — São Carlos, 2011.

Dissertação (Mestrado-Programa de Pós-Graduação e Área de Concentração Interunidades em Bioengenharia) — Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2011.

1. Melanoma. 2. Linfocintilografia. 3. Drenagem linfática. 4. Linfonodo sentinela. 5. Medicina nuclear. I. Título.

Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia
EESC / FMRP / IQSC

TALITHA MARMORATO GRANZOTTO PRETTI
MESTRADO EM CIÊNCIAS
ÁREA DE BIOENGENHARIA

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS
- GRADUAÇÃO INTERUNIDADES BIOENGENHARIA
EESC - FMRP - IQSC DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
CIÊNCIAS NA ÁREA DE BIOENGENHARIA.

Aprovado em: 21/06, 2011

LAURO WICHERT ANA (Presidente)

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Resultado: Aprovado

Assinatura: [Assinatura]

PROFA. DRA. CACILDA DA SILVA SOUZA

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Resultado: Aprovada

Assinatura: [Assinatura]

PROFA. DRA. VALÉRIA MEIRELLES CARRIL
ELUI

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Resultado: Aprovada

Assinatura: Valéria M-e Elui

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais Marco e Corina que sempre me incentivaram e me encorajaram a seguir em frente e nunca desistir dos meus sonhos, e ao meu marido Vinicius, por todo amor, paciência, força e presença durante esta jornada. Minha eterna gratidão!

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar saúde e força para realização deste trabalho;

Aos meus pais Marco e Corina por sempre acreditarem em mim, por me proporcionarem toda educação, pela força de nunca me deixarem desistir, pela presença em todos os momentos da minha vida;

Ao meu orientador Prof. Dr. Lauro Wichert Ana, por todo ensinamento, conselhos, paciência e acima de tudo confiança que depositou em mim;

Ao meu marido Vinicius, sempre ao meu lado, por toda sua força, paciência, compreensão e amor;

À minha irmã Thiciana, pelo apoio de sempre;

À Capes, pela bolsa concedida por 6 meses;

Aos meus amigos de iniciação científica Emerson, Sandro e Yuri, por toda ajuda e dedicação desde o início do desenvolvimento deste trabalho;

À aluna de mestrado Franciele pela ajuda, contribuições e empenho;

Aos médicos nucleares Dra. Mery e Dr. Whemberton pela realização dos exames de linfocintilografia;

A todos os tecnólogos da Seção de Medicina Nuclear pelo eficiente trabalho;

Às secretárias da Seção de Medicina Nuclear pelo auxílio prestado;

À todos que, mesmo a distância, acreditaram em mim.

RESUMO

GRANZOTTO, T. M. Caracterização dos padrões de drenagem linfática nas linfocintilografias de amostra de pacientes com melanoma. 2011. 91 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação Interunidades em Bioengenharia - Escola de Engenharia de São Carlos - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2011.

A linfocintilografia tem contribuído muito para a visualização da drenagem linfática e linfonodo sentinela (LNS) acometido e o estado patológico do LNS é considerado o fator prognóstico mais importante do melanoma. Os objetivos deste trabalho foram descrever os padrões de drenagem linfática em pacientes operados por melanoma, avaliar as características clínicas, demográficas e cirúrgicas destes pacientes, assim como a contribuição da Linfocintilografia na localização dos LNS com vistas à biópsia do mesmo. Foram avaliados 29 pacientes com melanoma operados, e a Linfocintilografia pré-operatória foi realizada após 60 minutos da injeção de Fitato marcado com Tecnécio ^{99m}Tc , em 4 pontos cardeais a 1,0cm da lesão. Encontramos maior acometimento por melanoma na população feminina e idosa, maioria em região de tronco posterior. A maioria (37,04%) drenou para 2 LNS/LNNS, 88,89% dos pacientes drenaram apenas para região ipsilateral à lesão, e 88,89% também drenaram apenas para um único território de drenagem. Encontramos padrões de drenagem linfática inesperados em melanoma localizados nas regiões de cabeça e pescoço, tronco anterior e tronco posterior. A técnica de linfocintilografia foi eficaz para evidenciar LNS/LNNS em 93,10% dos pacientes e dos 23 exames anatomopatológicos realizados, 6 (26,09%) apresentaram comprometimento metastático nos LNS.

PALAVRAS-CHAVE: Melanoma, Linfocintilografia, Drenagem Linfática, Linfonodo Sentinela; Medicina Nuclear.

ABSTRACT

GRANZOTTO, T. M. **Characterization of the lymphatic drainage patterns in a sample of patients with melanoma.** 2011. 91 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação Interunidades em Bioengenharia - Escola de Engenharia de São Carlos - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2011.

Lymphoscintigraphy has contributed much to the visualization of lymphatic drainage and sentinel lymph node (SLN) and involved SLN pathological state is considered the most important prognostic factor of melanoma. Our objectives were to describe the lymphatic drainage patterns, to evaluate the clinical, demographic, and surgical data, as well as assessing the contribution of lymphoscintigraphy for SLN localization in a sample of patients operated for melanoma. We evaluated 29 patients operate with melanoma, and the Preoperative lymphoscintigraphy was performed after 60 minutes of injection of phytate labeled with Technetium 99m (^{99m}Tc) in 4 cardinal points to 1,0 cm of the lesion. We found greater involvement by melanoma in the elderly female population and, most located in the posterior trunk region. The majority (37.04%) drained for 2 SLN/ SLNN, 88.89% of the patients drained only to the ipsilateral region, and also 88,89% had lymphatic drainage to only a single drainage area. We found unexpected lymphatic drainage patterns in melanoma localized in head and neck, trunk, anterior and posterior trunk. The technique of lymphoscintigraphy was effective to show SLN/SLNN in 93.10% of patients, and from 23 pathological examinations performed, 6 (26.09%) exhibited metastatic involvement in the SLN.

KEYWORDS: Melanoma, Lymphoscintigraphy, Lymphatic Drainage, Sentinel Node, Nuclear Medicine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da pele	15
Figura 2 – Diagnóstico de melanoma: regra A, B, C, D	22
Figura 3 – Fisiologia do sistema linfático	27
Figura 4 – Anatomia do Linfonodo	27
Figura 5 – Canais linfáticos e linfonodos da cabeça e pescoço	28
Figura 6 – Sistema linfático do mediastino posterior	30
Figura 7 - Linfonodos paraesternais, grupo mamário interno, grupo parietal anterior e linfonodos paraesternais	31
Figura 8 - Drenagem linfática dos membros superiores	32
Figura 9 - Drenagem linfática dos membros inferiores	33
Figura 10 - Linfonodo sentinela	35
Figura 11 - Imagens de linfocintilografia de projeção anterior, mostrando a drenagem linfática para diferentes números de linfonodos	53
Figura 12 - Linfocintilografia de tórax anterior de dois pacientes diferentes evidenciando drenagem bilateral para ambas as axilas	55
Figura 13 - Imagens de Linfocintilografia da Paciente 7, de projeção posterior, evidenciando a drenagem linfática do radiofármaco Fitato-Tc99m para dois territórios de drenagem diferentes	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas	50
Tabela 2 - Resumo das informações dos pacientes	54
Tabela 3 – Padrões de drenagem linfática de melanomas de cabeça e pescoço.....	58
Tabela 4 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco anterior	58
Tabela 5 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco posterior	59
Tabela 6 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de membros superiores ...	60
Tabela 7 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de membros inferiores ...	61
Tabela 8 - Características linfocintilográficas dos pacientes	62
Tabela 9 - Características cirúrgicas dos pacientes	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estadiamento TNM para melanoma	20
Quadro 2 - Grupos de estágios anatômicos para melanoma	21
Quadro 3 - Padrões encontrados por Thompson et al., 2005	38

LISTA DE SIGLAS

AJCC	The American Joint Committee on Cancer
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BVS	Biblioteca Virtual da saúde
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HC	Hospital das Clínicas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LCINTI	Linfocintilografia
LNNS	Linfonodo não Sentinela
LNS	Linfonodo Sentinela
PUVA	Psoralen e luz ultravioleta do tipo A
SERPAT	Serviço de Patologia
TC	Tecnécio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	Universidade de São Paulo

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Câncer de pele	15
1.2. Melanoma.....	17
1.2.1. Definição e Tipos de Melanoma	17
1.2.2. Epidemiologia	18
1.2.3. Etiologia.....	19
1.2.4. Classificação	19
1.2.5. Estadiamento do Melanoma	20
1.2.6. Diagnóstico Clínico	22
1.2.7. Diagnóstico Histopatológico.....	23
1.2.8. Prognóstico	24
1.2.8.1. Prognóstico Clínico	24
1.2.8.2. Prognóstico Histopatológico	24
1.2.8.3. A presença de Metástases Linfáticas no Prognóstico do Melanoma	25
1.2.9. Tratamento	26
1.2.9.1. Tratamento cirúrgico	26
1.2.9.2. Tratamentos auxiliares.....	27
1.3. Fisiologia e anatomia do sistema linfático	27
1.3.1. Sistema linfático da cabeça e pescoço.....	29
1.3.1.1. Classificação de linfonodos cervicais segundo níveis.....	30
1.3.2. Sistema linfático do tórax	31
1.3.3. Sistema linfático dos membros superiores	32
1.3.4. Sistema linfático dos membros inferiores	33
1.4. Mapeamento linfático da pele	34
1.5. Linfonodo sentinela	35
1.6. Linfocintilografia.....	36
1.7. Radiofármacos para a linfocintilografia	39
1.8. Biópsia do linfonodo sentinela	40
1.9. Impacto do linfonodo sentinela no prognóstico do melanoma	41
2. OBJETIVOS	42
2.1. Objetivos Específicos:	42

2.2. Objetivo Geral:	42
3. PACIENTES E MÉTODOS	43
3.1. Desenho do estudo	43
3.2. Avaliação clínica e demográfica	43
3.2.1. Seleção de Pacientes	43
3.2.2. Critérios de Inclusão	43
3.2.3. Critérios de Exclusão	44
3.3. Avaliação linfocintilográfica	44
3.3.1. Técnica da Linfocintilografia Pré-Operatória:	44
3.3.2. Caracterização dos padrões de drenagem linfática	46
3.4. Abordagem cirúrgica e patológica	46
3.4.1. Cirurgia para retirada do linfonodo sentinela	46
3.4.2. Avaliação dos exames anatomopatológicos	47
3.5. Método Estatístico	47
3.6. Levantamento Bibliográfico	47
4. RESULTADOS	48
4.1. Características clínicas e demográficas	48
4.2. Características linfocintilográficas	52
4.2.1. Localização da Lesão Primária do Melanoma	52
4.2.2. Número de linfonodos-sentinela por paciente	52
4.2.3. Padrões de drenagem linfática	55
4.2.3.1. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de cabeça e pescoço	58
4.2.3.2. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco anterior	59
4.2.3.3. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco posterior	60
4.2.3.4. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de membros superiores	61
4.2.3.5. Descrição dos padrões de drenagem linfática dos melanomas de membros inferiores.	61
4.3. Características cirúrgicas	64
4.3.1. Retirada de LNS	64
4.3.2. Avaliação dos exames anátomo-patológicos	66
4.4. Otimização da técnica de Linfocintilografia:	68

5. DISCUSSÃO	69
5.1. Características clínicas e demográficas	69
5.2. Características linfocintilográficas	70
5.3. Características cirúrgicas	74
6. LIMITAÇÕES	76
7. CONCLUSÕES	77
7.1. Características clínicas e demográficas	77
7.2. Características linfocintilográficas	77
7.3. Características cirúrgicas	78
7.4. Otimização da técnica de linfocintilografia	78
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
9. APÊNDICES	87

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer de pele

A pele é o maior órgão do corpo humano. Do ponto de vista estrutural, é composta por epiderme (camada mais externa) e derme (camada mais espessa), as quais repousam sobre uma camada subjacente, que é o tecido subcutâneo (Figura 1). A epiderme é bem fina e possui três camadas: a superficial, formada por células chamadas de queratinócitos, a média e a mais interna, formada pelas chamadas células basais. As células basais dão origem aos queratinócitos, que produzem queratina e impermeabilizam a pele. Nesta região encontram-se também os melanócitos, células responsáveis pela produção do pigmento de melanina, e cuja função é proteger as camadas mais profundas da pele contra os efeitos nocivos da radiação solar. Os melanócitos também estão relacionados com a origem do melanoma. Dispõem de um corpo arredondado e ligeiramente pigmentado do qual partem numerosos prolongamentos ramificados. O corpo celular localiza-se na camada basal da epiderme. A derme é a espessa camada de tecido conjuntivo, onde a epiderme é fixada, e que prossegue, em profundidade com o tecido subcutâneo rico em lipídios. Constitui-se de duas camadas, a papilar, que é mais delgada e situada junto à epiderme, e a reticular, que é a mais espessa e situada logo abaixo da papilar. O tecido subcutâneo é responsável pela retenção de calor, além de absorver impactos e proteger os órgãos internos contra choques.

A pele é muito rica em vias linfáticas, que começam como capilares linfáticos. É na derme papilar que as vias linfáticas formam um fino retículo, e uma malha mais densa é formada no limite entre a derme e o tecido subcutâneo (Geneser, 1999).

Figura 1 – Anatomia da Pele: mostrando a epiderme, a derme e tecido subcutâneo. Em condições normais, os melanócitos estão localizados na camada basal da parte mais profunda da epiderme. (Crédito da Figura: Adaptado de <http://www.aolhealth.com/conditions/melanoma-treatment-pdq-treatment-patient-information-nci>).

Câncer de pele é o câncer humano mais comum em ambos os sexos. Segundo a “Estimativa 2009-2010 de Incidência de Câncer no Brasil” do “Instituto Nacional de Câncer” (INCA), estima-se que os cânceres de pele do tipo não melanoma serão os tipos mais incidentes na população brasileira em 2010, somando-se 114 mil casos. Este valor corresponde a um risco estimado de 56 casos novos a cada 100 mil homens e 61 para cada 100 mil mulheres. Os tipos mais frequentes são os Carcinomas Basocelulares, responsável por aproximadamente 80% dos cânceres de pele, seguido pelos Carcinomas Espinocelulares, segundo tipo de câncer mais comum e os Melanomas, sendo estes os menos frequentes, porém com letalidade mais elevada (Silva et al., 2008).

Além destes tipos citados acima, existem outros tipos de câncer de pele menos frequentes, como os Carcinomas de Células de Merkel, Doença de Paget, Angiossarcomas, Histiocitomas Malignos e muitos outros (como tumores malignos dos anexos da pele, sarcomas cutâneos) (Silva et al., 2008).

1.2. Melanoma

1.2.1. Definição e Tipos de Melanoma

Melanoma é um tipo de tumor maligno que tem origem nos melanócitos, e tem um comportamento biológico bastante agressivo (Schuchter; Ming, 2007). É o quinto tumor maligno mais comum entre os homens e o sexto mais comum entre as mulheres e apesar de representar cerca de 5% de todos os cânceres de pele, é responsável por cerca de 90% das mortes deste tipo de câncer. Usualmente são fortemente pigmentados, mas formas amelanóticas têm sido observadas. Em relação à massa tumoral, melanoma tem uma tendência precoce para metástases (Choi; Gershenwald, 2007; Silva et al., 2008; Garbe et al., 2008; 2010).

Melanomas podem apresentar uma ou duas fases de crescimento, de acordo com a sua classificação, que são fase de crescimento radial ou horizontal e fase de crescimento vertical. A fase de crescimento radial representa o início do desenvolvimento do melanoma e é caracterizada por um crescimento intraepidérmico ou microinvasivo, enquanto que a fase de crescimento vertical representa um estágio mais avançado do melanoma, no qual as células são predominantemente invasivas e com grande capacidade de crescimento expansivo, comprometendo a derme papilar e apresentando ou não atividade mitótica. As lesões com apenas fase de crescimento radial têm um prognóstico melhor e são consideradas altamente curáveis com a exérese enquanto que as lesões com fase de crescimento vertical possuem um alto potencial para metástases e um pior prognóstico. Segundo Clark, as lesões são consideradas em fase de crescimento radial quando são *in situ* ou com uma pequena invasão dérmica e com arquitetura similar às células intraepidérmicas. Quando as células da derme adquirem uma morfologia diferente e apresentarem tamanhos maiores que os componentes intraepidérmicos, a lesão apresenta-se na fase vertical de crescimento (Piris; Mihm, 2009).

