

# Avaliação da carga do tumor em linfonodo sentinela nos doentes portadores de melanoma cutâneo

## *Evaluation of tumor load in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma*

PEDRO DEAK DE ALMEIDA<sup>1</sup> ; LUCCAS LAVAREZE<sup>2</sup> ; CAROLINA EMERICK DA SILVA RANGEL<sup>2</sup> ; FERNANDA VIVIANE MARIANO<sup>2</sup> ; DIEGO VICTOR NUNES RODRIGUES<sup>3</sup> ; TIAGO ANTONIO BALDASSO<sup>1</sup> ; RENATO VENTURA FANNI<sup>1</sup> ; ANDRE LUIS MAION CASARIM<sup>1</sup> ; ANDRÉ DEL NEGRO<sup>1</sup> ; ALFIO JOSÉ TINCANI<sup>1</sup> .

### R E S U M O

**Introdução:** o melanoma cutâneo (MC) é uma neoplasia maligna de comportamento agressivo, derivada das células melanocíticas, geralmente causado pela associação de interação da suscetibilidade genética e a exposição ambiental. A biópsia do linfonodo sentinela (LNS) é um procedimento utilizado para rastreamento de doentes com necessidade ou não de linfadenectomia, diminuindo a exposição do paciente a cirurgias maiores. **Objetivos:** correlacionar a carga do tumor no LNS com a mortalidade de pacientes com MC. **Métodos:** foram examinados retrospectivamente prontuários e lâminas histológicas de doentes com MC submetidos a biópsia de LNS atendidos no HC-Unicamp entre o período compreendido de 2001 a 2021. Os LNS positivos foram mensurados quanto ao tamanho da área de infiltração do tumor, para análise da profundidade de invasão (PI), menor proximidade com a cápsula (MPC) e carga do tumor (CT). As associações entre as variáveis foram analisadas pelo teste Exato de Fisher, com pós teste de Bonferroni e Wilcoxon. **Resultados:** foram identificados 105 pacientes com biópsia de LNS, sendo nove (8,6%) casos com LNS positivo. A média de MDC, CT e PI foram 0,14 mm, 32,10 mm, e 2,33 mm, respectivamente. Doentes com tumores T2 e T3 apresentaram maior chance de acometimento do LNS ( $p=0,022$ ). Nenhum paciente com LNS positivo foi a óbito durante o acompanhamento. **Conclusão:** doentes que apresentaram tumores maiores (T2 e T3) apresentaram maior chance de linfonodos sentinelas positivos. Além do tamanho do tumor, a presença de maior carga do tumor demonstrou que os mesmos podem ser beneficiados pela biópsia de LNS.

**Palavras-chave:** Melanoma. Linfonodo Sentinela. Diagnóstico.

### INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna muitas vezes agressiva causada pelas células melanocíticas, responsáveis pela produção de melanina, substância que determina a cor da pele<sup>1</sup>. A lesão é multifatorial, sendo causada pela interação entre a suscetibilidade genética e a exposição ambiental como a exposição solar principalmente, o bronzamento artificial, pele clara, aumento do número de nevos melanocíticos e/ou displásico, as efélides (sardas), e história familiar positiva para a doença<sup>2,3</sup>. Estima-se que o melanoma constitua menos de 5% dos cânceres de pele, mas é responsável por cerca de 95% dos óbitos por câncer neste órgão, caracterizando-se como a neoplasia cutânea mais grave<sup>5</sup>. No Brasil, dados do Instituto Nacional do Câncer para o ano de 2020, indicaram taxas de incidência de melanoma de 4,03 casos novos por 100.000 no sexo masculino e 3,94 casos novos por 100.000 nas mulheres<sup>4,5</sup>. O principal fator

protetor para a redução de mortalidade é seu diagnóstico precoce, sendo o prognóstico diretamente proporcional a invasão na profundidade da pele<sup>6</sup>.

