Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32402

LINFADENECTOMIA COMPLEMENTAR EM QUADRO DE MELANOMA: UMA REVISÃO DO ESTUDO MSLTII

COMPLEMENTARY LYMPHADENECTOMY IN MELANOMA: A REVIEW OF THE MSLTII STUDY

LINFADENECTOMÍA DE COMPLETAMIENTO EN MELANOMA: UNA REVISIÓN DEL ESTUDIO MSLTII

Luiza Lira[1]
Sabrina Nogueira Rodrigues[2]
Amanda Suptitz de Almeida[3]
Heloisa Suptitz de Almeida[4]
Eduardo Miguel Prata Madureira[5]
Mariana Taís Ferreira Moreira[6]

RESUMO: O melanoma cutâneo representa a neoplasia de pele de maior mortalidade, exigindo estadiamento rigoroso e condutas cirúrgicas precisas. Historicamente, a identificação de metástase em biópsia de linfonodo sentinela (BLS) indicava obrigatoriamente a linfadenectomia radical complementar. No entanto, o estudo Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLTII) revolucionou essa abordagem ao demonstrar equivalência na sobrevida global entre a dissecção linfonodal imediata e a observação nodal periódica por ultrassonografia com Doppler. O objetivo deste trabalho é analisar criticamente as evidências do estudo MSLTII e avaliar sua aplicabilidade clínica no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Trata-se de uma revisão de literatura, baseada nas diretrizes do Grupo Brasileiro de Melanoma e ensaios clínicos de referência. A despeito dos achados do MSLTII, a ausência de imunoterapia (como ipilimumabe) e de terapias-alvo na rede pública limita a reprodutibilidade estrita do protocolo internacional. Conclui-se que o manejo do paciente BLS-positivo no SUS deve ser individualizado, utilizando ferramentas de estratificação estatística como o nomograma de Bertolli et al. para guiar a conduta cirúrgica e o seguimento.

Palavras-chave: Melanoma. Linfonodo Sentinela. Linfadenectomia. Estudo MSLTII. Sistema Único de Saúde.

[1]Médica.Graduada pelo Centro Universitário Assis Gurgacz (FAG).
[2]Médica. Graduada pelo Centro Universitário FAG.
[3]Aluna de Curso de Medicina do Centro Universitário FAG.
[4]Aluna de Curso de Medicina do Centro Universitário FAG.
[5]Orientador. Professor do Centro Universitário Assis Gurgacz. Economista. Doutorando em Desenvolvimento Rural Sustentável.
[6]Coorientadora: Médica. Graduada pela Universidade Federal do Paraná (2010). Cirurgiã Geral pelo Hospital Universitário Cajuru e Cirurgiã Oncológica pelo Hospital Erasto Gaertner.

ABSTRACT: Cutaneous melanoma accounts for the highest mortality among skin cancers, demanding accurate staging and precise surgical management. Historically, sentinel lymph node biopsy (SLNB) positivity mandated immediate completion lymph node dissection. However, the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLTII) shifted this paradigm by demonstrating overall survival equivalence between immediate completion dissection and active nodal observation using Doppler ultrasonography. This article reviews the MSLTII trial findings and evaluates its clinical applicability within the Brazilian Public Health System (SUS). Based on literature review and guidelines from the Brazilian Melanoma Group, we highlight that the lack of public coverage for adjuvant immunotherapy (e.g., ipilimumab) and targeted therapies restricts the direct application of MSLTII protocols in Brazil. Consequently, management of SLN-positive patients in SUS requires individualized decision-making, supported by predictive nomograms (such as Bertolli et al.) to stratify non-sentinel node involvement risk and guide surgical intervention.

Keywords: Melanoma. Sentinel Lymph Node. Lymph Node Dissection. MSLTII Trial. Public Health.

RESUMEN: El melanoma cutáneo es la neoplasia maligna de piel de mayor mortalidad, cuyo manejo clínico se guía por el estadiamiento de la American Joint Commission on Cancer (AJCC). La técnica de biopsia de ganglio centinela (BGC), descrita por Morton en 1992, constituye un factor pronóstico fundamental para evaluar la extensión regional. Este estudio analiza críticamente los hallazgos del ensayo clínico Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLTII), el cual evaluó a 1.939 pacientes con BGC positiva comparando la linfadenectomía inmediata frente al seguimiento ecográfico periódico con Doppler (ambos grupos tratados con ipilimumab. El MSLTII demostró la ausencia de diferencias significativas en la supervivencia global entre ambos grupos, confirmando la equivalencia terapéutica de la linfadenectomía tardía en casos de recaída. No obstante, la falta de cobertura universal de inmunoterapia y terapias dirigidas en el Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil limita la aplicabilidad directa del modelo. En consecuencia, el manejo en la red pública requiere una toma de decisiones individualizada, apoyada en herramientas de estratificación de riesgo como el nomograma de compromiso de ganglios no centinelas de Bertolli et al. (2019) para guiar el seguimiento ambulatorio.

Palabras clave: Melanoma. Linfadenectomía. Biopsia del Ganglio Centinela. Estudio MSLTII. Salud Pública.

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo é a neoplasia maligna originada dos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina localizadas na camada basal da epiderme. Embora represente uma porcentagem menor das neoplasias cutâneas em comparação aos carcinomas basocelular e espinocelular, o melanoma é a entidade de maior mortalidade, apresentando elevado potencial de disseminação linfática e hematogênica (GBM, 2018).

O prognóstico e a estratégia terapêutica dependem criticamente do diagnóstico precoce e do estadiamento clínico e histopatológico adequado.