Clinicamente e histologicamente, existem quatro subtipos de melanoma: extensivo superficial, nodular, lentigo e acral lentiginoso (Garbe et al., 2008). O tipo mais comum é o **extensivo superficial**, acometendo 70% dos casos, apresenta crescimento radial e sua localização anatômica predomina no tronco e nos membros inferiores. O segundo tipo mais freqüente é o **nodular** (15 a 30% dos casos), apresentando um agressivo crescimento vertical,

com um pequeno ou ausente crescimento radial, predominantemente no tronco e membros, acometendo principalmente homens entre a quinta e sexta década de vida. Em idosos, acomete principalmente cabeça, pescoço e couro cabeludo (Powsner et al., 2002; Maia et al., 2003; Testori et al., 2009). O tipo **lentigo** acomete 5% dos casos, idade superior a 60 anos, com predisposição anatômica em áreas mais expostas ao sol, como cabeça, pescoço, face (90%), mãos e membros inferiores (10%). O tipo **acral lentiginoso** é o tipo mais raro, mais comum em indivíduos idosos, com idade média em torno de 60 anos, raça negra, sem predisposição de sexo, acometendo a região palmar, plantar, leito ungueal e mucosas e apresenta o pior prognóstico (Maia et al., 2003; Schuchter; Ming, 2007; Garbe et al., 2010).

1.2.2. Epidemiologia

A incidência atual de melanoma cresce anualmente em uma taxa maior do que ocorria no passado (Giblin; Thomas, 2007; Silva et al., 2008), tendo aumentado cinco vezes durante as últimas três décadas (Garbe et al., 2008). Segundo a “Estimativa 2009-2010 de Incidência de Câncer no Brasil” do “Instituto Nacional de Câncer” (INCA), estima-se que anualmente ocorram cerca de 132 mil novos casos de melanoma no mundo, ou seja, prevalência de 2,5%. Este aumento na incidência deve-se presumidamente ao estilo de vida recreacional dos dias de hoje, expondo-se mais à radiação solar (Nieweg et al., 2004).

1.2.3. Etiologia

O principal fator etiológico para o desenvolvimento do melanoma é a exposição de indivíduos principalmente de pele branca à radiação ultravioleta, especialmente na infância, respondendo por cerca de 80% dos casos. São raros na população com pele mais pigmentada, como os asiáticos e africanos (Schuchter; Ming, 2007; Giblin; Thomas, 2007; Garbe et al., 2008).

Evidências mostram que o risco de desenvolver um melanoma aumenta consideravelmente com:

- indivíduos de pele branca expostos ao sol;
- queimaduras solares com bolhas;
- síndrome de nevo displásico;
- imunossupressão;
- terapia prévia com PUVA (psoralen e luz ultravioleta do tipo A);
- exposição à luz ultravioleta em sessões de bronzeamento artificial;
- histórico familiar de melanoma;
- histórico pessoal de lesões pré-cancerosas de pele, câncer de pele não melanoma e número aumentado de nevos melanocíticos (Silva et al., 2008).

1.2.4. Classificação

A classificação do melanoma leva em consideração duas variáveis: a espessura de Breslow e o nível de invasão de Clark. O nível de Clark representa o grau de invasão do tumor através dos diferentes níveis microscópicos da pele, da epiderme até tecido subcutâneo, sendo classificados em: (a) **nível I:** intraepidérmico (melanoma *in situ*); (b) **nível II:** envolvimento parcial da derme papilar por células individuais ou pequenas células; (c) **nível III:** nódulo expansivo na derme papilar, infiltrando na derme reticular; (d) **nível IV:** extensão de múltiplas células na derme reticular; (e) **nível V:** acometimento da gordura subcutânea. De acordo com a versão final do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* de 2002, o nível

de Clark representava um fator determinante no estadiamento T do melanoma, classificando tumores com espessura de Breslow menor ou igual a 1,0mm, sendo considerado: (a) T1a, para nível de Clark II ou III sem ulceração; (b) T1b, para nível de Clark III ou IV e com ulceração (Balch et al., 2002). Já na versão final do AJCC de 2009, o nível de Clark é usado como critério padrão no estadiamento T do melanoma somente se o índice mitótico não puder ser determinado (Balch et al., 2009). A espessura de Breslow caracteriza a espessura de pele em milímetros atingida pelo tumor verticalmente, isto é, desde o topo da célula granular até a camada mais profunda do tecido tumoral (Piris; Mihm, 2009). Atualmente, o AJCC considera quatro categorias: (a) $\leq 1,00\text{mm}$; (b) $1,01 - 2,00\text{mm}$; (c) $2,01 - 4,00\text{mm}$ e (d) $> 4,00\text{mm}$, correlacionando-as com o estadiamento T, considerando respectivamente, T1, T2, T3, T4. Tumores com espessura de 1,0mm ou menos são considerados finos, entre 1,01 e 4,0mm são considerados com espessura intermediária e maiores que 4,0mm são considerados espessos (Balch et al., 2009).

1.2.5. Estadiamento do Melanoma

O sistema de estadiamento do melanoma de acordo com *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC) está sujeito a constante evolução e é baseado em: (a) avaliação do tumor principal (T); (b) presença ou ausência de linfonodos acometidos (N) e (c) metástases à distância (M) (Quadro 1). O sistema separa os pacientes em quatro grupos, sendo os estágios I, II, III e IV (Balch et al., 2009) (Quadro 2).

Classificação	Espessura (mm)	Ulceração/mitoses
T		
Tis	NA	NA
T1	≤ 1,00	a: sem ulceração e mitoses < 1/mm ² b: com ulceração ou mitoses ≥ 1/mm ²
T2	1,01-2,00	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	2,01-4,00	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4,00	a: sem ulceração b: com ulceração
N		
	No. de linfonodos metastáticos	Metástase nodal
N0	0	NA
N1	1	a: micrometástases* b: macrometástases**
N2	2-3	a: micrometástases* b: macrometástases** c: metástases em trânsito/ satélites sem linfonodos metastáticos
N3	4+ linfonodos com metástases ou metástases em trânsito/satélites com linfonodos metastáticos	
M		
	Lugar	LDL Sérico
M0	sem metástases distantes	NA
M1a	pele distante, subcutâneo ou linfonodos com metástases	normal
M1b	metástase pulmonar	normal
M1c	todas outras metástases	normal
	qualquer metástase distante	elevado
Abreviações: NA: não aplicado; LDH: lactato desidrogenase		
* Micrometástases são diagnosticadas depois da biópsia do nódulo linfático		
**Macrometástases são detectadas clinicamente e confirmadas patologicamente		

Quadro 1: Estadiamento TNM para melanoma (Balch et al, 2001).

Estágio Clínico				Estágio Patológico			
	T	N	M		T	N	M
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
III	T qualquer	N>N0	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					T qualquer	N3	M0
				IV	T qualquer	N qualquer.	M1
IV	T qualquer	N qualquer	M1	IV	T qualquer	N qualquer.	M1

Quadro 2: Grupos de estágios anatômicos para melanoma (Balch et al, 2001).

1.2.6. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico precoce do melanoma é feito por dermatologistas através de exame clínico da pele, tem uma sensibilidade de cerca de 70% e obedece a regra do ABCD (Figura 2):

- Assimetria: padrão assimétrico da lesão em virtude da taxa de crescimento desigual da neoplasia;
- Bordas irregulares: manifestado em virtude do crescimento desigual da lesão;
- Coloração desigual: presença de várias cores, como preto e marrom (claro e escuro);

- Diâmetro: lesões que apresentam as características ABC, com diâmetro igual ou maior que 6,0mm (Schuchter; Ming, 2007; Garbe et al., 2008; Testori et al., 2009; Dummer et al., 2009; Garbe et al., 2010).

Figura 2 – Diagnóstico de melanoma: regra A, B, C, D
(Crédito da figura: <http://www.oncologiaaap.blogspot.com>)

1.2.7. Diagnóstico Histopatológico

O exame histopatológico confirma o diagnóstico de melanoma e é realizado a partir de uma amostra da pele lesada. A partir deste exame, é possível avaliar: (a) diagnóstico e tipo clínico-patológico da lesão, quando não foi possível diagnosticar a malignidade da lesão através do exame clínico; (b) espessura do tumor em mm (Breslow); (c) presença ou ausência de ulceração; (d) nível de invasão de Clark, especialmente para tumores menores que 1,0mm; (e) micrometástases, se presente; (f) margens de excisão. Além desses fatores, outras informações adicionais podem ser coletadas como: número de mitoses por mm²; a fase em que se encontra a lesão, vertical ou horizontal; presença ou ausência de regressão; presença ou ausência de tumor infiltrando linfócitos; embolia linfática e envolvimento vascular ou perineural (Garbe et al., 2010).

1.2.8. Prognóstico

Para de determinar o prognóstico do melanoma, deve se avaliar tanto os fatores clínicos quanto os fatores histopatológicos.

1.2.8.1. Prognóstico Clínico

Dentre os fatores prognósticos clínicos, são incluídos idade, sexo e localização do melanoma. Em relação à idade, estudos têm demonstrado que pacientes com idade mais avançada tem menores chances de sobrevivência (Zettersten et al., 2003). Um estudo demonstrou que 84% dos pacientes < 65 anos tiveram 10 anos de sobrevivência, comparado com 57% em pacientes com ≥ 65 anos de idade (Schchter; Schultz, 1996). Quanto ao sexo, as mulheres têm um prognóstico melhor do que os homens, pois além de apresentarem uma lesão com espessura de Breslow menor, estas se localizam mais nas extremidades, tornando-se um prognóstico favorável. Em relação à localização anatômica, tumores localizados na cabeça, pescoço e tronco possuem um pior prognóstico comparado com os localizados nas extremidades ((Zettersten et al., 2003).

1.2.8.2. Prognóstico Histopatológico

Os fatores prognósticos histopatológicos incluem: tipo do tumor, espessura do tumor em milímetros (Breslow), nível de invasão de Clark (significativo apenas para tumores com espessura menor que 1,0mm), presença ou ausência de ulceração (definida microscopicamente como perda da epiderme), atividade mitótica (histologicamente definida como o número de mitoses/ mm^2 no tumor primário), envolvimento de metástases em linfonodos, sendo este último considerado o fator mais importante (Zettersten et al., 2003; Balch et al., 2009).

Em se tratando da espessura do tumor, quando esta for menor que 1,0mm, a taxa de sobrevivência em 10 anos ocorre em mais de 90% dos casos. 40% dos pacientes com melanoma com espessura de Breslow menor que 1,5mm sobrevivem 5 anos, mas se metástases estiverem presentes, esta taxa cai para 10%. Quando a lesão é maior que 4,0mm, o prognóstico é de 4 anos de sobrevivência em 40% dos casos, com um grande risco de recidiva nos linfonodos regionais em um terço dos pacientes (Mariani et al., 2004; Ziessman et al., 2006).

Quanto ao nível de Clark, 5 anos é a taxa de sobrevivência para 95% dos pacientes com Clark II, entre 80 e 85% dos pacientes com Clark III e IV e 55% dos pacientes com Clark V.

O papel da ulceração no prognóstico do melanoma está relacionado com a espessura da pele. Estudos mostram que tumores menores que 0,75mm apresentam ulceração em 12,5% dos casos, comparado com 72,5% para melanomas maiores que 4,0mm (Garbe et al., 2010).

Quanto à atividade mitótica, estudos mostram que maiores índices mitóticos estão associados com um maior risco de ocorrerem metástases (Zettersten et al., 2003).

1.2.8.3. A presença de Metástases Linfáticas no Prognóstico do Melanoma

Assim como todo tumor sólido, a disseminação do melanoma pode ocorrer por via linfática, acometendo linfonodos regionais, ou por via hematogênica, atingindo órgãos à distância, sendo mais comum o acometimento de linfonodos (Powsner et al., 2002; Iyeyasu; Fraianella, 2008).

Muitos estudos demonstraram claramente que a sobrevida livre de recidiva correlacionava-se com a presença ou ausência de micrometástases nos LNS, sendo este, portanto, um importante fator de prognóstico para o melanoma cutâneo (Gershenwald et al., 1999).

A maioria dos pacientes com melanoma não apresenta evidência clínica de metástases. Estas se desenvolvem em 30% dos casos e podem ser encontradas em qualquer parte do corpo, sendo 20% das metástases localizadas nos linfonodos. Estudos têm evidenciado que a incidência de metástases é de 5% quando a espessura de Breslow variar entre 0,76 e 1,5mm (Nieweg et al., 2004; Ziessman et al., 2006). Outros estudos relatam que esta

porcentagem é de aproximadamente 20% quando a espessura de Breslow for entre 1,0 e 4,0mm e de 34% em pacientes apresentando espessura maior que 4,0mm. A porcentagem de metástases em pacientes com lesão menor que 1,0mm associado com ulceração ou nível IV de Clark é de 4,7% (Mariani et al., 2002; Sapienza et al., 2004).

1.2.9. Tratamento

As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento da doença. Após o diagnóstico histológico, o tratamento do tumor primário é cirúrgico.

1.2.9.1. Tratamento cirúrgico

O principal tratamento para o melanoma é o cirúrgico. A excisão cirúrgica é realizada com uma margem de segurança de 0,5 cm para tumores in situ, 1,0 cm para tumores de até 2,0mm de espessura e com 2,0 cm para tumores maiores que 2,0mm (Schuchter; Ming; 2007; Garbe et al., 2008; Testori et al., 2009; Garbe et al., 2010). A remoção da fáscia muscular é um assunto controverso entre os cirurgiões. Enquanto uns defendem ser necessária, diminuindo desta forma a chance de recidiva do tumor, outros preferem mantê-la, defendendo que a mesma contribui como uma barreira mecânica contra o risco de metástases (Riker et al., 2005). Kenady et al. (1982) compararam a recidiva do melanoma em pacientes que tiveram a fáscia removida como parte da cirurgia com aqueles que não removeram a mesma e concluíram que não houve diferença significativa entre os dois grupos estudados.

1.2.9.2. Tratamentos auxiliares

A **radioterapia** no tumor primário é raramente indicada e somente quando a excisão cirúrgica não for possível de ser realizada (Testori et al., 2009; Garbe et al., 2010). Pode ser recomendada quando a dissecação dos linfonodos não foi completa ou os mesmos são inoperáveis, em casos de metástases em outras regiões da pele e pela extensão da lesão a cirurgia não é recomendada e em pacientes com metástases em ossos e cérebro (Garbe et al., 2010).

A **quimioterapia** é um tratamento somente paliativo e indicado em casos de tumores ou metástases regionais inoperáveis, ou à distância (estágio IV). Nos estágios IV da doença, é indicada apenas para prolongar o tempo de sobrevida e reduzir o tamanho do tumor, reduzindo os sintomas (Garbe et al., 2008).

A **imunoterapia com interferon- α** é indicada em tumores com espessura de Breslow maior que 2,0mm e em casos de metástases locoregionais para aumentar a taxa de sobrevivência livre da doença (Garbe et al., 2010).

Considerando que 20% das metástases são localizadas nos linfonodos, torna-se importante conhecer a fisiologia e fisiopatologia do sistema linfático, conhecimento este que constitui-se a base fisiológica da técnica de linfocintilografia e da aplicação da cirurgia radioguiada através da sonda gama.

1.3. Fisiologia e anatomia do sistema linfático

O sistema linfático é um sistema orgânico cujo objetivo é o de drenar fluídos, células de defesa (linfócitos) e proteínas que extravasam do sistema vascular para dentro do interstício. A este fluido dá-se o nome de Linfa (Figura 3). Nos vasos linfáticos, o fluxo da linfa ocorre a partir de pequenos canalículos que drenam esta linfa para ductos linfáticos maiores que desembocam na corrente sanguínea (Fuchs, 1997).

Figura 3: Fisiologia do sistema linfático: mostrando os canais linfáticos, linfonodos, linfa e circulação sanguínea. (Crédito da Figura: Adaptado de <http://www.lookfordiagnosis.com>).

Os vasos linfáticos possuem tecidos musculares e elásticos ao redor do seu lúmen, promovendo a contração e propulsão da linfa, que com o apoio de valvas internas, deslocam a mesma em um fluxo unidirecional. Esvaziam-se nos linfonodos, que contém uma plethora de macrófagos em uma matriz reticular e são conectados com a circulação linfática através de vias aferentes e eferentes (Figura 4). Tanto os vasos linfáticos como os linfonodos das diversas regiões do corpo, apresentam variação no tamanho, forma, número e estrutura, e os seus respectivos diâmetros variam entre 1 e 30 mm, dependendo da função, elementos constitucionais e idade (Fuchs, 1997).

Figura 4: Anatomia do linfonodo: mostrando a região externa, interna e os vasos linfáticos aferentes e eferentes. (Crédito da Figura: <http://www.medicinageriátrica.com.br>).

O sistema linfático mapeia todo o corpo e pode ser subdividido em cabeça e pescoço, tórax, membros superiores e membros inferiores.