A biópsia do linfonodo sentinela (LNS) é uma técnica que visa evitar cirurgias agressivas de linfadenectomias que podem levar a complicações limitantes para os doentes, como linfedema de membros ou lesões neurovasculares. Conceitualmente, a técnica é constituída pela marcação do LNS na linfocintilografia previamente a cirurgia, e a localização no intra-operatório é feita com um detector portátil de radiação gama. Posteriormente, o LNS é analisado pelo patologista quanto a presença ou ausência de metástase. Uma vez negativo, a cadeia ganglionar pode ser considerada isenta de metástase e evitaria cirurgias adicionais<sup>7</sup>, sendo considerado de alta relevância para a avaliação de risco e estratégia de tratamento<sup>7</sup>. Nesse estudo, visamos correlacionar a carga do tumor no LNS com a mortalidade de doentes submetidos a biópsia de LNS.

1 - Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Cirurgia Geral - Área de Cabeça e Pescoço - Campinas - SP - Brasil 2 - Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Patologia - Campinas - SP - Brasil 3 - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas - Curso de Medicina - Campinas - SP - Brasil

## MATERIAIS E MÉTODOS

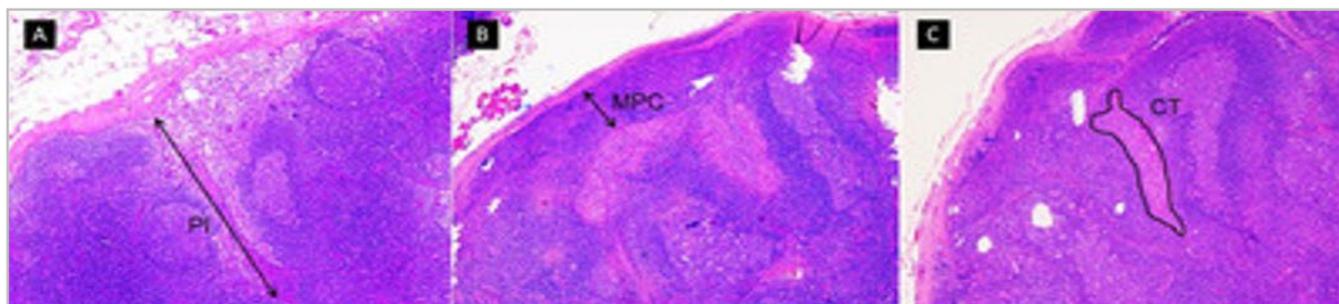
Trata-se de um estudo retrospectivo com análise de prontuários e lâminas histológicas de doentes submetidos a biópsia de LNS em melanoma atendidos na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC-Unicamp de janeiro de 2001 a janeiro de 2021. O trabalho foi realizado após a liberação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas sob o CAAE 59360322.1.0000.5404. Foram incluídos casos que possuíam lâmina corada em Hematoxilina e Eosina (H&E) com tecido suficiente para avaliação histopatológica e análises subsequentes. Foram excluídos os doentes já previamente tratados ou manipulados na área de drenagem ao LNS.

Na análise de prontuários, foram coletados dados, quando disponíveis, referentes a idade, cor, raça ou etnia, sexo, localização primária do melanoma, índice de Breslow do melanoma primário; estadiamento T do melanoma primário e sobrevida. Os doentes foram divididos em LNS positivo e negativo para as análises.

As lâminas de H&E com seus respectivos diagnósticos foram analisados por dois examinadores para confirmação da presença ou ausência de metástase nos linfonodos sentinelas. As fotomicrografias dos LNS positivos foram realizadas nas objetivas de cinco vezes e

dez vezes, de acordo com o tamanho da área de infiltração do tumor, para análise da profundidade de invasão (PI), menor proximidade com a cápsula (MPC) e carga do tumor (CT). As fotomicrografias foram realizadas em microscópio Leica® (Leica Microsystems, Suíça) e processadas no aplicativo Leica® versão 4.2.0 (Leica Microsystems, Suíça). A PI foi definida como a maior área de infiltração do melanoma em milímetros (mm) no interior do linfonodo (Figura 1A). A MPC compreende a menor distância (mm) entre o tumor e a porção interna da cápsula do linfonodo (Figura 1B). Por fim, a CT corresponde a somatória de todas as áreas de metástase em milímetros quadrados (mm<sup>2</sup>) nos linfonodos (Figura 1C). Casos com mais de um foco de metástase foram fotografados e avaliados em vários campos, sendo tabulado o valor que corresponde à definição de sua variável (PI ou MPC). As imagens foram analisadas no aplicativo ImageJ (National Institutes of Health, EUA) versão 1.53v, utilizando uma régua milimetrada fotografada na objetiva de 5x ou 10x para padronização.