1.3.1. Sistema linfático da cabeça e pescoço:

Os linfonodos da cabeça e pescoço são divididos em um grupo terminal, chamado de grupo cervical profundo, e inúmeros grupos intermediários. Todos os canais linfáticos da cabeça e pescoço drenam para o grupo terminal, direta ou indiretamente. Os linfonodos cervicais profundos estão situados ao longo da bainha carótida, e são subdivididos em grupo superior e inferior. Os tecidos superficiais de cabeça e pescoço drenam para linfonodos localizados na cabeça, sendo eles occipitais, retroauriculares (mastóideos), parótidos e bucais (faciais) e no pescoço, sendo eles submandibulares, submentoniano, cervicais anteriores e cervicais superficiais. Os tecidos profundos de cabeça e pescoço drenam para linfonodos retrofarangeanos, paratrocleais, linguais, infra-hióideos, prélaríngeos e pretrocleais (Uflacker, 1997) (Figura 5).

Figura 5 – Canais linfáticos e linfonodos da cabeça e pescoço. (Crédito da figura: Adaptado do Atlas of Vascular Anatomy. An Angiographic Approach).

1.3.1.1. Classificação de linfonodos cervicais segundo níveis:

Os linfonodos cervicais são divididos em sete regiões ou níveis (Som et al., 1999):

a) **Nível I:** localizados superiormente ao ângulo da mandíbula, e são subdivididos em **IA** e **IB**. O nível IA inclui os linfonodos submentais, localizados entre as margens mediais do ventre anterior do músculo digástrico. O nível IB inclui os linfonodos submandibulares, laterais aos linfonodos IA e anteriormente à parte posterior da glândula submandibular.

b) **Nível II:** linfonodos jugulares internos superiores, localizados posteriormente à glândula submandibular e anterior ao músculo esternocleidomastóideo. São subdivididos em **IIA** e **IIB**. Nível IIA: anterior, medial, lateral ou posterior à veia jugular interna. Nível IIB: posterior à veia jugular interna.

c) **Nível III:** linfonodos jugulares mediais, localizados entre o osso hióideo e a cartilagem cricóide, anterior ao músculo esternocleidomastóideo.

d) **Nível IV:** linfonodos jugulares inferiores, localizados entre a cartilagem cricóide e a clavícula, anterior ao músculo esternocleidomastóideo.

e) **Nível V:** linfonodos triangulares posteriores, subdivididos em **VA** e **VB**. O nível VA abrange linfonodos localizados acima da cartilagem cricóide. O nível VB envolve linfonodos localizados entre a cartilagem cricóide e a clavícula.

Os níveis IIB, III e IV envolve linfonodos localizados anterior ao músculo esternocleidomastóideo, enquanto que o nível V envolve linfonodos localizados posteriormente ao músculo esternocleidomastóideo (Mar et al., 2007).

f) **Nível VI:** linfonodos viscerais superiores, localizados entre as carótidas, no nível do osso hióideo, e o topo do manúbrio.

g) **Nível VII:** linfonodos mediastinais superiores, localizados entre as artérias carótidas.

h) **Linfonodos supraclaviculares:** localizados caudais à clavícula e lateral à artéria carótida, de cada lado do pescoço.

i) **Linfonodos retrofarangeanos:** localizados medialmente às artérias carótidas internas.

Alguns linfonodos faciais são classificados como nível VII, mas são descritos por suas classificações anatômicas, como, os preauriculares, retroauriculares e linfonodos parótidos (Mar et al., 2007).

1.3.2. Sistema linfático do tórax

Os canais linfáticos superficiais do tórax, responsáveis pela drenagem da parede torácica, convergem para linfonodos axilares, subescapulares, peitorais e paraesternais. Os canais linfáticos profundos drenam principalmente para os linfonodos paraesternais, intercostais e diafragmáticos. A drenagem linfática do conteúdo torácico drena para linfonodos braquioencefálicos, mediastino posterior e traquiobronquiais (Uflacker, 1997) (Figuras 6 e 7).

Figura 6 – Sistema linfático do mediastino posterior: com o ducto torácico e linfonodos intercostais. (Crédito da figura: Adaptado do Atlas of Vascular Anatomy. An Angiographic Approach).

Figura 7 – Linfonodos paraesternais, grupo mamário interno, grupo parietal anterior e linfonodos paraesternais. (Crédito da figura: Adaptado do Atlas of Vascular Anatomy. An Angiographic Approach).

1.3.3. Sistema linfático dos membros superiores

Os canais linfáticos da região de braço e antebraço são divididos em um grupo medial ulnar e um grupo lateral radial. Drenam para linfonodos localizados na região axilar (grupos lateral, anterior ou peitoral, posterior ou subescapular, central e apical) e para os grupos supra-trocleares, infra-claviculares e isolados linfonodos (Uflacker, 1997) (Figura 8).

Figura 8 – Drenagem linfática dos membros superiores. (Crédito da figura: Adaptado do Atlas of Vascular Anatomy. An Angiographic Approach).

1.3.4. Sistema linfático dos membros inferiores

Os canais linfáticos dos membros inferiores são divididos em grupo anterior a veia safena magna (que por sua vez são subdivididos em fibras mediais e laterais) e grupo posterior à veia safena magna. Drenam para linfonodos da região poplíteia, inguinal profunda, inguinal superficial superior, inguinal superficial inferior, e região pélvica (divididos em externo, interno e ilíaco comum) (Uflacker, 1997) (Figura 9).

Figura 9 - Drenagem linfática dos membros inferiores. (Crédito da figura: Adaptado do Atlas of Vascular Anatomy. An Angiographic Approach).

1.4. Mapeamento linfático da pele

O mapeamento sistemático dos canais de drenagem linfática da pele iniciou-se no século 19, injetando-se mercúrio em cadáveres, com a finalidade de estudar os padrões de drenagem linfática para linfonodos do mesmo lado do corpo (Uren et al., 2003; Uren et al., 2006). Marie Philibert Constant Sappey, um professor de anatomia de Paris, publicou em 1874, um atlas completo de anatomia linfática. Sappey definiu algumas linhas de demarcação: uma passando pela linha média anterior e posterior do corpo e outra horizontal ao redor da cintura, ao nível do umbigo anteriormente e ao nível da segunda vértebra lombar posteriormente. O mesmo defendeu que os canais linfáticos não cruzavam estas linhas, e que a previsão da drenagem linfática da pele era bastante simples. Estes ensinamentos foram seguidos até por volta de 1960 e 1970, quando os primeiros estudos utilizando a linfocintilografia começaram a mostrar um crescente número de exceções para os padrões de

drenagem previstos pelo atlas de Sappey (Uren et al., 2003; Nieweg et al., 2004; Uren et al., 2006).

1.5. Linfonodo sentinela

Linfonodo sentinela (LNS) é definido como qualquer linfonodo que recebe drenagem linfática diretamente do tumor primário (Mudun et al., 1996; Hoefnagel, 1998; Kelley et al., 1998; Berman et al., 2000; Cochran et al., 2000; Silva et al., 2001) (Figura 10).

A idéia de linfonodo sentinela foi claramente delineada em uma palestra pelo patologista alemão Rudolf Virchow, mas o primeiro a usar o termo “sentinela” foi Braithwaite, um cirurgião inglês, que após estudar o sistema linfático, descreveu na década de 20, “glândulas sentinelas” para um conjunto de linfonodos que receberam drenagem de um determinado local (Thompson; Uren, 2005). Muitos estudos posteriores foram conduzidos para validar a informação da drenagem para um LNS. Cabanãs (1976) ao realizar seu estudo com pacientes com carcinoma de pênis pode notar a existência de linfonodos, chamados então de linfonodos sentinela. A relevância para a prática clínica foi apreciada com os resultados dos estudos realizados em pacientes com melanoma no final dos anos 80 e início da década de 90, quando Morton et al. (1992) definiram o LNS como o primeiro a drenar diretamente um câncer específico, e por esta razão, o primeiro sítio a receber metástases se ocorrer disseminação linfática, tendo sido também apontado como fator prognóstico para os demais linfonodos da região (Morton et al., 1992; Nieweg et al., 2001; Nieweg; Estoure, 2004). Giuliano et al. (1993) foram os primeiros a usar o corante azul para identificar os LNS em pacientes com melanoma. Dentro de alguns anos, a validade da hipótese de LNS foi confirmada com outros estudos clínicos realizados em pacientes com melanoma tratados em outros centros, traçando os canais linfáticos após a injeção de corante azul no sítio primário do melanoma e subsequente a identificação dos linfonodos sentinela usando uma Sonda Gama no intra-operatório, após injeção intradérmica de radiocolóides no melanoma, antes da cirurgia (Alex et al., 1993; Czerniecki et al., 2001).

Outros investigadores definiram o LNS como o nódulo linfático mais próximo da lesão primária; entretanto, esta definição não leva em consideração a fisiologia e a variabilidade anatômica dos territórios de drenagem linfática, não podendo então ser

considerada correta (Nieweg et al., 2004). Além disso, os padrões de drenagem linfática em pacientes com melanoma é altamente variável de paciente para paciente, inclusive na mesma região do corpo (Uren, 2004).

Figura 10: Linfonodo sentinela: recebe drenagem diretamente do tumor primário, e passando para linfonodos não sentinela.

1.6. Linfocintilografia

Metástases em linfonodos são, freqüentemente, a manifestação inicial de uma disseminação metastática. Uma vez que o prognóstico de pacientes com melanoma é determinado pela histologia do tumor primário e pela presença e extensão de metástases, estudos de imagem para uma determinação precisa da cadeia linfática destes pacientes são necessários, como fator importante na avaliação, prognóstico e tratamento do melanoma (Mohr, 2009). O exame físico somente não é um indicador preciso de metástases em linfonodos. Estudos mostram que 20% dos pacientes clinicamente negativos, apresentam metástases nos linfonodos, detectados pela biópsia dos mesmos, enquanto que 20% daqueles que são clinicamente avaliados como positivos, apresentam linfonodos patologicamente negativos (Buzaid et al., 1993).

Descrita inicialmente por Sherman et al. (1953), a linfocintilografia envolve a injeção intradérmica de radiofármacos ao longo de 2 a 3 horas para depois observar sua drenagem pelos canais linfáticos até chegarem aos linfonodos. Radiopartículas com diâmetro entre 5 e

50nm são ideais para conseguirem penetrar ao longo das paredes dos capilares linfáticos, além de serem reforçadas pela massagem local. Era usada para estudar a fisiologia da drenagem linfática dos membros inferiores e diagnosticar a presença de linfedema, e posteriormente foi utilizada para mostrar os padrões de drenagem linfática da pele de pacientes com melanoma (Sullivan et al., 1981; Bergqvist et al., 1984; Norman et al., 1991).

Na década de oitenta, o exame de Linfocintilografia surgiu como método para identificar a cadeia de linfonodos nos territórios de drenagem dos sítios de injeção de colóides marcados com o radioisótopo ^{99m}Tc (^{99m}Tc) (Uren et al., 2006). Com este método, foi possível realizar-se biópsias dos LNS, aqueles supostamente contendo metástases em pacientes com melanoma. Com a Linfocintilografia foi possível diminuir-se a morbidade relacionada às extensas linfadenectomias, uma vez que esvaziamentos desnecessários foram evitados ao se demonstrar a não infiltração dos LNS pelo melanoma (Morton et al., 1992).

A técnica da Linfocintilografia é comumente realizada através de 4 injeções intradérmicas (contendo entre 0,5 e 1,0mCi de radiofármaco), em quatro pontos cardeais, à distância de 1,0 cm da circunferência do tumor ou da região da biópsia (Uren, 2004; Uren et al., 2006). Logo após a aplicação, o radiofármaco começa a ser transportado por via linfática, captado pelos linfonodos e então o LNS é identificado e demarcado na pele com canetas dermatográficas, em 3 projeções (anterior, oblíqua de 45° e lateral), o que adicionalmente auxilia na abordagem cirúrgica subsequente (Kapteijn et al., 1997; Hoefnagel, 1998; Cochran et al., 2000; Berman et al., 2000; Uren et al., 2003; Uren et al., 2006).

Esta técnica é indicada para pacientes apresentando uma lesão com espessura de Breslow maior que 1,0mm, pois naqueles com lesão inferior a 1,0mm a taxa de cura é de 90%, e a probabilidade de detectar metástases assintomáticas no momento do diagnóstico primário é praticamente nula (Kelley et al., 1998; Mohr, 2009).

Atualmente, a Linfocintilografia pré-operatória faz parte da rotina na maioria dos grandes centros, e é considerada uma técnica altamente confiável para visualização da drenagem linfática, assim como método de detecção tanto do LNS quanto de linfonodos em trânsito, ou seja, linfonodos localizados entre o local do tumor primário e a região de drenagem (Mariani et al., 2004; Belhocine et al., 2006). Após detectá-lo, o LNS é submetido a um exame anatomopatológico para determinar se há ou não disseminação metastática no mesmo. Estudos têm demonstrado que o estado patológico do LNS predispõe o estado patológico dos demais linfonodos da região, isto é, se o LNS for negativo, é pouco provável que os demais linfonodos da região estejam comprometidos com metástases (Day et al.,

1981). Esses linfonodos que recebem drenagem secundária, ie., de LNS, recebem o nome de linfonodo não sentinela (LNNS) (Nieweg et al., 2001).

Vários estudos avaliaram a Sensibilidade da Linfocintilografia na detecção do LNS em melanoma, descrevendo taxas que variam de 94 a 99%, com falsos negativos entre 2,7% e 4% (Nieweg et al., 2001; Mariani et al., 2002; Zettersten et al., 2003; Nieweg; Estoure, 2004; Rossi et al., 2006). Os melhores resultados quanto à localização do LNS são obtidos ao associar-se a Linfocintilografia com a utilização intra-operatória da Sonda Gama. Este equipamento foi originalmente criado para auxiliar cirurgiões na localização de tecidos tumorais no cérebro através da detecção de radioatividade captada pelo aparelho na região da neoplasia (Vilela Filho; Carneiro Filho, 2002). Esta técnica foi posteriormente nomeada por outros autores como cirurgias radioguiadas e introduzida na prática clínica em 1985 para a detecção de tumores coloretais (Martin et al., 1985).

Diante da contribuição desta técnica localizatória do LNS em melanoma, sua contribuição dentro do contexto cirúrgico e do prognóstico terapêutico em longo prazo, torna-se importante conhecer a contribuição deste método em um conjunto de pacientes com diferentes padrões de drenagem linfática. Ademais, pontuamos a necessidade de conhecermos as contribuições desta técnica, frente às topografias nas quais os melanomas se localizam.

	TRONCO		Cabeça e Pescoço (n=508)	Braços (n=571)	Pernas (n=712)
	Dorso (n=1057)	Tórax e Abdomen (n=211)			
Pós-auricular	1 (<1%)	0	88 (17%)	0	0
Occipital	4 (<1%)	0	62 (12%)	0	0
Parótida	0	0	178 (35%)	0	0
Cervical nível I	0	0	103 (20%)	0	0
Cervical nível II	1 (<1%)	1 (<1%)	321 (63%)	0	0
Cervical nível III	4 (<1%)	3 (1%)	79 (16%)	0	0
Cervical nível IV	15 (1%)	3 (1%)	56 (11%)	0	0
Cervical nível V	108 (10%)	6 (3%)	113 (22%)	3 (<1%)	0
Paravertebrais ou para-aórticos	22 (2%)	0	0	0	0
Supraclavicular	139 (10%)	27 (13%)	53 (10%)	36 (6%)	0
Infraclavicular	0	0	0	1 (<1%)	0
EpitrocLEAR	0	0	0	36 (6%)	0
Margem dorsal	0	6 (3%)	0	0	0
interpectoral	0	0	0	2 (<1%)	0
Espaço triangular intermuscular	134 (13%)	0	0	3 (<1%)	0
Mamário interno	0	2 (1%)	0	0	0
Axila	913 (86%)	184 (87%)	9 (2%)	563 (99%)	0
Retroperitoneal	9 (1%)	0	0	0	0
Virilha	105 (10%)	31 (15%)	0	0	712 (100%)
Poplíteo	0	0	0	0	38 (5%)
Linfonodos intervalares	130 (12%)	18 (9%)	26 (5%)	23 (4%)	4 (<1%)

Quadro 3 – Padrões de drenagem linfática encontrados por Thompson et al., 2005.