Para a análise estatística, as associações entre as variáveis foram analisadas pelo teste Exato de Fisher, com pós teste de Bonferroni e teste de Wilcoxon. Todas as análises foram realizadas no software R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) com nível de significância de 5%.



**Figura 1.** Metodologia de mensuração de PI, MPC e CT.

## RESULTADOS

Foram identificados 105 registros de doentes que realizaram a biópsia de LNS de melanoma no período determinado pelo presente estudo, este número apresentou-se reduzido pois no período compreendido entre os anos de 2004 a 2006 este procedimento não foi realizado por problemas operacionais. Os dados demográficos da amostra estão descritos na

Tabela 1. A amostra apresentou uma idade média de  $54,1 \pm 14,0$ , e uma distribuição semelhante entre os sexos, sendo 50,5% (n=53) mulheres e 49,5% (n=52) homens. A maior parte dos doentes eram da cor branca (94,3%; n=99) com tumores em tronco (38%, n=40) e em membros superiores (30,4%, n=32). Quanto a distribuição do tumor nos sexos, em mulheres foram evidenciados quatro (7,5%) casos em cabeça e pescoço, contrastando com sete (13,5%) nos homens. No tronco

foram identificados 20 casos (37,7%) nas mulheres e 20 (38,4%) nos homens. Membros superiores foram constatados em nove (16,9%) casos no sexo feminino e 13 (25%) no sexo masculino. Acometimento em membros inferiores foi identificado em 20 (37,7%) caso nas mulheres e 12 (23%) nos homens.

**Tabela 1** - Características demográficas da amostra, 2022.

Variáveis	n=105
Idade na data do procedimento, média (dp)	54,1 (14,0)
Sexo, n (%)	
Feminino	53 (50,5)
Masculino	52 (49,5)
Cor, n (%)	
Branca	99 (94,3)
Preta	2 (1,9)
Parda	3 (2,9)
Não Consta (NC)	1 (0,9)

A Tabela 2 apresenta as características do grupo de doentes LNS positivo e LNS negativo. Foram identificados nove (8,6%) doentes com LNS positivo (Figura 2) e 81 (77,1%) com LNS negativo.

**Tabela 2** - Características da amostra de acordo com a presença de LNS positivo.

Variáveis	LNS positivo (n=9)	LNS negativo (n=81)	p-valor
Idade na data do procedimento, média (dp)	57,70 (13,6)	53,80 (14,0)	0,541
Sexo, n (%)			
Feminino	6 (66,7)	37 (45,7)	0,301
Masculino	3 (33,3)	44 (54,3)	
Cor, n (%)			
Branca	9 (100,0)	76 (93,8)	1,000
Preta	-	2 (2,4)	
Parda	-	3 (3,7)	
Breslow‡, média (dp)	2,13 (0,7)	2,07 (1,7)	0,152
Localização			
Cabeça	-	11 (13,6)	0,650
Tronco	3 (33,3)	32 (33,3)	
Membros Inferiores	4 (44,4)	22 (27,2)	
Membros Superiores	2 (22,2)	16 (19,8)	
Estadiamento T †, n (%)			
T1	1 (14,3)	12 (16,7)	0,022
T2*	1 (14,3)	41 (56,9)	
T3*	5 (71,4)	13 (18,1)	