1.7. Radiofármacos para a linfocintilografia

Diferentes tipos de radiofármacos são empregados na realização da linfocintilografia. Além destes, na literatura, vários protocolos têm sido utilizados com discretas diferenças quanto à atividade radioativa empregada, volume de injeção, número de injeções e tecido alvo injetado (eg. subcutâneo, intratumoral e peritumoral). A absorção pelos linfonodos se dá de forma ativa, ou seja, através do mecanismo de fagocitose. Considera-se ideal o uso de

partículas com diâmetro entre 5 e 50nm (Uren et al., 2003). Partículas menores que 100nm são ideais para que ocorra a dispersão do local da injeção para os canais linfáticos e linfonodos (Wilhelm et al., 1999). Partículas de maior diâmetro apresentam uma dificuldade na movimentação através dos vasos linfáticos, enquanto que partículas de menor diâmetro não sofrem fagocitose e transitam rapidamente do LNS para linfonodos secundários (Czerniecki et al., 2001). A maior parte da dose injetada permanece no local da injeção e apenas 0,5% da dose alcança o LNS (Uren et al., 2003).

Os colóides representam a maioria dos radiofármacos empregados na detecção do LNS. A detecção do LNS é possível, pois o colóide é ligado a um radiofármaco, o que possibilita que a radioatividade seja detectada pela câmara cintilográfica (Sapienza et al., 2004).

Entre os radiofármacos mais empregados estão os nanocolóides de albumina usados na Austrália e Europa e o enxofre coloidal modificado / filtrado nos Estados Unidos. Aqui no Brasil, em virtude da sua limitada disponibilidade e dificuldades técnicas no preparo do enxofre coloidal, os radiofármacos mais empregados são o Dextrano e o Fitato marcado com ^{99m}Tc (Fitato – ^{99m}Tc) (Mariani et al., 2002; Sapienza et al., 2004; Ziessman et al., 2006).

É difícil medir diretamente o diâmetro de uma partícula, mas a cerca de cinco anos o Fitato marcado com ^{99m}Tc tornou-se uma alternativa para detecção do LNS, devido a similaridade na distribuição do Fitato e dos nanocolóides (Sapienza et al., 2004).

1.8. Biópsia do linfonodo sentinela

A substituição da ressecção seletiva dos linfonodos por biópsia do LNS é um exemplo da tomada de medidas cirúrgicas menos agressivas para o melanoma e altamente sensível na identificação de micrometástases. A remoção de um ou dois LNS causa complicações pós-operatória como o linfedema em apenas 10% dos casos contra 40% dos pacientes aos quais se submetem à ressecção completa de toda a cadeia linfática (Uren, 2006).

A biópsia do LNS deve ser realizada em pacientes cujo risco de metástase linfonodal seja de 10% ou mais, ou seja, que apresentam espessura tumoral maior que 1,0mm ou com

nível de invasão de Clark maior que II (Hochwald; Coit, 1998; Kelley et al., 1998). Quando este resultado for positivo, a linfadenectomia é a melhor opção (Garbe et al., 2010).

1.9. Impacto do linfonodo sentinela no prognóstico do melanoma

Muitas controvérsias existem a respeito da ressecção de linfonodos negativos clinicamente. Nieweg et al. (2004) defendem que a ressecção profilática dos linfonodos não é benéfica em melanomas com espessura de Breslow menor que 1,0mm, desde que estes não tenham sido acometidos. Se a lesão possuir espessura maior que 4,0mm, o procedimento é indicado, pois a probabilidade de metástases é elevada nestes pacientes. Para aqueles com espessura entre 1,0 e 4,0mm ainda restam dúvidas quanto à conduta. Rutgers et al. (2004) defendem ressecção profilática, argumentando que 20% dos pacientes que apresentam linfonodos negativos clinicamente possuem micrometástases. Kapteijn et al. (1997) defendem que a retirada profilática resulta numa taxa de sobrevida de 50% quando micrometástases são encontradas. Quando a lesão for maior que 1,0mm, mas menor que 4,0mm, a ressecção dos linfonodos pode beneficiar os pacientes (Mariani et al., 2004; Ziessman et al., 2006).

Pacientes com a biópsia positiva para metástases em linfonodos apresentam uma taxa de sobrevivência de 73%, comparada com 97% para pacientes com a biópsia negativa (Uren, 2006).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Específicos:

2.1.1. Descrever as características clínicas e demográficas de pacientes portadores de melanoma;

2.1.2. Caracterizar e descrever os padrões de drenagem linfática através das Linfocintilografias de pacientes portadores de melanoma;

2.1.3. Descrever os achados cirúrgicos e anatomopatológicos, descrevendo as alterações encontradas nos LNS/LNNS ressecados, quanto à presença ou não de infiltração metastática.

2.2. Objetivo Geral:

Protocolar, otimizar e aperfeiçoar a técnica de Linfocintilografia de pacientes portadores de melanoma, realizada na Seção de Medicina Nuclear do HCRP- USP.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo observacional, cujo objetivo é descrever, analisar e discutir as características clínicas, demográficas, linfocintilográficas, cirúrgicas e patológicas observados em pacientes com melanoma.

3.2. Avaliação clínica e demográfica

3.2.1. Seleção de Pacientes

Foram selecionados 29 pacientes portadores de melanoma procedentes do Ambulatório de Cirurgia Plástica e/ou Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCRP-USP. Estes pacientes foram encaminhados para a biópsia radioguiada do LNS, associada ou não a ampliação das margens cirúrgicas e esvaziamento da cadeia linfática. As variáveis levantadas foram as características demográficas (sexo, idade, tipo do melanoma, localização, nível de Clark e espessura de Breslow), as características e padrões de drenagem linfática, o número de LNS/LNNS infiltrados pelo melanoma, dentre outras.

3.2.2. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes do HCRP-USP acompanhados devido a melanoma ressecado, apresentando espessura de Breslow maior que 1,0mm ou nível de

infiltração de Clark maior que II, e para os quais foram solicitadas clinicamente a realização de Linfocintilografia e Cirurgia Radioguiada através da Sonda Gama.

Foram incluídos apenas os pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) quanto ao uso das informações nos seus prontuários médicos, e que permitiram fotografias regionalizadas de suas lesões cutâneas, desde que fossem respeitadas as suas privacidades através de técnicas de anonimização.

3.2.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que possuíam melanoma menor que 1,00mm de espessura ou nível de infiltração de Clark igual ou inferior a II (Estadio 1-A). Foram excluídos da pesquisa todos os pacientes que se recusaram a assinar o TCLE, sem que isto tenha interferido em quaisquer dos procedimentos necessários ao seu tratamento. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto e não se observaram conflitos de interesses em nenhuma fase de execução do mesmo.

3.3. Avaliação linfocintilográfica

3.3.1. Técnica da Linfocintilografia Pré-Operatória:

Todos os pacientes foram submetidos à Linfocintilografia pré-operatória na Seção de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto- HCFMRP-USP. O exame foi realizado aproximadamente 2 horas antes do procedimento cirúrgico de remoção do(s) possível(is) LNS/LNNS evidenciado(s) pelas imagens. Utilizou-se uma câmara cintilográfica (gama-câmara) modelo Siemens Orbiter (Siemens Medical Systems, IL, EUA).

O fármaco utilizado foi o colóide Fitato, produzido pelo IPEN/CNEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Comissão Nacional de Energia Nuclear, Ministério da

Ciência e Tecnologia), marcado com aproximadamente 20mCi de atividade do radioisótopo ^{99m}Tc (Tecnécio (^{99m}Tc)). A administração do radioisótopo ligado ao fármaco (radiofármaco) foi via intradérmica, com agulha de insulina, em 4 pontos cardeais distantes 1 cm da cicatriz pós-operatória do melanoma. Foi procedida a massagem efetiva 2 minutos sobre os pontos de injeção, para estimular a migração e o transporte linfático das partículas de radiocolóides.

A aquisição das imagens cintilográficas foi obtida aproximadamente 60 minutos após a aplicação da injeção, sendo realizada em 3 projeções com 600.000 contagens/projeção: anterior (0°), oblíqua (45°) e lateral (90°).

O posicionamento dos pacientes variou de acordo com o local do melanoma e com a posição que o paciente adotaria na cirurgia ulteriores. Os exames foram acompanhados por um médico nuclear, para a identificação imediata e correta da primeira captação focal distinta da imagem injetada. Pequenas máscaras de chumbo foram colocadas sobre os sítios de injeção do radiofármaco, para viabilizar que apenas os canais linfáticos e os respectivos LNS e LNNS fossem documentados nas imagens de Linfocintilografia. A projeção cutânea dos linfonodos captados pelas imagens cintilográficas foi demarcada na pele (“X”) com o auxílio de uma caneta demográfica, nas 3 incidências e usada como referência para posterior incisão cirúrgica. Foi utilizado um simulador de radiação de fundo (*Flood*) preenchido com Tecnécio – ^{99m}Tc para gerar imagens de fundo, posteriores aos pacientes, facilitando a visualização da silhueta dos mesmos e a localização dos linfonodos que captaram o radiofármaco. Todos os dados obtidos com a realização da linfocintilografia foram documentados em formulários e arquivados no banco de dados da pesquisa. As imagens linfocintilográficas foram exportadas como imagens DICOM 3.0 pela *Workstation VISION 2* (General Electric, EUA) para o Servidor Clínico MEDNUCLEAR da Seção de Medicina Nuclear do HCRP-USP. A partir deste servidor, as linfocintilografias foram exibidas ao médico nuclear e aos cirurgiões no centro cirúrgico via rede PACS (*Picture Archiving and Communication System*), utilizando-se um Software Livre denominado K-PACS (<http://www.k-pacs.net>). De posse destas imagens localizatórias do LNS, dos dados clínicos do prontuário do paciente e do uso adicional da Sonda Gama, os cirurgiões foram informados com precisão sobre a provável localização do LNS, o qual deverá ser biopsiado.

3.3.2. Caracterização dos padrões de drenagem linfática

Foram avaliadas as linfocintilografias realizadas na Seção de Medicina Nuclear, descrevendo os respectivos padrões de drenagem linfática desenvolvidos, assim como a quantidade de LNS/LNNS envolvidos. Os exames de Linfocintilografia e, posteriormente, o rastreamento por Sonda Gama dentro do centro cirúrgico foram realizados rotineiramente por indicação clínico-cirúrgica, não adicionando quaisquer desconfortos adicionais por ocasião da presente pesquisa. As seguintes etapas foram realizadas: (a) As imagens linfocintilográficas foram transferidas para a *Workstation Vision 2* (General Electric, EUA) via rede interna de comunicação entre os equipamentos da Seção de Medicina Nuclear; (b): As imagens recebidas pela *Vision 2* foram subsequentemente enviadas para o Servidor de Imagens DICOM para armazenamento e distribuição. Este servidor chama-se “MedNuclear”, e distribuiu as imagens para o centro cirúrgico, via Software K-Pacs; (c) A partir das imagens de linfocintilografia, foram realizadas a caracterização dos territórios de drenagem linfática, baseados nas diferentes regiões do corpo, sendo elas axiais ou apendiculares. Estas regiões de drenagem foram comparadas com as descritas pela literatura, notadamente por Thompson et al. (2005) (Quadro 3), os quais propuseram diferentes tipos de drenagem dos melanomas.

3.4. Abordagem cirúrgica e patológica

3.4.1. Cirurgia para retirada do linfonodo sentinela

As respectivas cirurgias para retirada dos LNS/LNNS acometidos foram realizadas no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCRP-USP, com a equipe de cirurgiões plásticos. Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral. Utilizou-se em alguns pacientes o corante azul patente, 20 minutos antes da excisão dos LNS. Utilizou-se a sonda gama durante o procedimento intra-operatório, cujos resultados são citados. Entretanto, estes resultados da acurácia localizatória da sonda gama

não foram avaliados especificamente neste estudo, por tratar-se de projeto futuro de investigação. Os LNS encontrados e retirados foram enviados para exame anatomopatológico.

3.4.2. Avaliação dos exames anatomopatológicos

Para avaliar a positividade ou não para invasão metastática nos LNS retirados, foram consultados os prontuários dos pacientes através do Módulo ATHOS, pertencente ao Sistema HCRP-USP, uma rede intranet que disponibiliza as informações, laudos e resultados de exames realizados nos pacientes. Os LNS/LNNS foram avaliados pelo Serviço de Patologia (SERPAT) do Hospital das Clínicas – FMRP-USP, segundo protocolo sugerido pelo mesmo.

3.5. Método Estatístico

Por se tratar de um estudo prospectivo observacional, o qual se constituirá como base para futuros estudos, não se realizou no presente estudo testes de hipóteses e nem a aplicação de métodos estatísticos. A partir dos dados ora apresentados e discutidos, novos estudos deverão contemplar investigações específicas e apropriadamente delineadas.

3.6. Levantamento Bibliográfico

Foi realizado o levantamento bibliográfico na literatura nacional e em inglês utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS – Biblioteca Virtual da saúde – BVS – BIREME. <http://decs.bvs.br/>)

4. RESULTADOS

4.1. Características clínicas e demográficas

Foram avaliados prospectivamente através da linfocintilografia, 29 pacientes com lesão ressecada de melanoma, no período de fevereiro de 2009 a dezembro de 2010. Destes, 18 (62,07%) pacientes eram do sexo feminino e 11 (37,93%) do sexo masculino (Gráfico 1, Tabelas 1 e 2).

Gráfico 1: Avaliação demográfica segundo sexo.

A idade variou de 36 a 81 anos, sendo a média (desvio padrão, DP) de 60,66 anos (+/- 14,35 anos) (Tabelas 1 e 2).

Segundo a classificação dos melanomas, 15 (51,72%) pacientes apresentaram o tipo extensivo superficial, 10 (34,49%) eram do tipo nodular, 3 (10,34%) do tipo acral lentiginoso e apenas 1 (3,45%) do tipo lentigo (Gráfico 2, Tabelas 1 e 2).

Gráfico 2: Avaliação de pacientes segundo tipos de melanoma.

O nível de infiltração de Clark variou entre III e V. Um total de 4 (13,80%) pacientes apresentou nível III de infiltração de Clark, 19 (65,51%) apresentaram nível IV e 6 (20,69%) apresentaram nível V (Gráfico 3, Tabelas 1 e 2).

Gráfico 3: Avaliação do Nível de Clark dos pacientes acometidos por melanoma.

Em relação à espessura de Breslow, a mesma variou de 0,4mm a 16,6mm, sendo a média (desvio padrão, DP) de 4,53mm (+/- 4,56mm). Cinco pacientes (17,24%) apresentaram espessura de Breslow $\leq 1,00$ mm, 7 pacientes (24,14%) apresentaram espessura entre 1,01 – 2,00mm, 6 (20,69%) apresentaram entre 2,01 – 4,00mm e 11(37,93%) apresentaram $> 4,00$ mm (Gráfico 4, Tabelas 1 e 2).

Gráfico 4: Avaliação da Espessura de Breslow dos pacientes acometidos por melanoma.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Tipo de Melanoma	Região do Melanoma	Local do Melanoma	Espessura de Breslow (mm)	Nível de Clark
1 - MDB	F	78	extensivo superficial	Membro Superior	Antebraço E – Terço Posterior Distal.	1,3	IV
2 - MJL	F	52	extensivo superficial	Tronco Posterior	Dorsal D	1,5	IV
3- JFA	M	78	Nodular	Tronco Posterior	Dorsal E - Supra-escapular	5,0	IV
4- AS	M	81	nodular	Membro Inferior	Calcânhar E	13,3	V
5- JAB	M	60	extensivo superficial	Membro Superior	Ombro D	0,6	IV
6- FAL	F	64	Extensivo superficial	Tronco Posterior	Dorsal E	0,4	III
7- DMGG	F	50	Extensivo superficial	Tronco Posterior	Lombar D	1,7	IV
8- RVM	M	77	nodular	Tronco Anterior	Região Torácica D	4,5	III
9- FATS	F	46	nodular	Cabeça e Pescoço	Supraclavicular E	8,0	IV
10- AMA	M	36	nodular	Tronco Posterior	Dorsal E - Escapular	7,2	IV
11- CAM	M	40	Extensivo superficial	Cabeça e Pescoço	Infra-auricular D	0,8	IV
12- MCRC	F	46	Extensivo superficial	Membro Inferior	Posterior distal coxa E	3,4	IV
13- MGCM	F	67	nodular	Cabeça e Pescoço	Têmporo-frontal D	5,3	IV
14- CLCS	F	77	Acral lentiginoso	Membro Inferior	Calcânhar E	6,5	IV
15- AEL	F	79	Extensivo superficial	Cabeça e Pescoço	Supraclavicular D	5,0	IV
16- MDC	M	43	Extensivo superficial	Tronco Posterior	Lombar D	3,4	IV
17- LBMM	F	64	Extensivo superficial	Tronco Posterior	Escapular E	0,8	III
18- VAB	F	47	Extensivo superficial	Tronco Anterior	Abdômen Superior E	1,3	IV
19- MAT	F	69	Acral lentiginoso	Membro Inferior	Calcânhar D	1,2	IV
20- DSF	F	51	nodular	Cabeça e Pescoço	Parietal E	16,6	V
21- ES	M	77	lentigo	Tronco Posterior	Dorsal sup	13,6	V
22- HMM	M	72	nodular	Tronco Anterior	Esterno	2,2	IV
23- MACC	F	57	Extensivo superficial	Tronco Anterior	Infraclavicular D	0,7	IV
24- MEMS	F	75	Acral lentiginoso	Membro Inferior	Calcânhar D	14,5	V
25- QJO	F	49	Extensivo superficial	Cabeça e Pescoço	Hélice Auricular E	3,8	V
26- ACG	M	40	Extensivo superficial	Cabeça e Pescoço	Infra-orbitária E	2,9	V
27- SRSS	F	55	nodular	Membro Inferior	Medial perna D	1,8	III
28- DVS	F	76	Extensivo superficial	Membro Inferior	Posterior perna E	1,9	IV
29- FCC	M	53	nodular	Tronco Posterior	Dorsal Sup D	2,2	IV
Média		60,66				4,53	
Desvio Padrão		+/-14,35				+/- 4,56	

Legenda: M = Masculino; F = Feminino; ; sup = Superior; D = Direito; E = Esquerdo

4.2. Características linfocintilográficas

4.2.1. Localização da Lesão Primária do Melanoma

O local que mais freqüentemente apresentou melanomas foi a região do tronco posterior, observado em 9 (31,03%) pacientes, seguido pelos melanomas na região dos membros inferiores em 7 pacientes (24,14%), região da cabeça e pescoço em 7 (24,14%), região de tronco anterior em 4 (13,79%) e região dos membros superiores em 2 (6,90%) pacientes (Gráfico 5, Tabelas 1 e 2).