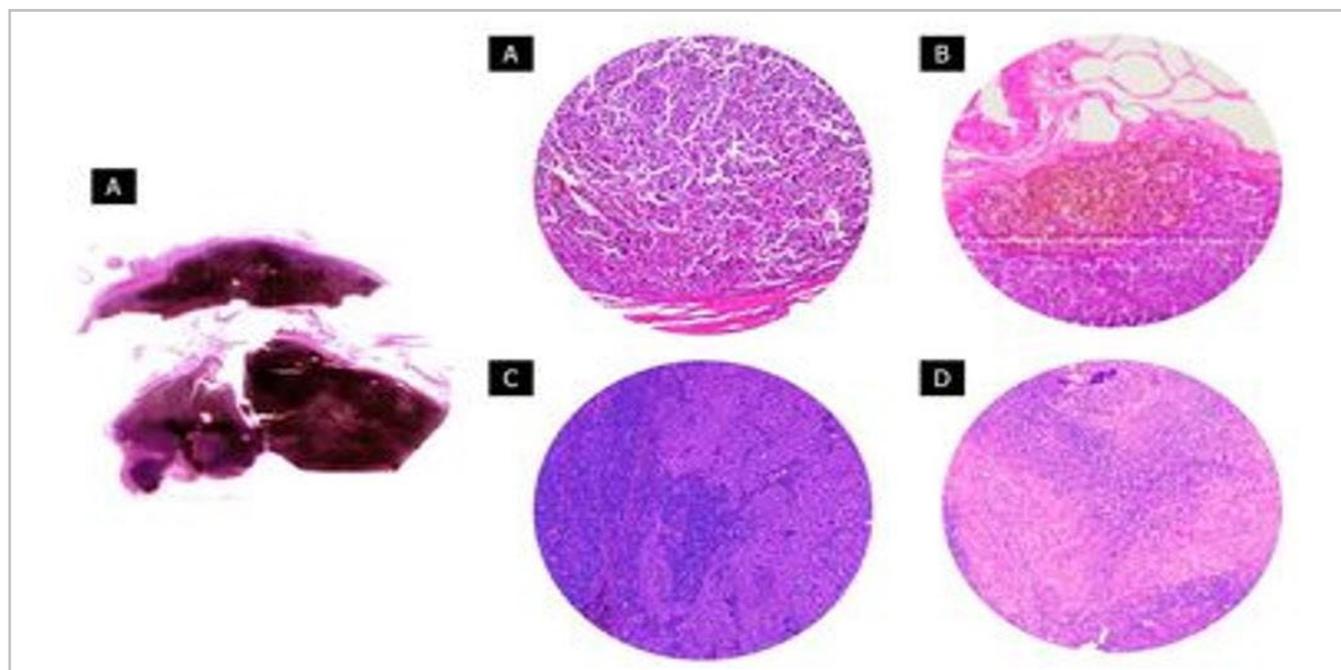
Esta informação não foi localizada para 15 doentes (14,3%). Doentes com tumores mais avançados (T2 e T3) apresentaram uma maior chance de acometimento do LNS ( $p=0,022$ ).

As informações histológicas dos nove doentes com LNS positivos estão apresentadas na Tabela 3. A maior parte dos doentes apresentaram tumores em íntimo contato com a cápsula ( $n=6$ ) resultando no MPC 0 mm (Figura 2C). A média da CT foi de  $32,10 \pm 95,1 \text{ mm}^2$ . Esse valor foi aumentado devido a um LNS totalmente acometido pela doença (paciente 5). A média da PI foi de  $2,33 \pm 3,6 \text{ mm}$ .

As linfadenectomias realizadas resultaram em 55,6% ( $n=5$ ) acometidas, 22,2% ( $n=2$ ) sem doença e 22,2% ( $n=2$ ) não foram realizadas. A sobrevida em cinco anos da amostra global foi de 92,4% e em 10 anos de 96,1%. Entretanto, 29,3% ( $n=29$ ) dos doentes perderam o seguimento nos últimos três anos, além de 5,7% dos doentes não apresentarem qualquer seguimento no prontuário. No grupo de doentes com LNS positivo houve perda de seguimento de 44%, com sobrevida média até a última consulta de 2,2 anos. Na amostra global, a sobrevida média dos doentes em acompanhamento foi de 10,79 anos.

Variáveis	LNS positivo (n=9)	LNS negativo (n=81)	p-valor
T4	-	6 (8,3)	
Ulceração†, n (%)			
Presente	3 (37,5)	26 (36,6)	1,000
Ausente	5 (62,5)	45 (63,4)	
CT (mm <sup>3</sup> ), média (dp)	32,10 (95,1)	-	-
MPC (mm), média (dp)	0,14 (0,3)	-	-
PI (mm), média (dp)	2,33 (3,6)	-	-
Status no último seguimento			
Vivo	9 (100,0)	80 (98,8)	1,000
Morto	-	1 (1,2)	

\*n=79 – 7 LNS positivo; 72 LNS negativo; †n=79; \*Diferença estatística entre os grupos; PI: profundidade de invasão; MPC: menor proximidade com a cápsula; CT: carga do tumor.



**Figura 2.** A) LNS positivo quase em sua totalidade por metástase de melanoma cutâneo. A metástase pode ocorrer em células esparsas (B) ou em um ninho pequeno de células em íntimo contato com a cápsula (C). Note metástases de melanoma amelanótico (D e E) formando ninhos de células malignas no parênquima do LNS.

**Tabela 3 - Medidas histológicas dos LNS positivo.**

Paciente	MPC (mm)	CT (mm <sup>2</sup> )	PI (mm)
1	0	0,591	0,464
2	0,027	0,031	5,743
3	0	0,313	0,48
4	0,563	0,772	1,605
5	0	285,67	10,64
6	0	0,829	1,023
7	0	0,015	0,113
8	0,63	0,183	0,834
9	0	0,237	0,042

PI: profundidade de invasão; MPC: menor proximidade com a cápsula; CT: carga do tumor.

## DISCUSSÃO

O melanoma cutâneo é uma neoplasia maligna agressiva que pode apresentar um curso clínico desfavorável quando diagnosticado em estágios tardios<sup>2,3</sup>. Apesar do diagnóstico precoce ser a melhor forma de melhorar o prognóstico desses doentes, o tratamento para esse tumor ainda é desafiador<sup>6</sup>. Apesar dos avanços na terapia medicamentosa com inibidores da BRAF<sup>8</sup>, a cirurgia ainda é o tratamento primário do tumor e avanços na técnica são necessários para diminuir a morbidade e recidiva. Aqui nós destacamos a biópsia de LNS como um procedimento que abrange o diagnóstico precoce de metástases em linfonodos, podendo evitar cirurgias maiores como as extensas linfadenectomias.

A biópsia do LNS é uma técnica que tem sido empregada em diversos tipos de cânceres com o objetivo de rastreamento de metástases ocultas com resultados importantes no prognóstico dos doentes. No melanoma, a positividade do LNS auxilia na estratificação dos doentes de risco intermediário e alto risco, identificando doentes que serão beneficiados de terapias adjuvantes<sup>9</sup>. A recomendação para biópsia de LNS é feita para doentes sem evidência clínica de metástase em linfonodos e que apresentam tumores de espessura maior que 1mm ou com menor espessura e ulceração presente, uma vez que a frequência de positividade do LNS em melanomas geralmente está relacionada a esses achados<sup>28,29</sup>. Entretanto, é importantes salientar que tumores menores de 1mm possuem uma probabilidade de aproximadamente 8,4% de apresentarem LNS positivos<sup>30</sup> e outros fatores clínicos como ulceração e a espessura do tumor devem ser levados em consideração para decisão de biópsia do LNS<sup>10,11</sup>. Nossos achados apontam que tumores maiores (T2 e T3) podem apresentar uma chance aumentada para LNS positivos, podendo compor os fatores clínicos que indicam a realização do procedimento. Corroborando com os dados encontrados, a prevalência de LNS positivo em melanomas cutâneos foi crescendo de acordo com o tamanho do tumor primário, e os tumores mais avançados tendo de 17 a 29% de positividade<sup>12</sup>.

Nesta amostra, um número reduzido de doentes apresentou LNS positivo (9%). Na literatura, a taxa de positividade geral varia de 12 a 26%<sup>13-15</sup>. Em estudo realizado com 682 doentes, a taxa de positividade

do LNS foi de 12,9% para tumores com espessura menor de 2mm<sup>35</sup>. Um dos fundamentos da biópsia do LNS é que a maioria dos doentes com doença em linfonodos esteja limitada aos LNS, porém estudos apontam que um número reduzido de doentes comprova este dado. Faries e colaboradores (2017) apontaram que embora a dissecação total dos linfonodos leve a um maior controle regional da doença, esse tratamento não impacta na sobrevida específica da doença em doentes com metástases no LNS<sup>16,17</sup>.