Gráfico 5: Região acometida pelo melanoma nos pacientes avaliados

4.2.2. Número de linfonodos-sentinela por paciente

No grupo estudado de 29 pacientes, apenas 2 (6,90%) não apresentaram drenagem do radiofármaco a partir do local da injeção, ainda que as imagens tenham sido adquiridas após

60 minutos da aplicação do mesmo. Nestes, um apresentava melanoma na região da cabeça (Paciente 11- Tabela 8) e o outro na região dorsal superior (Paciente 21 - Tabela 8).

Dos restantes 27 pacientes que apresentaram drenagem linfática, esta se deu para um único LNS em 8 pacientes (29,63%), para 2 LNS em 10 pacientes (37,04%), para 3 LNS em 6 pacientes (22,22%) e para 4 LNS em 3 pacientes (11,11%) (Gráfico 6, Tabela 2, Figura 11).

Gráfico 6: Número de LNS/LNNS encontrados nos pacientes avaliados.

Legenda: Nas figuras acima, encontramos 1 LNS na Paciente 15 (A), 2 LNS/LNS na Paciente 4 (B), 3 LNS/LNNS na Paciente 26 (C) e 4 LNS/LNNS na Paciente 16 (D).

Figura 11 - Imagens de linfocintilografia com o uso de flood, na projeção anterior, mostrando a drenagem linfática para diferentes números de linfonodos.

Tabela 2 – Resumo das informações dos pacientes.

VARIÁVEIS	PACIENTES	%
SEXO		
Feminino	18	62,07
Masculino	11	37,93
IDADE		
< 40 anos	1	3,45
40 - 59 anos	13	44,83
≥ 60 anos	15	51,72
NÍVEL DE CLARK		
III	4	13,80
IV	19	65,51
V	6	20,69
ESPESSURA DE BRESLOW		
≤ 1,0 mm	5	17,24
1,01 - 2,0 mm	7	24,14
2,01 - 4,0 mm	6	20,69
> 4,0 mm	11	37,93
TIPOS DE MELANOMA		
Superficial extensivo	15	51,72
Nodular	10	34,49
Acral lentiginoso	3	10,34
Lentigo	1	3,45
LOCALIZAÇÃO DO TUMOR		
Cabeça e pescoço	7	24,14
Tronco anterior	4	13,79
Tronco posterior	9	31,03
Membros superiores	2	6,9
Membros inferiores	7	24,14
NÚMERO DE LNS/LNNS		
1 LNS	8	29,63
2 LNS	10	37,04
3 LNS	6	22,22
4 LNS	3	11,11

Legenda: LNS = Linfonodo- sentinela.

4.2.3. Padrões de drenagem linfática

Quanto à **lateralidade**, dos 27 pacientes que apresentaram a drenagem do radiofármaco até no momento da realização da linfocintilografia, 24 (88,89%) apresentaram

drenagem apenas para a região ipsilateral à lesão (Figura 11 acima, em A, B e C, Gráfico 7), enquanto 3 (11,11%) apresentaram drenagem para regiões tanto ipsilateral quanto contralateral à lesão (Pacientes 2, 16 e 22 - Tabela 8, Gráfico 7, Figura 11 acima, em D). Nenhum dos pacientes avaliados apresentou drenagem apenas para a região contralateral.

Gráfico 7: Lateralidade da drenagem linfática.

(A)

(B)

Legenda: Nas figuras acima, encontramos 1 LNS para cada axila na Paciente 2 (A) e 2 LNS/LNNS para cada axila na Paciente 16 (B).

Figura 12- Linfocintilografia de tórax anterior com uso de flood de dois pacientes diferentes evidenciando drenagem bilateral para ambas as axilas.

Quanto à **distribuição dos LNS e LNNS em relação aos territórios de drenagem linfática**, dos 27 pacientes, 24 (88,89%) apresentaram drenagem linfática apenas para um único território, ie., para o território de drenagem biologicamente plausível, enquanto 3 (11,11%) apresentaram drenagem para dois territórios distintos, embora ipsilaterais (Pacientes 7, 9 e 18 - Tabela 8, Gráfico 8).

Gráfico 8: Número de territórios de drenagem linfática apresentado pelos pacientes avaliados.

No Paciente 7, a injeção lombar direita drenou para 2 regiões não contíguas e em sentidos diametralmente opostos, ie., inguinal direita e região torácica mamária direita (Figura 13); no Paciente 9, a injeção supraclavicular esquerda drenou também para 2 regiões de drenagem opostas mas próximas, ie., cervical esquerda e torácica axilar esquerda; finalmente, no Paciente 18, a injeção abdominal esquerda drenou para 2 territórios distantes e diametralmente opostos, ie., torácica axilar esquerda e inguinal esquerda.

Legenda: Em (A), vista posterior torácica, note os LNS/LNNS na região torácica mamária direita (setas amarelas), o ducto de drenagem linfática (seta azul) e o local da injeção do radiofármaco (seta vermelha). Em (B), vista posterior lombar, note o LNS na região inguinal direita (seta amarela), o ducto de drenagem linfática (seta azul) e o local de injeção do radiofármaco (seta vermelha).

Figura 13 – Imagens de Linfocintilografia da Paciente 7, de projeção posterior, evidenciando a drenagem linfática do radiofármaco Fitato-Tc99m para dois territórios de drenagem diferentes.

4.2.3.1. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de cabeça e pescoço

Dos 27 pacientes que apresentaram drenagem linfática, 6 (22,22%) apresentaram melanoma na região da **cabeça e pescoço** (Pacientes 9, 13, 15, 20, 25 e 26 - Tabela 1). **Quanto à lateralidade**, todos os 6 pacientes (100%) apresentaram drenagem para LNS ipsilaterais ao lado da lesão (Tabelas 3 e 8). Quanto ao **número de LNS e LNNS encontrados** nos sítios de drenagem dos melanomas de cabeça e pescoço, encontramos que 1 paciente drenou para 1 LNS/LNNS (Paciente 15 - Tabela 8 e Tabela 3), 1 paciente para 2 LNS/LNNS (Paciente 13 - Tabela 8 e Tabela 3), 3 pacientes para 3 LNS/LNNS (Pacientes 9, 25 e 26 - Tabela 8 e Tabela 3) e 1 paciente para 4 LNS/LNNS (Paciente 20 - Tabela 8 e Tabela 3). No total, foram 16 LNS/LNNS encontrados pela linfocintilografia em 6 pacientes, nos sítios de injeção na região cervical (local do melanoma), em uma taxa de 2,66 LNS/LNNS por paciente.

Tabela 3 – Padrões de drenagem linfática de melanomas de cabeça e pescoço

Local do melanoma	Região de drenagem	No. LNS/LNNS
Supraclavicular E	Axilar/cervical inf lat E	3/0
Supraclavicular D	Cervical lat D	1/0
Hélice auricular E	Cervical sup e inf E	3/0
Têmporo frontal D	Cervical lat D	2/0
Parietal E	Cervical post/submand E	2/2
Infra orbitária E	Cervical inf, sup/auricular E	3/0

4.2.3.2. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco anterior

Dos 27 pacientes que apresentaram drenagem linfática, 4 (14,81%) apresentaram melanomas na região do **tronco anterior** (Pacientes 8, 18, 22 e 23 - Tabela 1). **Quanto à lateralidade**, 3 pacientes tiveram drenagens para territórios ipsilaterais (os pacientes 8 e 23 drenaram para região axilar à direita e o paciente 18, com lesão no abdômen superior esquerdo, drenou para a região axilar e inguinal ipsilateral à esquerda; já o paciente 22, com lesão de linha média, no esterno, drenou interessantemente para as regiões axilares bilateralmente (Tabelas 4 e 8). Quanto ao **número de LNS e LNNS encontrados** nos sítios de drenagem dos melanomas de tronco anterior, encontramos que 3 pacientes drenaram para 2 LNS/LNNS (Pacientes 8, 22 e 23 - Tabela 8 e Tabela 4) e 1 paciente drenou para 3 LNS/LNNS (Paciente 18 - Tabela 8 e Tabela 4). No total, foram 9 LNS/LNNS encontrados pela linfocintilografia em 4 pacientes, nos sítios de injeção no tronco anterior (local do melanoma), em uma taxa de 2,25 LNS/LNNS por paciente.

Tabela 4 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco anterior

Local do melanoma	Região de drenagem	No. LNS/LNNS
Torácica E	Axilar E	2/0
Esterno	Axilar E e D	2/0
Infraclavicular D	Axilar D	2/0
Abdomen E	Inguinal e Axilar E	3/0

4.2.3.3. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco posterior

Dos 27 pacientes que apresentaram drenagem linfática, 8 (29,63%) apresentaram melanomas na região do **tronco posterior** (Pacientes 2, 3, 6, 7, 10, 16, 17, e 29 - Tabela 1). Destes, 6 pacientes (75,00%) apresentaram melanoma na região superior do tórax posterior (Região Dorsal) e 2 (25,00%) na região inferior do tórax posterior (Região Lombar). **Quanto à lateralidade**, 6 apresentaram drenagem para territórios ipsilaterais (Pacientes 3, 6, 7, 10, 17 e 29 - Tabela 8), enquanto 2 drenaram para territórios bilaterais (Pacientes 2 e 16 - Tabela 8). Quanto ao **número de LNS e LNNS encontrados** nos sítios de drenagem dos melanomas de tronco posterior, 4 pacientes drenaram para 1 LNS/LNNS (Pacientes 3, 6, 10 e 17 - Tabela 8 e Tabela 5), 2 drenaram para 2 LNS/LNNS (Pacientes 2 e 29 - Tabela 8 e Tabela 5) e 2 drenaram para 4 LNS/LNNS (Pacientes 7 e 16 - Tabela 8 e Tabela 5). No total, foram 16 LNS/LNNS encontrados pela linfocintilografia em 8 pacientes, nos sítios de injeção no tronco posterior (local do melanoma), em uma taxa de 2,00 LNS/LNNS por paciente.

Apenas um paciente (Paciente 7 - Tabela 8 e Tabela 5) apresentou melanoma na região lombar direita, sendo que o mesmo teve um padrão de drenagem linfática interessante: drenou para 2 LNS na região inguinal direita e também para 2 LNS localizados na região mamária direita. Um melanoma em região dorsal inferior direita (Paciente 16 - Tabela 8 e Tabela 5) também apresentou padrão de drenagem inesperada, drenando para 4 LNS, sendo 2 LNS na região axilar ipsilateral e 2 LNS na região axilar contralateral.

Tabela 5 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de tronco posterior

Local do melanoma	Região de drenagem	No. LNS/LNNS
Dorsal D	Axilar D e E	2/0
Dorsal D	Axilar D	1/1
Dorsal E	Axilar E	1/0
Supra-escapular E	Cervical inf-lat E	1/0
Escapular E	Axilar E	1/0
Escapular E	Axilar E	1/0
Dorsal inferior D	Axilar D e E	4/0
Lombar D	Inguinal D e mamária D	4/0

4.2.3.4. Descrição dos padrões de drenagem linfática de melanomas de membros superiores

Dos 27 pacientes que apresentaram drenagem linfática, 2 (7,40%) apresentaram melanomas nos **membros superiores** (Pacientes 1 e 5, Tabela 1). **Quanto à lateralidade**, ambos os pacientes (100%) apresentaram drenagem ipsilateral. Quanto ao **número de LNS e LNNS encontrados** nos sítios de drenagem dos melanomas de membros superiores, 1 drenou para 3 LNS/LNNS e 1 drenou para 2 LNS/LNNS (Tabelas 6 e 8). No total, foram 5 LNS/LNNS encontrados pela linfocintilografia em 2 pacientes, nos sítios de injeção no membro superior (local do melanoma), em uma taxa de 2,5 LNS/LNNS por paciente.

Tabela 6 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de membros superiores

Local do melanoma	Região de drenagem	No. LNS/LNNS
Antebraço (terço distal) E	Axilar E	2/0
Ombro D	Axilar e Supraclavicular D	3/0

4.2.3.5. Descrição dos padrões de drenagem linfática dos melanomas de membros inferiores.

Dos 27 pacientes que apresentaram drenagem linfática, 7 (25,93%) apresentaram melanomas nos **membros inferiores** (Pacientes 4, 12, 14, 19, 24, 27 e 28 - Tabela 1).

Quanto à lateralidade, todos os 7 pacientes (100%) apresentaram drenagem para a região inguinal ipsilateral, sendo 4 à esquerda (Pacientes 4, 12, 14 e 28 - Tabela 8) e 3 à direita (Pacientes 19, 24 e 27 - Tabela 8). Quanto ao **número de LNS e LNNS encontrados** nos sítios de drenagem dos melanomas dos membros inferiores, 3 pacientes drenaram para 1 LNS/LNNS (Pacientes 12, 27 e 28 - Tabela 8 e Tabela 7), 3 drenaram para 2 LNS/LNNS (Pacientes 4, 19 e 24 - Tabela 8 e Tabela 7) e 1 drenou para 3 LNS/LNNS (Paciente 14 - Tabela 8 e Tabela 7). No total, foram 12 LNS/LNNS encontrados pela linfocintilografia em 7 pacientes, nos sítios de injeção no membro inferior (local do melanoma), em uma taxa de 1,7 LNS/LNNS por paciente.