As decisões terapêuticas frente a positividade de um LNS ainda são discutidas na literatura. A ausência de padronização e de critérios para quantificar a invasão carga do tumor em LNS dificulta a definição de metodologia que aponte um LNS positivo de risco. O critério de Rotterdam aponta que quanto maior a CT, maior a chance de acometimento da cadeia ganglionar, e LNS com CT maior de 1mm poderiam ser beneficiados em uma dissecação completa<sup>18,19</sup>. Porém, não é incomum que outras metodologias sejam encontradas na literatura, porém, apesar da heterogeneidade dos métodos e resultados, há um consenso em afirmar que a chance de acometimento de linfonodos não-sentinela é proporcional ao tamanho da CT no LNS<sup>20,21</sup>.

Evidências apontam que doentes submetidos a biópsia de LNS apresentam uma sobrevida melhor aos que ficaram em vigilância dos linfonodos<sup>11</sup>. Entretanto, estudos posteriores com metodologia similar, não apontaram diferença no prognóstico de doentes com MC independente do manejo do LNS<sup>17</sup>. Os doentes com linfonodos apresentando extensão extracapsular, microssatélite, ou mais de três linfonodos envolvidos geralmente não compõe a amostra desses estudos, sendo de fato, grupos de maior risco e geralmente necessitam de abordagens terapêuticas adicionais. O presente estudo não foi capaz de determinar a segurança de evitar a dissecação dos linfonodos completa em doentes que não passam por avaliações médicas frequentes ou que não podem realizar exames de imagem dos linfonodos em seu seguimento<sup>16</sup>. Estudos apontam que doentes com melanoma cutâneo e LNS positivos apresentam sobrevida média de 10 anos, variando conforme o estadiamento clínico, porém superiores a metástases em linfonodos não sentinela<sup>22</sup>. No presente trabalho, não houve mortes no grupo com LNS positivo,

impossibilitando análises de sobrevida adicionais. Uma limitação desse trabalho está no acompanhamento do paciente. Embora muitos doentes retornem para as consultas de rotina na unidade onde foi tratado, uma parcela é encaminhada para o setor primário de saúde, impossibilitando a coleta de informações após um período de tempo. Uma segunda limitação está na mortalidade. Embora os nossos registros de óbito sejam oriundos de duas fontes (prontuários e registro de morte por câncer), ambos os dados possuem limitações geográficas. Enquanto o primeiro necessitaria que esta informação fosse aqui relatada, o segundo contempla apenas os doentes que vieram a óbito no estado de São Paulo. Trabalhos adicionais que contemplem

uma pesquisa profunda no desfecho do paciente são necessárias para o entendimento do papel da biópsia de LNS no prognóstico de doentes com melanoma cutâneo.

## CONCLUSÃO

Doentes que apresentaram tumores maiores (T2 e T3) apresentaram maior chance de linfonodos sentinelas positivos. Além do tamanho do tumor, a presença de maior carga do tumor demonstrou que os mesmos podem ser beneficiados pela biópsia de LNS. Em nossa amostra, não foi possível confirmar o impacto do LNS positivo ou negativo na sobrevida do paciente devido limitações na coleta de dados.