Tabela 7 - Padrões de drenagem linfática de melanomas de membros inferiores

Local do melanoma	Região de drenagem	No. LNS/LNNS
Calcanhar E	Inguinal E	2/0
Calcanhar E	Inguinal E	3/0
Calcanhar D	Inguinal D	1/1
Calcanhar D	Inguinal D	2/0
Coxa (post-distal) E	Inguinal E	1/0
Perna (medial) D	Inguinal D	1/0
Perna (posterior) E	Inguinal E	1/0

Tabela 8 – Características linfocintilográficas dos pacientes

Paciente	LCINTI Data	LCINT No. Total de LN (LNS / LNNS)	LCINT Região de Drenagem	LCINT Padrão de Drenagem	LCINT Vias Linfáticas Visíveis
1 –MDB	30/11/09	2 (2/0)	Região torácica axilar E	Ipsilateral	não
2 -MJL	17/08/09	2 (2/0)	Região torácica axilar D e E	Bilateral	sim
3- JFA	06/07/09	1 (1/0)	Região cervical infero-lateral E	Ipsilateral	não
4- AS	20/07/09	2 (2/0)	Região inguinal E	Ipsilateral	não
5- JAB	15/12/08	3 (3/0)	Regiões torácica axilar e supraclavicular D	Ipsilateral	não
6- FAL	02/02/09	1 (1/0)	Região torácica axilar E	ipsilateral	não
7- DMGG	02/02/09	4 (4/0)	Região inguinal e torácica mamária D	ipsilateral	sim
8- RVM	16/02/09	2 (2/0)	Região torácica axilar D	ipsilateral	sim
9- FATS	04/05/09	3 (3/0)	Região torácica axilar e cervical infero-lateral E	ipsilateral	não
10- AMA	18/05/09	1 (1/0)	Região torácica axilar E	ipsilateral	não
11- CAM	21/05/10	0	-----	-----	----
12- MCRC	25/05/09	1 (1/0)	Região inguinal E	ipsilateral	não
13- MGCM	01/06/09	2 (2/0)	Região cervical lateral D	ipsilateral	não
14- CLCS	08/06/09	3 (3/0)	Região inguinal E	ipsilateral	sim
15- AEL	25/01/10	1 (1/0)	Região cervical lateral D	ipsilateral	não
16- MDC	08/02/10	4 (4/0)	Região torácica axilar D e E	bilateral	não
17- LBMM	22/02/10	1 (1/0)	Região torácica axilar E	ipsilateral	sim
18- VAB	22/02/10	3 (3/0)	Região inguinal e torácica axilar E	ipsilateral	não
19- MAT	08/03/10	2 (1/1)	Região inguinal D	ipsilateral	não
20- DSF	16/02/09	4 (2/2)	Região cervical post e submandibular E	ipsilateral	não
21- ES	18/01/10	0	-----	----	----
22- HMM	11/12/08	2 (2/0)	Região torácica axilar D e E	bilateral	não
23- MACC	11/12/08	2 (2/0)	Região torácica axilar D	ipsilateral	não
24- MEMS	19/04/10	2 (2/0)	Região inguinal D	ipsilateral	não
25- QJOO	19/04/10	3 (3/0)	Cadeias cervical inferior e superior E	ipsilateral	não
26- ACG	16/03/10	3 (3/0)	Cadeia cervical sup, inf e anterior ao pavilhão auricular E	ipsilateral	não
27- SRSS	17/05/10	1 (1/0)	Região inguinal D	ipsilateral	não
28- DVS	31/05/10	1 (1/0)	Região inguinal E	ipsilateral	não
29- FCC	13/09/10	2 (1/1)	Região torácica axilar D	ipsilateral	sim

Legenda: LCINTI= Linfocintilografia, LS= Linfonodo, LNS = Linfonodo-sentinela, LNNS = Linfonodo não-sentinela, D = Direita, E = Esquerda, post = posterior, inf = inferior.

4.3. Características cirúrgicas

4.3.1. Retirada de LNS

O corante azul patente foi aplicado em 12 (41,38%) dos 29 pacientes incluídos e que foram operados (Gráfico 9).

Gráfico 9: Pacientes que foram submetidos ao uso do corante azul.

A sonda gama foi utilizada em 27 (93,10%) dos pacientes avaliados (Gráfico 10).

Gráfico 10: Pacientes que foram submetidos ao uso da Sonda Gama.

Em 23 (79,30%) dos 29 pacientes, foi realizada a excisão dos LNS/LNNS (Gráfico 11). Dos 6 pacientes restantes, 2 (6,90%) não apresentaram drenagens do radiofármaco para LNS/LNNS e, portanto, não foram submetidos à pesquisa do LNS/LNNS (Pacientes 11 e 21 - Tabela 8) e 4 (13,80%) pacientes não fizeram a biópsia pela impossibilidade de localizá-los durante o ato cirúrgico (Pacientes 3, 10 e 18 - Tabela 9) ou porque embora fosse encontrado o LNS, este era inoperável por ser muito profundo (Paciente 26 - Tabela 9).

Gráfico 11: Pacientes submetidos à excisão dos LNS/LNNS.

4.3.2. Avaliação dos exames anátomo-patológicos

Dos 23 exames anatomopatológicos realizados nos LNS ressecados, 6 pacientes (26,09%) (Pacientes 7, 9, 24, 26, 27, 29 - Tabela 9, Gráfico 12) apresentaram comprometimento metastático, sendo 4 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, idade entre 40 e 75 anos (média 53,17), Breslow entre 1,7 e 14,5mm, 1 (16,67%) com Clark III, 3 (50%) com Clark IV e 2 (33,33%) com Clark V. Destes 6 pacientes, 3 apresentaram infiltração em todos os LNS/LNNS rastreados e outros 3 pacientes apresentaram infiltração em metade dos LNS/LNNS pesquisados. Dezesete pacientes (73,91%) não apresentaram sinais de infiltração metastática em nenhum dos LNS/LNNS pesquisados (Gráfico 12).

Gráfico 12: Resultados das biópsias realizadas.

Tabela 9 – Características cirúrgicas dos pacientes.

Paciente	Data da Cirurgia	Azul Patente	No. LNS corados Azul Patente	Uso da Sonda Gama	No. LNS Retirados (Infiltrados)	Biópsia	Tempo de Seguimento (m)	Observação
1 - MDB	30/11/09	não	---	sim	2 (0)	negativo	13	
2 - MJL	17/08/09	não	---	sim	2 (0)	negativo	15,5	
3- JFA	06/07/09	não	---	sim	0 (0)	NR	17	LCINT (-)
4- AS	20/07/09	não	---	sim	2 (0)	negativo	16,5	
5- JAB	15/12/08	sim	ND	sim	3 (0)	negativo	24	
6- FAL	02/02/09	não	---	sim	1 (0)	negativo	22	
7- DMGG	05/02/09	sim	2	sim	4 (1)	neg/pos	22	
8- RVM	16/02/09	sim	2	sim	2 (0)	negativo	21,5	
9- FATS	04/05/09	não	---	sim	2 (2)	positivo	17	
10- AMA	18/05/09	não	---	sim	0 (0)	NR	18,5	LCINT (-)
11- CAM	21/05/10	não	---	não	0	NR	18,5	LCINT (-)
12- MCR	25/05/09	sim	1	sim	1 (0)	negativo	18	
13-MGCM	01/06/09	não	---	sim	2 (0)	negativo	18	
14- CLCS	08/06/09	não	---	sim	3 (0)	negativo	18	
15- AEL	25/01/10	sim	1	sim	1 (0)	negativo	11	
16- MDC	08/02/10	sim	2	sim	4 (0)	negativo	10	
17- LBMM	22/02/10	sim	ND	sim	1 (0)	negativo	9	
18- VAB	22/02/10	sim	3	sim	3 (0)	negativo	9	
19- MAT	08/03/10	sim	1	sim	2 (0)	negativo	9	
20- DSF	16/02/09	sim	ND	sim	0 (0)	NR	9,5	LCINT (-)
21- ES	18/01/10	não	---	não	0	NR	10,5	LCINT (-)
22- HMM	11/12/08	sim	1	não	2 (0)	negativo	24	
23- MACC	01/12/08	sim	2	não	2 (0)	negativo	24	
24- MEMS	19/04/10	não	---	sim	2 (2)	positivo	7,5	
25- QJO	19/04/10	não	---	sim	0 (0)	NR	7,5	LCINT (-)
26- ACG	26/04/10	não	---	sim	3 (1)	neg/pos	7	
27- SRSS	17/05/10	não	---	sim	1 (1)	positivo	6,5	
28- DVS	31/05/10	não	---	sim	1 (0)	negativo	6	
29- FCC	13/09/10	nao	---	sim	2 (1)	neg/pos	2,5	

Legenda: LNS = Linfonodo- sentinela; NR = Não realizado; ND = Não disponível; m = tempo em meses; LCINT (-) = Não foram encontrados LNS/LNNS na linfocintilografia, neg/pos = Negativo e/ou positivo.

4.4. Otimização da técnica de Linfocintilografia:

Finalmente, o objetivo geral desse projeto de pesquisa de mestrado foi o de revisar e implementar a técnica diagnóstica da linfocintilografia. Como resultados práticos destes projeto, melhorias foram feitas, as quais descrevemos a seguir:

- (a) Foi implementada a utilização de um formulário para o registro dos dados referentes a este projeto de pesquisa e que será utilizado, doravante, no registro das informações relativas à linfocintilografia;
- (b) Padronização da administração de 4 injeções intradérmicas do radiofármaco Fitato marcado com ^{99m}Tc (Fitato – ^{99m}Tc) ao redor do sítio do melanoma, considerando que antes deste projeto, o número de injeções ficava a critério de cada médico nuclear, tendo variado progressivamente de 2 a 4 injeções;
- (c) Padronização da aquisição das imagens após 60 minutos das injeções. Tal janela temporal tem fundamento no fato de que imagens adquiridas muito antes de 60 minutos podem ser muito precoces ao tempo necessário para a drenagem linfática do radiofármaco até no LNS. Por outro lado, a injeção mais tardia que 60 minutos poderá documentar a drenagem linfática do radiofármaco para LNNS, além dos LNS que se deseja imagear;
- (d) Padronização do uso de um simulador de radiação de fundo (também denominado *Flood*), preenchido com Fitato marcado com ^{99m}Tc (Fitato – ^{99m}Tc), o qual posicionado e movimentado em posição oposta ao do detector, tendo como centro o corpo do paciente, permite então a criação de uma radiação de fundo que criará uma imagem do perfil do corpo do paciente.

5. DISCUSSÃO

5.1. Características clínicas e demográficas

O número de pacientes avaliados no presente estudo foi bastante inferior às séries com grandes casuísticas e com longa duração de estudo e seguimento clínico-cirúrgicos. Encontramos um predomínio de envolvimento por melanoma em população feminina (62,07%). Esta característica clínica não é similar a outros estudos da literatura. A maioria descreve uma distribuição por gênero com predomínio do sexo masculino (Uren et al., 1993; Berger et al., 1997; Cascinelli et al., 2000; Clary et al., 2000; Doubrovsky et al., 2004; Uren et al., 2006; Rossi et al., 2006), enquanto um número menor de estudos descrevem um predomínio do sexo feminino (Mudun et al., 1996; Kapteijn et al., 1997; Jansen et al., 2000; Van der ploeg et al., 2009). Os dados fornecidos pelo INCA 2009-2010, o qual avalia o acometimento de pacientes com melanoma em diferentes regiões do Brasil, mostra que na região Sudeste, o acometimento de homens e mulheres é similar, mas no Estado de São Paulo, ocorre um acometimento ligeiramente maior na população do sexo feminino. O INCA também avaliou que a região Sul é onde ocorre a maior porcentagem de acometimento de pacientes com melanoma, talvez em virtude das características caucasianas da maioria da população.

A média de idade dos nossos pacientes foi de aproximadamente 60 anos, o que é similar ao descrito na literatura, a qual evidencia maior envolvimento pelo melanoma em populações mais idosas, com média de idade variando entre 47 e 65 anos (Kapteijn et al., 1997; Berger et al., 1997; Clary et al., 2000; Cascinelli et al., 2000; Jansen et al., 2000; Doubrovsky et al., 2004; Rossi et al., 2006; Van der ploeg et al., 2009).

A classificação dos tipos de melanomas encontrados em nossa casuística foi similar ao encontrado na maioria das literaturas, com predomínio do tipo extensivo superficial (51,72%), seguido do nodular (34,48%), acral lentiginoso (10,35%) e lentigo (3,45%) (Kapteijn et al., 1997; Kettlewell et al., 2006; Garbe et al., 2010).

O nível de infiltração de Clark em nossa casuística ocorreu de forma decrescente dos níveis IV (19 pacientes), V (6 pacientes) e III (4 pacientes). Nosso estudo apresentou

resultados similares aos descritos por Clary et al. (2001), o qual apontou que 76% dos pacientes estudados apresentaram níveis IV/V, e 17% níveis II/III. Por outro lado, nossos dados diferem dos achados descritos por Sapienza et al. (2004), o qual avaliaram 92 pacientes e encontrou em ordem decrescente, nível III (42%), nível IV (25%), nível V (18%), nível II (13%) e nível I (1,5%) e dos achados encontrados por Rossi et al. (2006), que observaram um predomínio do nível IV (46,69%), seguido do nível II (37,46%), III (8,38%), V (4,49%) e I (0,69%).

Quanto à espessura de Breslow, nossa casuística apresentou, em valor decrescente de espessura: 11 pacientes com espessura $> 4,00\text{mm}$; 7 pacientes com espessura $1,01 - 2,00\text{mm}$; 6 pacientes com espessura entre $2,01 - 4,00\text{mm}$ e 5 pacientes com espessura $\leq 1,00\text{mm}$. Este padrão de distribuição é relativamente diferente ao encontrado por outros pesquisadores. Rossi et al. (2006) descreveram predomínio de espessura entre $1,01 - 2,0\text{mm}$, seguido por $2,01 - 4,0\text{mm}$, $\leq 1,00\text{mm}$ e $> 4,00\text{mm}$, enquanto Clary et al. (2001) descreveram um predomínio decrescente de $1,01 - 2,0\text{mm}$, seguido por $2,01 - 4,0\text{mm}$, $> 4,00\text{mm}$ e $\leq 1,00\text{mm}$. Finalmente, Kapteijn et al. (1997) encontraram uma média de $2,4\text{mm}$, mas com a maioria (88,33%) dos pacientes apresentando uma espessura $> 4,00\text{mm}$.

5.2. Características linfocintilográficas

Em relação à **localização da lesão primária do melanoma**, as áreas mais freqüentemente envolvidas em nossos pacientes, em ordem decrescente de ocorrência foram: tronco posterior em 9 (31,03%) pacientes, membros inferiores em 7 (24,14%), cabeça e pescoço em 7 (24,14%), tronco anterior em 4 (13,79%) e membros superiores em 2 (6,90%). Estes achados, apesar da nossa pequena casuística, somente são similares com as localizações mais descritas na literatura no que se refere ao predomínio de melanoma em tronco posterior, seguido do acometimento em membros inferiores. Nossos resultados divergem, entretanto quanto às localizações nas demais regiões, já que os mesmos encontraram acometimento em maior proporção, respectivamente, em membros superiores, cabeça e pescoço e tronco anterior (Uren et al., 2003; Uren, 2004; Thompson; Uren, 2005; Uren et al., 2006; Rossi et al., 2006).

Em relação ao **número de LNS e LNNS encontrados por paciente**, podemos afirmar que a técnica da linfocintilografia foi eficaz para evidenciar LNS ou LNNS em 27 (93,10%) de 29 pacientes investigados. A literatura mostra que a técnica de linfocintilografia é eficaz em identificar os LNS em aproximadamente 98% dos casos e se associada a outras técnicas como corante azul patente e sonda gama, essa porcentagem chega entre 99 e 100% (Kapteijn et al., 1997; Mariani et al., 2002; Sapienza et al., 2004).

A escolha pela latência de 60 minutos entre a injeção do radiofármaco e o início da aquisição das imagens se deve à comparação com o guia dos procedimentos realizados pela Sociedade Americana de Medicina Nuclear (SNM), a qual defende a realização das imagens de linfocintilografia em pacientes com melanoma após 30-60 minutos da aplicação das injeções de radiofármacos (Alazraki et al., 2002). A Associação Européia de Medicina Nuclear (European Association of Nuclear Medicine – EANM) também defende um tempo de aquisição das imagens entre 1- 2h da aplicação das injeções, desde que sejam usadas partículas pequenas (5-50nm) (ChaKera et al., 2009).

Em relação à **distribuição total, agrupando LNS e LNNS, nos territórios de drenagem linfática**, dos 27 pacientes, a maioria, 10 (37,04%) apresentaram drenagem para 2 LNS, 8 (29,63%) para 1 LNS, 6 (22,22%) para 3 LNS e 3 (11,11%) para 4 LNS. A literatura descreve que a maioria dos pacientes drena para um único LNS, seguido de 2 LNS e uma minoria para 3 ou mais LNS (Cascinelli et al., 2000; Uren et al., 2003; Rossi et al., 2006).

Quanto à **lateralidade dos padrões de drenagem linfática**, encontramos que aproximadamente 88,89% dos pacientes drenaram exclusivamente para áreas ipsilaterais, enquanto que 11,11% drenaram bilateralmente para territórios distintos e nenhum paciente drenou exclusivamente para um território contralateral ao da lesão. Contrariamente, encontramos na literatura que melanomas situados em tronco (anterior ou posterior) e cabeça e pescoço, drenam a maioria para área ipsilateral à lesão, seguida por contralateral e bilateral. Já melanomas localizados nas extremidades, a maioria drena para área ipsilateral à lesão, seguida por uma minoria bilateral (Uren et al., 2003; Thompson; Uren, 2005; Uren et al., 2006).

A drenagem linfática na região da **cabeça e pescoço** evidenciou que em 100% dos casos, todos apresentaram drenagem para região ipsilateral à lesão e metade deles (50%) drenou para 3 LNS/LNNS. Estudos mostram que melanomas localizados na região de cabeça e pescoço não apresentam padrões de drenagem previsíveis, e a drenagem para vários LNS é bastante comum (Jansen et al., 2000). Segundo Pitman (2005), 24 a 60% dos LNS são encontrados em lugares inesperados ou discordantes. O estudo de Uren (2004) mostrou que

de um total de 578 pacientes com melanoma nesta região, 33% apresentaram drenagem para LNS discordantes com a predisposição clínica. E a drenagem cruzando a linha média pode ser vista em 10% dos casos.

A realização da linfocintilografia pré-operatória é um tanto complicada para melanomas que se encontram em cabeça e pescoço em virtude da complexidade do sistema linfático desta região. Além de possuírem inúmeros linfonodos numa área pequena, inúmeros fatores contribuem para a dificuldade de se predizer o respectivo padrão de drenagem linfática. A injeção de radiofármaco trafega muito rapidamente pela cabeça e pescoço tornando difícil a visualização do primeiro linfonodo (LNS). Quando os LNS são visualizados, estes são tão pequenos, ficando difícil a diferenciação entre LNS e LNNS. Além disso, outro problema é a proximidade do local do tumor e o linfonodo, deixando-o obscuro quando isso acontece (Mar et al., 2007).

A drenagem linfática na região de **tronco anterior** foi previsível em 3 de 4 pacientes avaliados. Melanomas localizados acima da cintura drenaram para região axilar, sendo 75% ipsilateral e 25% bilateral. A drenagem linfática da região anterior do tórax geralmente ocorre para linfonodos esperados, e tendem menos a cruzar a linha média em comparação com tronco posterior. Os canais da parte superior do tórax drenam para região axilar e raramente atravessam a clavícula para linfonodos localizados no pescoço. Aqueles que drenam para o pescoço provém de regiões mais restritas da parte superior do tórax e podem ser vistos em melanoma de parte superior de tronco posterior (Uren et al., 2003). Drenagem contralateral é menos comum do que nas costas, e no estudo de Uren (2004), ela ocorreu em 20% dos casos. Thompson et al. (2005) apontaram drenagem para LNS axilares contralaterais em 12% e para axilar bilateral em 11% dos pacientes. Dos melanomas que drenaram para virilha, a maioria drenou para região ipsilateral.

O melanoma na região de abdômen avaliado em nossa pesquisa apresentou uma drenagem imprevisível, drenando tanto para região inguinal quanto axilar, mas sem cruzar a linha média. Em todos os estudos observados, nenhum deles apresentou tal padrão de drenagem.

A drenagem linfática de melanomas localizados na região de **tronco posterior** acima da cintura foi para regiões axilares, sendo a maioria ipsilateral e somente um caso drenou bilateral, mostrando que os canais linfáticos cruzam a linha média do corpo. Nosso estudo está de acordo com os demais estudos comparados, pois a maioria dos melanomas de tronco posterior apresenta drenagem linfática esperada, como para axila e virilha (Thompson; Uren, 2005; Uren et al., 2006; Mohr et al., 2009). O estudo de Uren (2004) avaliou 1086 pacientes

com melanoma de tronco posterior e apontou que 91% desses pacientes apresentaram drenagem para região axilar e apenas 11% para a região da virilha. Um estudo posterior de Thompson et al. (2005) com 1057 pacientes também mostrou que a maioria drenou para axila, entretanto, 256 (28%) pacientes para região contralateral e 228 (25%) bilateral. E apenas 105 drenaram para virilha. Porém, é bastante comum que a drenagem para axila e virilha possa estar associada com outras regiões, como região supraclavicular ou até mesmo para linfonodos do pescoço (Uren et al., 2003). Em nosso estudo, tivemos apenas um caso drenando somente para região cervical ipsilateral.

Alguns padrões de drenagem inesperada também podem ser vistos na literatura, como para o espaço triangular intermuscular (lateral à escápula e atrás da axila) e em menor proporção atravessando a parede posterior do corpo diretamente para LNS localizados nas áreas retroperitoniais, para-aórticas e paravertebrais (Uren et al., 2003; Uren, 2004; Uren et al., 2006). O estudo de Hennessy et al. (2010) avaliou 293 pacientes com melanoma em região superior do tronco e detectou que 14 (5%) pacientes apresentaram drenagem para espaço triangular intermuscular, sendo que desses 14, 11 (79%) apresentaram concomitantemente drenagem para região axilar. Isso contrasta com a nossa pesquisa, pois não encontramos nenhum padrão inesperado destes tipos citados acima.

Em relação com os melanomas localizados abaixo da linha da cintura, os dois apresentaram padrões de drenagem inesperados. Um caso apresentou drenagem para virilha, considerado o padrão esperado, mas também para região mamária, ambos ipsilaterais. Similarmente, o estudo de Uren et al. (1993), avaliou 209 casos de melanoma de tronco, e apenas um (0,5%) apresentou drenagem para região mamária interna. O outro caso do nosso estudo drenou para axila bilateral. Ambos mostram que, ocasionalmente, os canais linfáticos cruzam a linha horizontal de Sappey ao redor da cintura, passando para a axila ao invés de drenar para virilha.

A drenagem linfática na região de **membros superiores** ocorreu de forma esperada e previsível para 1 dos 2 pacientes que apresentaram melanoma nesta região. Melanoma em antebraço drenou para região axilar ipsilateral, não manifestando nenhum LNS na região epitroclear. Diferentemente de nosso estudo, Uren (2004) encontrou drenagem de melanomas localizados em antebraço e mão para LNS localizados na região epitroclear em 20% dos pacientes avaliados. Num estudo posterior, Thompson et al. (2005) detectaram a drenagem para a região epitroclear em 36 de um total de 171 pacientes com melanomas no antebraço e mão, mas também apresentavam drenagem diretamente para região acima da axila em 45 (8%) pacientes. Linfonodos em trânsito também foram encontrados em 23 (4%) dos pacientes

deste estudo. Estes linfonodos também precisam ser retirados e investigados, pois podem apresentar micrometástases. Podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, porém uma das regiões mais comuns de serem encontrados é no meio do úmero, recebendo drenagem de melanomas localizados em antebraço (Uren et al., 2000). Estudos hoje evidenciam que a drenagem para esta região é mais comum do que se pensava antigamente (Uren et al., 2003). O estudo de Uren (2004) também detectou drenagem direta para regiões acima da axila, como região supraclavicular, interpeitoral, lateral da base do pescoço e espaço intermuscular triangular em 6% dos 608 pacientes com melanoma em membros superiores. Esses pacientes usualmente apresentavam um LNS na região axilar e a drenagem linfática para esses sítios inesperados ocorreu por um canal linfático mais discreto. Similarmente com este estudo, encontramos drenagem de melanoma em ombro para região axilar e também para região supraclavicular, ambas ipsilaterais.

A drenagem linfática na região de **membros inferiores** foi para região inguinal ipsilateral em 100% dos casos. Similarmente, Uren et al. (2003) observaram a drenagem para região inguinal em 100% dos 712 pacientes avaliados com melanoma em membros inferiores, e destes, somente 1 paciente, o qual sofreu cirurgia na virilha ipsilateral há anos atrás, apresentou drenagem para ambas virilhas. Destes 712, 481 pacientes apresentaram melanoma em pernas e pés, e 38 (8%) além da drenagem para região inguinal, drenaram também para linfonodos poplíteos. Em nosso estudo, não foram encontrados LNS na região poplíteica. Dos 7 pacientes que apresentaram lesão nestas regiões, todos drenaram para região inguinal. Em outro estudo de Uren et al. (2006), a drenagem poplíteica foi encontrada em 9% dos pacientes com lesão nestas áreas.

5.3. Características cirúrgicas

A linfocintilografia tem contribuído muito para a visualização dos padrões de drenagem linfática e os LNS acometidos. O estado patológico do LNS é considerado um importante fator no prognóstico do melanoma. A biópsia do LNS nos permite avaliar este estado patológico e seleciona os pacientes que deverão ser submetidos ao completo esvaziamento da cadeia linfática nos casos de acometimento metastático, além de diminuir a

morbidade pós-operatória daqueles com resultado negativo para invasão metastática no LNS (Uren, 2006).

Em nossa pesquisa, o corante azul patente foi usado em uma minoria dos pacientes (41,38%), já que a linfocintilografia mostra uma acurácia de 98% (Mariani et al., 2002). Alguns autores preconizam o uso isolado do azul patente, o que pode apresentar falha de até 20% na identificação do LNS, requer grande experiência e tempo, dada a necessidade de maior dissecação, além de estar associado com maiores complicações pós-operatórias e resultados estéticos inferiores (Silva et al., 2001). Em nosso estudo, associamos na maioria dos pacientes (86,21%), o uso da sonda gama intraoperatória. O uso da linfocintilografia associada com a sonda gama, juntamente ou não com o azul patente, chegam a apresentar um sucesso de quase 100% na detecção do LNS (Silva et al., 2001).

Dos exames anatomopatológicos avaliados, apenas uma minoria (26,09%) apresentou comprometimento metastático nos LNS, sendo a maioria (66,67%) do sexo feminino e média de idade por volta de 53 anos. Esse resultado é similar com o descrito por Kettlewell et al. (2006), o qual encontraram de um total de 105 pacientes, 22% com LNS acometidos por metástases.

Dos pacientes que apresentaram biópsia positiva nos linfonodos, metade (50%) apresentaram Clark IV, o que é um achado plausível, já que o nível de Clark representa o grau de invasão do tumor através dos diferentes níveis microscópicos da pele (Balch et al., 2001).

6. LIMITAÇÕES

Para o presente momento, não foi realizado nenhuma correção das imagens e também não foram aplicados métodos estatísticos para a o teste de hipóteses científicas. Também não foi realizado estudo semiquantitativo prognóstico de infiltração dos LNS.

Como idéia para estudos futuros, propomos a realização de estudo semiquantitativo prognóstico de infiltração de linfonodos e valor prognóstico da linfocintilografia.

7. CONCLUSÕES

7.1. Características clínicas e demográficas

Em nossa amostra de pacientes com melanoma, observamos um predomínio de pacientes do sexo feminino, em população mais idosa e com grande grau de invasão do tumor na pele.

7.2. Características linfocintilográficas

- a) Houve predomínio de acometimento do melanoma na região do tronco posterior;
- b) A técnica de linfocintilografia foi eficaz em evidenciar LNS/LNNS em 93,10% dos pacientes submetidos a esta técnica;
- c) Houve predominância de drenagem linfática para 2 LNS/LNNS.
- d) Houve territórios de drenagem linfática inesperados em pacientes com melanoma em cabeça e pescoço, tronco anterior e tronco posterior;
- e) Não encontramos LNS/LNNS localizados na região epitroclear em pacientes com melanoma em membros superiores;
- f) Não encontramos LNS/LNNS na região poplíteia de pacientes com melanoma em membros inferiores.

7.3. Características cirúrgicas

Encontramos envolvimento metastático linfonodal em praticamente um quarto dos pacientes (26,09%). Este achado enfatiza a grande importância da realização da biópsia do LNS. Por meio dessa técnica, os pacientes com invasão linfonodal puderam submeter-se ao esvaziamento completo da cadeia linfática, favorecendo a sobrevida dos mesmos.

7.4. Otimização da técnica de linfocintilografia

A otimização da técnica de linfocintilografia, favorecida pelo presente projeto de pesquisa, permitiu uma melhor visualização das vias linfáticas, possibilitando uma abordagem cirúrgica em menor tempo, assim como uma diminuição da morbidade decorrente do período pós-cirúrgico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alazraki N, Glass EC, Castronovo F, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and the Use of Intraoperative Gamma Probe for Sentinel Lymph Node Localization in Melanoma of Intermediate Thickness. Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines Manual. J Nucl Med 2002 Jun; 135-40.

Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, et al. Gamma-probe-guided Lymph Node Localization in Malignant Melanoma. Surg Oncol. 1993 Oct; 2(5): 303-308.

Balch CM, Buzaid AC, Soong S. Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2001 Aug 15; 19(16): 3635-48.

Balch CB, Gershenwald JE, Soong S, et al. Final Version of 2009 ACJJ Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. 2009 Dec 20; 27(36): 6199-6206.

Belhocine TZ, Scott AM, Even-sapir E, et al. Role of Nuclear Medicine in the Management of Cutaneous Malignant Melanoma. J Nucl Med. 2006 Jun; 47(6): 957-67.

Berman CG, Choi J, Hersh MR, et al. Melanoma Lymphoscintilography and Lymphatic Mapping. Seminars in Nuclear Medicine. 2000 Jan; 30(1): 49-55.

Berger DH, Feig BW, Podoloff D, et al. Lymphoscintigraphy as a Predictor of Lymphatic Drainage from Cutaneous Melanoma. Ann Surg Oncol. 1997; 4(3): 247-51.

Bergqvist L, Strand SE, Hafstrom L, et al. Lymphoscintigraphy in Patients with Malignant Melanoma: A Quantitative and Qualitative Evaluation of its Usefulness. Eur J Nucl Med. 1984; 9(3): 129-35.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2010. 100p.

Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, et al. Role of Computed Tomography in The Staging of Primary Melanoma. J Clin Oncol. 1993 Apr; 11(4): 638-43.

Cabanãs RM. An Approach for the Treatment of Penile Carcinoma. Cancer. 1977 Feb; 39(2): 456-66.

Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Melanoma: The Who Melanoma Program Experience. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(6): 469-74.

Chakera AH, Hesse B, Burak Zeynep, et al. EANM-EORTC General Recommendations for Sentinel Node diagnostics in Melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009.

Choi EA, Gershenwald JE. Imaging Studies in Patients with Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Oct;16: 403-30.

Clary BM, Brady MS, Lewis JJ. et al. 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*. 2000; 233(2): 250-58.

Cochran AJ, Essner R, Rose DM. et al. Principles of Sentinel Lymph Node Identification: Background and Clinical Implications. *Langenbeck's Arch Surg*. 2000 Jun 27; 385: 252-60.

Czerniecki BJ, Bedrosian I, Faries M, et al. Revolutionary Impact of Lymphoscintigraphy and Intraoperative Sentinel Node Mapping in the Clinical Practice of Oncology. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2001 Apr; 31(2): 158-64.

Day CL, Sober AJ, Kopf AW. A Prognostic Model for Clinical Stage I Melanoma of the Upper Extremity. The Importance of Anatomical Subsites in Predicting Recurrent Disease. *Ann Surg*. 1981 Apr; 193(4): 436-40.

Doubrovsky A, Wilt JHW, Scolyer RA. Sentinel Node Biopsy Provides more Accurate Staging than Elective Lymph Node Dissection in Patients with Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(9): 829-36.

Dummer R, Hauschild A, Pentheroudakis G. Cutaneous Malignant Melanoma: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May; 20; Suppl 4:129-31.

Fuchs WA. Normal Radiologic Anatomy of the Lymphatics and Lymph Nodes. In: Baum, S. Abrams' *Angiography: Vascular and Interventional Radiology*. 4a.ed, V.2, Philadelphia: 1997p.1871-1889.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence-based and Interdisciplinary Consensus-based German Guidelines: Systemic Medical Treatment of Melanoma in the Adjuvant and Palliative Setting. *Melanoma Research*. 2008 Apr; 18(2): 152-60.

Garbe C, Terheijden P, Keilholz U. et al. Treatment of Melanoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105(49): 845-51.

Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and Treatment of Melanoma: European Consensus-based Interdisciplinary Guideline. *European Journal of Cancer.* 2010 Dec; 46: 270-83.

Geneser F. Pele. In: *Histologia com Bases Moleculares.* 3a.ed. Rio de Janeiro: p.351-367, 1999.

Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, 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 Mar; 17(3): 976-93.

Giblin V, Thomas JM. Incidence, Mortality and Survival in Cutaneous Melanoma. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2007 May; 60: 32-40.

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep; 220(3): 391-401.

Hennessy SA, Dengel LT, Hranjec T, et al. A Triangular Intermuscular Space Node in Melanoma: Association with Axillary Lymphatic Drainage. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2465-70.

Hochwald SN, Coit DG. The Role of Elective Lymph Node Dissection in Melanoma. *Semin Surg Oncol.* 1998 Jun; 14(4): 276-82.

Iyeyasu H, Fraianella L. Estadiamento do Câncer. In: Lopes, A. *Oncologia para a Graduação.* 2a.ed, São Paulo: 2008. p.299-310.

Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE. et al. Reliability of Sentinel Nodes in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7(8): 624-30.

Kapteijn BAE, Nieweg OE, Liem H, et al. Validation of Gamma Probe Detection of the Sentinel Node in Melanoma. *J Nucl Med.* 1997 Mar; 38(3): 262-65.

Kelley MC, Ollila DW, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Melanoma. *Semin Surg Oncol.* 1998 Jun; 14(4): 283-90.

Kenady DE, Brown BW, McBride CM. Excision of Underlying Fascia with a Primary Malignant Melanoma. *Surgery*. 1982; 92(4): 615-18.