## ABSTRACT

**Introduction:** cutaneous melanoma (MC) is a malignant neoplasm derived from melanocytic cells with an aggressive behavior. It is usually associated with the multifactorial interaction of genetic susceptibility and environmental exposure, usually ultraviolet radiation. Despite advances in treatment, the disease remains relentless with poor prognosis. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is a technique used to screen patients in need of lymph node dissection. **Objectives:** to correlate the tumor burden in the SLN with the mortality of patients undergoing SLN biopsy. **Methodology:** the medical records and histological slides of patients with MC who underwent SLN biopsy treated at HC-Unicamp from 2001 to 2021 were retrospectively analyzed. The positive SLN were measured according to the size of the tumor infiltration area, for analysis of the depth of invasion (DI), closest proximity to the capsule (CPC) and tumor burden (TB). For statistical analysis, associations between variables were analyzed using Fishers exact test, with post Bonferroni test and Wilcoxon test. **Results:** 105 records of patients who underwent SLN biopsy of MC were identified. Of these, nine (8.6%) had positive SLN and 81 (77.1%) had negative SLN. The performed lymphadenectomies resulted in 55.6% (n=5) affected, 22.2% (n=2) without disease and 22.2% (n=2) were not performed. Mean CPC, TB, and DI were 0.14mm, 32.10mm and 2.33mm, respectively. Patients with T2 and T3 tumors were more likely to show the SLN affected (p=0.022). No patient with positive SLN died during follow-up. **Conclusion:** patients who presented T3 staging are the ones who most presented positive SLN.

**Keywords:** Melanoma. Sentinel Lymph Node. Diagnosis.

## REFERÊNCIAS

- Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant Melanoma: Skin Cancer Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(4):291-7. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028454.
- Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. *Int J Cancer.* 1997;73(2):198-203. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971009)73:2<198::aid-ijc6>3.0.co;2-r.
- Lodde G, Zimmer L, Livingstone E, et al. Malignes Melanom. *Pathologe.* 2020;41(3):281-92. doi: 10.1007/s00292-020-00776-x.
- Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al. Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomized trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):184-92. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00482-9.
- Nader MG, Munhoz RR, Teixeira MLP, et al. Trends in Melanoma Mortality in Brazil: A Registry-Based Study. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1766-71. doi: 10.1200/GO.20.00426.
- Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):1-12. doi: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
- Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet.* 2018;392(10151):971-84. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
- Corrie P, Meyer N, Berardi R, et al. Comparative efficacy

- and safety of targeted therapies for BRAF-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from a systematic literature review and a network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2022;110:102463. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102463.
9. Carr MJ, Monzon FA, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: beyond histologic factors. *Clin Exp Metastasis.* 2022;39(1):29-38. doi: 10.1007/s10585-021-10089-9.
  10. 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;17(3):976-83. doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.976.
  11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460.
  12. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, et al. Prognosis in Patients With Sentinel Node–Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2206-14. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6760.
  13. Woods JFC, De Marchi JA, Lowery AJ, et al. Validation of a nomogram predicting sentinel lymph node status in melanoma in an Irish population. *Ir J Med Sci.* 2015;184(4):769-73. doi: 10.1007/s11845-014-1166-4.
  14. Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, et al. Role of Sentinel Lymphadenectomy in Thin Invasive Cutaneous Melanomas. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1326-31. doi: 10.1200/JCO.2003.06.123.
  15. Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, et al. The Prognostic Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(7):927-32. doi: 10.1245/ASO.2006.04.023.
  16. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-22. doi: 10.1056/NEJMoa1613210.
  17. Angeles C V, Kang R, Shirai K, et al. Meta-analysis of completion lymph node dissection in sentinel lymph node-positive melanoma. *Br J Surg.* 2019;106(6):672-81. doi: 10.1002/bjs.11149.
  18. van Akkooi ACJ, de Wilt JHW, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol.* 2006;17(10):1578-85. doi: 10.1093/annonc/mdl176.
  19. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, et al. Sentinel Node Tumor Burden According to the Rotterdam Criteria Is the Most Important Prognostic Factor for Survival in Melanoma Patients. *Ann Surg.* 2008;248(6):949-55. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181818181fefe0.
  20. Morrison S, Han D. Re-evaluation of Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(3):22. doi: 10.1007/s11864-021-00819-2.
  21. Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg.* 2001;181(1):8-11. doi: 10.1016/s0002-9610(00)00533-x.
  22. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(8):775-84. doi: 10.1080/14737140.2018.1489246.

Recebido em: 11/01/2023

Aceito para publicação em: 31/03/2023

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

#### Endereço para correspondência:

Pedro Deak de Almeida

E-mail: pedrodeak@hotmail.com