Kettlewell S, Moyses C, Bray C, et al. Value of Sentinel Node Status as a Prognostic Factor in Melanoma: Prospective Observational Study. 2006 May 30. Available from: Online first bmj.com.

Maia M, Russo C, Ferrari N, et al. Melanoma Acrolentiginoso: Um Desafio ao Diagnóstico. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. 2003 Set/out;78(5): 553-60.

Mar MV, Miller SA, Kin EE. et al. Evaluation and Localization of Lymphatic Drainage and Sentinel Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Melanomas by Hybrid SPECT/CT Lymphoscintigraphic Imaging. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2007 Mar; 35(1): 10-16.

Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Cutaneous Melanoma. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2002 Jun; 43(6): 811-27.

Mariani G, Erba P, Manca G, et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Malignant Cutaneous Melanoma: The Nuclear Medicine Contribution. *J Surg Oncol*. 2004 Mar; 85(3): 141-51.

Martin DT, Hinkle GH, Tuttle S, et al. Intraoperative Radioimmunodetection of Colorectal Tumor with a Hand-held Radiation Detector. *Am J Surg*. 1985 Dec; 150(6): 672-75.

Mohr P, Eggermont Amelanoma, Hauschild A, et al. Staging of Cutaneous Melanoma. *Annals of Oncology*. 2009 Aug; 20; Suppl 6:14-21.

Morton DL, Wen DR, Wong JH. et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr; 127: 392-399.

Mudun A, Murray DR, Herda SC, et al. Early Stage Melanoma: Lymphoscintigraphy, Reproducibility of Sentinel Node Detection, and Effectiveness of the Intraoperative Gamma Probe. *Radiology*. 1996 Apr; 199(1): 171-75.

Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BR. The Definition of Sentinel Node. *Ann Surg Oncol*. 2001 Feb; 8(6): 538-41.

Nieweg OE, Estoure SH. What is a Sentinel Node and What is a False Negative Sentinel Node? *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(3):169S-73S.

Nieweg OE, Estourgie SH, Olmos RAV. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy. In: Gambehir, E. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 2004; 3a.ed, v.1, Churchill Livingston: 2004. p.229-60.

Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al. Redefinition of Cutaneous Lymphatic Drainage with the Use of Lymphoscintigraphy for Malignant Melanoma. *Am J Surg*. 1991 Nov; 162(5): 432-37.

Pitman KT. Sentinel Node Localization in Head and Neck Tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2005 Oct; 35(4): 253-56.

Piris A, Mihm MC. Progress in Melanoma Histopathology and Diagnosis. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2009 Jun; 23: 467-80.

Powsner RA, Patriquin LM, Beazley RM. Sentinel Node Lymphoscintigraphy in Cutaneous Melanoma. *The Internet Journal of Radiology*. 2002; 2(2). Available from: <http://www.ispod.com/ostia/index.php?xmlFilepath=journals/ijra/vol2n2/lymph.xml>

Riker AI, Glas F, Perez I et al. Cutaneous Melanoma: Methods of Biopsy and Definitive Surgical Excision. *Dermatologic Therapy*. 2005 Sep; 18: 387 -93.

Rossi CR, Salvo GL, Trifiro G, et al. The Impact of Lymphoscintigraphy Technique on the Outcome of Sentinel Node Biopsy in 1,313 patients with Cutaneous Melanoma: An Italian Multicentric Study (SOLISM – IMI). *The Journal of Nuclear Medicine*. 2006 Feb; 47(2): 234-41.

Rutgers EJ, Muller SH, Hoefnagel CA. Use of Intraoperative Probe in Surgical Oncology. In: Gambehir E. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3a.ed, v.1: Churchill Livingston: 2004. p.217-27,.

Sapienza MT, Campos Neto GC, Belfort FA, et al. Pesquisa do Linfonodo Sentinela em Pacientes com Melanoma: Experiência com Fitato marcado com Tecnécio – 99m e Revisão da Literatura. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2004 Mar/abr; 79(2): 181-91.

Schuchter L, Ming M. Melanoma and Nonmelanoma Skin Câncer. In: Cecil Medicine. 23a.ed, Philadelphia: p.1526-30, 2007.

Schuchter L, Schultz DJ, Synnestvedt M, et al. A Prognostic Model for Predicting 10-year Survival in Patients with Primary Melanoma. The Pigmented Lesion Group. *Ann Intern Med.* 1996 Sep; 125(5): 369-75.

Sherman AI, Ter-pogossian M, Tocus EC. Lymph Node Concentration of Radioactive Colloidal Gold following Interstitial Injection. *Cancer.* 1953 Nov; 6(6):1238-40.

Silva DCP, Neto JP, Neves RI. Câncer de Pele e Melanoma Cutâneo. In: Lopes, A. *Oncologia para a graduação.* 2a.ed, São Paulo: p.551-61, 2008.

Silva RO, Junqueira JR, Amaral RL, et al. Mapeamento e Biópsia do Linfonodo Sentinela no Melanoma Cutâneo estágios I e II: Revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 2001 Jan/fev; 76(1): 95-103.

Som PM, Curtin HD, Mancuso A. A. An Imaging-based Classification for The Cervical Nodes designed as an Adjunct to Recent Clinically based Nodal Classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Apr; 125: 388-96.

Sullivan DC, Croker Jr BP, Harris CC. Lymphoscintigraphy in Malignant Melanoma: 99mTc antimony sulfur colloid. *Am J Roentgenol.* 1981 Apr; 137(4): 847-51.

Testori A, Soteldo J, Sances D, et al. Cutaneous Melanoma in the Elderly. *Melanoma Research.* 2009 Jun; 19(3): 125-34.

Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al. Surgery and Radiotherapy in the Treatment of Cutaneous Melanoma. *Ann Oncol.* 2009 Aug; 20; Suppl 6: 22-29.

Thompson JF, Uren RF. Lymphatic Mapping in Management on Patients with Primary Cutaneous Melanoma. *Oncology.thelancet.* 2005 Nov; 6: 877-85. Available from: <http://oncology.thelancet.com>.

Uflacker R. Lymphatic System of the Head and Neck. In: *Atlas of Vascular Anatomy: An Angiographic Approach.* Baltimore: 1997. p.113-115.

Uflacker R. Lymphatic System of The Thorax. In: *Atlas of Vascular Anatomy: An Angiographic Approach.* Baltimore: 1997. p.213-19.

Uflacker R. Lymphatic System of The Upper Extremity. In: Atlas of Vascular Anatomy: An Angiographic Approach. Baltimore: 1997. p.401-03.

Uflacker R. Lymphatic System of The Lower Extremity. In: Atlas of Vascular Anatomy: An Angiographic Approach. Baltimore: 1997. p.791-92.

Uren RF, Howman-giles RB, Shaw HM, et al. Lymphoscintigraphy in High-Risk Melanoma of The Trunk: Predicting Draining Node Groups, defining Lymphatic and Locating the Sentinel Node. J Nucl Med. 1993 Sep; 34(9): 1435-40.

Uren RF, Howman-giles RB, Thompson JF, et al. Interval Nodes: The Forgotten Sentinel Nodes in Patients with Melanoma. Arch Surg. 2000 Oct; 135(10): 1168-72.

Uren RF, Howman-giles R, Thompson JF. Patterns of Lymphatic Drainage from the Skin in Patients with Melanoma. The Journal of Nuclear Medicine. 2003 Apr; 44(4): 570-82.

Uren RF. Lymphatic Drainage of the Skin. Ann Surg Oncol. 2004; 11; Suppl 3:179S-85S.

Uren RF, Thompson JF, Howman-giles R, et al. The Role of Lymphoscintigraphy in the Detection of Lymph Node Drainage in Melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2006 Apr; 15(2): 285-300.

Uren RF, Howman-Giles R, Chung DKV, et al. The Reproducibility in Routine Clinical Practice of Sentinel Lymph Node Identification by Pre-operative Lymphoscintigraphy in Patients with Cutaneous Melanoma. Ann Surg Oncol. 2006; 14(2): 899-05.

Uren RF. Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. The Journal of Nuclear Medicine. 2006 Feb; 47(2): 191-95.

Van der ploeg IMC, Kroon BBR, Olmos RAV, et al. Evaluation of Lymphatic Drainage to the Groin and Implications for The Extent of Groin dissection in Melanoma Patients. Ann Surg Oncol. 2009; 16(11): 2994-99.

Vilela Filho O, Carneiro Filho O. Gamma Probe Assistance Brain Tumor Microsurgical Resection. Arq Neuro-psiquiatr. 2002 Dec; 60(4): 1042-47.

Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJF. Radiopharmaceuticals in Sentinel Lymph-Node Detection – An Overview. Eur J Nucl Med. 1999 Apr; 26: S36-S42.

Zettersten E, Shaikl L, Ramirez R, et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous Melanoma. Surg Clin North Am. 2003 Feb; 83(1): 61-75.

Ziessman HA, O'malley JP, Thrall JH. Oncology. In: Nuclear Medicine: The Requisites in Radiology. 3a.ed, Massachusetts: 2006. P. 299-300.

9. APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário para aquisição de imagens em Linfocintilografia.

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

APÊNDICE A: Formulário para Aquisição de Imagens em Linfocintilografia

Atividade padrão: 4 seringas de 1mCi. Fitato marcado com ^{99m}Tc ;

1) Dados pessoais

Nome: _____

Número do registro: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Data do diagnóstico do tumor primário: ____/____/____ Data da ressecção: ____/____/____

Tipo de CA: _____ Classificação: _____

Localização: _____

2) Exame de linfocintilografia

Data do exame: ____/____/____ Horário das aplicações: _____

Nº de aplicações e local: _____ Horário do exame: _____

Nº de Linfonodos Sentinela captados na imagem: _____

Nº de Linfonodos Satélite captados na imagem: _____

Região de drenagem: _____

3) Intraoperatório

Data da cirurgia: ____/____/____ Horário do início: _____ Horário do Término: _____

Uso de corante azul: () sim () não

Sensibilidade do probe: ()100 ()250 ()500 ()750 ()1000 ()2000 ()2500

Nº de Linfonodos Sentinela encontrados: _____ Excisão: _____

Nº de Linfonodos Satélite encontrados: _____ Excisão: _____

Nº de Linfonodos não encontrados: _____ Localização: _____

	Localização	Características		Método		
		LNS	Satélite	Linfo	Azul	Probe
L1						
L2						
L3						

4) Biópsia do LNS

Data da biópsia: ____/____/____

Laudo da biópsia: _____

Nº de linfonodos positivos: _____

Nº de linfonodos negativos: _____

Indicação de esvaziamento: ()sim ()não

Data do esvaziamento: ____/____/____

5) Documentário

Fotos do leito cirúrgico: ()sim ()não

Fotos dos linfonodos: ()sim ()não

6) Equipe

Cirurgião: _____

Médico Nuclear: _____

Físico Médico: _____

Tecnólogo: _____

Enfermeiro: _____

APÊNDICE B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

<p>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo</p> <p>-Seção de Medicina Nuclear-</p> <p>Centro de Ciências das Imagens e Física Médica</p>
---	--

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, de uma pesquisa. Após o conhecimento das informações a seguir, você poderá decidir sobre sua participação ou não neste projeto, sem perda do direito de receber os cuidados médicos de rotina ou quaisquer outros benefícios aos quais tenha direito na assistência médica regular na clínica habitual, qualquer que seja sua decisão.

Título do Projeto de Pesquisa: Caracterização dos padrões de drenagem linfática nas Linfocintilografias de amostra de pacientes com Melanoma.

Local da Pesquisa: Seção de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Av. Bandeirantes, 3900 – Bairro Monte Alegre – CEP: 14048-900 – Fone/FAX: (16) 3602-2596 – E-mail: nucmed@hcrp.usp.br.

Pesquisadores responsáveis:

-Prof. Dr. Lauro Wichert Ana. Seção de Medicina Nuclear - Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto FMRP - USP. Telefone: (16) 3602-2596

-Talitha Marmorato Granzotto. Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia – EESC/IQSC/FMRP - USP. Telefone (16) 3602-2596

-Emerson Nobuyuki Itikawa. Aluno de iniciação científica. Departamento de Física e Matemática – USP. Telefone: (16) 3602-2596

Justificativa e Objetivos da pesquisa

O objetivo desta pesquisa é o de melhorar a qualidade das Linfocintilografias pré-operatórias e caracterizar os padrões de drenagem linfática, buscando localizar as ínguas que fazem a drenagem linfática da pele onde se localiza o Melanoma. Uma vez localizadas as ínguas, o cirurgião deverá retirá-las cirurgicamente para analisar se as mesmas encontram-se saudáveis ou não. Este exame será realizado na Seção de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – FMRP – USP.

Informações sobre os procedimentos que serão realizados:

Aplicação do radiofármaco: A linfocintilografia será iniciada com a limpeza da pele no local ao redor da lesão com algodão e álcool hospitalar. Serão aplicadas quatro injeções na pele, com agulhas pequenas (seringas de insulina) e localizadas 1 centímetro acima, abaixo e dos lados da lesão cutânea (pontos cardeais). Estas seringas contêm pequena quantidade de material radioativo, chamado Fitato-Tecnécio99m. Para melhorar a absorção na pele deste material injetado, você deverá massagear o local das injeções por 2 minutos.

Desconfortos e Riscos Esperados: Estas injeções não apresentarão riscos ou prejuízos a você, mas poderão causar ligeira dor ou ardência nos locais de aplicação, queixas estas típicas e próprias de uma injeção na pele. Nenhum desconforto ou risco adicional acontecerá por motivo desta pesquisa, pois todos estes procedimentos aos quais você se submeterá fazem parte do exame solicitado pelo médico para a sua investigação clínica;

Aquisição de imagens: As imagens de Linfocintilografia serão obtidas em torno de 60 minutos após as injeções, podendo ser necessárias imagens adicionais e mais tardias, de acordo com a indicação médica. Você ficará deitada em uma maca e será submetido à realização de 3 imagens de linfocintilografia: anterior, lateral e oblíqua em relação ao local das injeções. Serão realizadas pequenas marcas com caneta na sua pele, guiadas pelas imagens de linfocintilografia, as quais ajudarão o cirurgião a encontrar as ínguas a serem operadas;

Informações a serem coletadas para a pesquisa: Serão consultadas suas informações clínicas, de exames laboratoriais, imagens radiográficas e de linfocintilografia, contidas no seu prontuário médico e nos arquivos de imagens. Solicitamos a você, também, a autorização para tirar fotografia regionalizada do local onde se encontra o melanoma. Estas fotografias serão utilizadas apenas para auxiliar na análise dos dados da pesquisa e para a divulgação científica, não sendo disponibilizada para nenhum outro propósito sem a sua prévia autorização;

Custos: Você não terá nenhum custo quanto à sua participação nesta pesquisa.

Benefícios que se pode obter: A sua participação nesta pesquisa contribuirá para o estudo científico de como a pele drena a linfa ao redor das lesões de Melanoma. As imagens de linfocintilografia que você realizará fazem parte da rotina de avaliação clínica e cirúrgica para o seu tratamento. Entretanto, se você concordar, estas imagens também serão utilizadas na presente pesquisa e poderá contribuir para o conhecimento científico, podendo beneficiar o diagnóstico e o tratamento de outras pessoas que apresentem a mesma lesão que você;

Privacidade: Todas as informações coletadas nesta pesquisa serão anexadas ao seu prontuário médico do Hospital das Clínicas da FMRP-USP, com exceção das fotografias. Somente médicos e outros profissionais autorizados terão acesso às informações deste prontuário. A sua privacidade será respeitada, ou seja, o seu nome ou qualquer outro dado que possa de alguma forma identificá-lo serão mantidos em sigilo. Os dados deste estudo serão mantidos em um banco de dados da Seção de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas – FMRP – USP.

Do Consentimento do paciente

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “**Caracterização dos padrões de drenagem linfática nas Linfocintilografias de pacientes com Melanoma Cutâneo Maligno**”, como sujeito da pesquisa. Fui devidamente informado em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito aos objetivos da pesquisa, aos procedimentos que serei submetido, aos riscos e benefícios e quanto à garantia de sigilo sobre os meus dados clínicos e de identificação. Fui informado de que será assegurada a minha assistência médica durante toda a pesquisa, bem como terei livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre esta pesquisa e suas consequências. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência médica, diagnóstica e tratamento. Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar desse estudo.

Eu, _____ RG: _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

NOME: _____ RG: _____

Nome, Registro Geral e Assinatura do responsável legal por menores de 18 anos ou com incapacidade.

_____ RG: 30.547.052-8 – SSP - SP

Aluna Talitha Marmorato Granzotto

Ou

_____ RG: 1.358.158 – SSP - GO

Prof. Dr. Lauro Wichert Ana