O estadiamento do melanoma é padronizado pelas diretrizes da American Joint Commission on Cancer (AJCC). Mediante confirmação histopatológica por biópsia, os pacientes são classificados em quatro categorias prognósticas principais: estádios 1 e 2 abrangem aqueles com doença clinicamente localizada; o estádio 3 caracteriza-se pela presença de metástases para linfonodos regionais ou lesões em trânsito; e o estádio 4 engloba a doença metastática à distância (GERSHENWALD et al., 2017).

Historicamente, o manejo do comprometimento nodal sofreu uma transformação profunda a partir de 1992, quando Morton et al. (1992) descreveram a técnica de Biópsia de Linfonodo Sentinela (BLS) direcionada aos pacientes com melanoma, porém sem linfonodopatia reginal. A BLS consolidou-se como o principal fator preditor de sobrevida global e controle de recidiva regional. O linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo da bacia de drenagem a receber células tumorais do sítio primário e, tradicionalmente, a identificação de micrometástases no linfonodo sentinela indicava formalmente a realização de Linfadenectomia Radical Complementar (LRC), com o intuito de remover a carga tumoral residual e prevenir a progressão sistêmica (BELFORT et al., 2018).

Contudo, o dogma da linfadenectomia imediata mandatória passou a ser questionado devido à elevada morbidade associada ao procedimento – em especial o linfedema secundário crônico, dor neuropática e limitações funcionais – contraposta a taxas de comprometimento de linfonodos não-sentinela de apenas 15% a 20%. Nesse cenário, o ensaio clínico internacional Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLTII) avaliou a real necessidade da dissecção imediata em pacientes BLS-positivos (FARIES et al., 2017).

MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão crítica da literatura científica orientada pelos achados do ensaio clínico multicêntrico Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II (MSLTII) e pelas recomendações vigentes do Grupo Brasileiro de Melanoma. O objetivo é examinar a segurança oncológica da omissão do esvaziamento linfonodal em pacientes com BLS positiva (FARIES et al., 2017; GBM, 2023).

O estudo MSLTII, publicado em 2017, consistiu em um ensaio clínico multicêntrico, intervencionista e randomizado de fase III, englobando 1.939 pacientes diagnosticados com melanoma e presença de micrometástases no linfonodo sentinela. Os participantes foram randomizados em dois grupos de intervenção: (1) Dissecção Linfonodal Complementar Imediata e (2) Acompanhamento Ativo com Ultrassonografia Doppler Nodal periódica (FARIES et al., 2017). Cabe ressaltar que os pacientes de ambos os braços do estudo tiveram acesso a esquemas adjuvantes com imunoterapia (ipilimumabe).

Os resultados do ensaio demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global (Overall Survival) nem na sobrevida específica por melanoma entre os pacientes submetidos à dissecção imediata e aqueles mantidos sob vigilância ultrassonográfica. A linfadenectomia terapêutica tardia (realizada no momento da eventual recidiva nodal) foi terapeuticamente equivalente à dissecção complementar imediata, achados fundamentais para a oncologia cirúrgica contemporânea, conforme sintetizado na Tabela 1.

Tabela 1. Comparativo de parâmetros e desfechos do Estudo MSLTII

Parâmetro	Dissecção Imediata	Observação por USG Doppler
Desenho de Estudo	Ensaio clínico randomizado (n = 1.939)	Ensaio clínico randomizado (n = 1.939)
Manejo Linfonodal	Linfadenectomia complementar cirúrgica	Vigilância com ultrassom e Doppler
Suporte Adjuvante	Incluso (Ipilimumabe)	Incluso (Ipilimumabe)
Desfecho Primário	Sobrevida Global equivalente	Sobrevida Global equivalente

Fonte: Adaptado de FARIES *et al.* (2017) / Estudo MSLTII.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados do MSLTII demonstraram conclusivamente que a dissecção linfonodal imediata não confere ganho estatisticamente significativo na sobrevida específica pelo melanoma em relação à vigilância atenta por ultrassonografia (86% vs 86%, p = 0,42) (FARIES *et al.*, 2017). Embora a cirurgia imediata apresente superioridade no

controle regional inicial (92% vs 77%), a realização de linfadenectomia terapêutica tardia no momento da eventual recidiva nodal mostrou-se oncologicamente equivalente.

Dessa forma, a publicação dos resultados do MSLTII provocou uma mudança paradigmática no manejo global do melanoma. No entanto, a extrapolação direta dessas conclusões para a prática médica no Brasil encontra obstáculos importantes, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme ressaltado por Wainstein e Belfort (2004), o modelo seguro de observação nodal ativa fundamenta-se em duas premissas essenciais: a disponibilidade rigorosa de ultrassonografia com Doppler realizada por examinadores experientes e a cobertura de imunoterapia ou terapias-alvo na adjuvância.

Na realidade do SUS brasileiro, a imunoterapia (como o ipilimumabe ou anti PD-1) e os inibidores de BRAF/MEK não estão incorporados no protocolo público para o tratamento adjuvante no estádio III, o que compromete a segurança da observação pura para todos os casos (GBM, 2018). Além disso, a logística de acompanhamento ambulatorial em serviços públicos muitas vezes enfrenta desafios de acesso a exames de imagem em intervalos curtos. Por conseguinte, a omissão indiscriminada da linfadenectomia no SUS pode expor o paciente a um risco aumentado de progressão regional descontrolada sem o resguardo de uma terapia sistêmica adjuvante eficaz.

Nesse cenário de recursos limitados, a conduta terapêutica deve ser obrigatoriamente individualizada, evitando tanto o sobretratamento cirúrgico de baixo risco quanto a subabordagem em pacientes de alto risco. Para orientar a tomada de decisão sobre quais pacientes com BLS positiva realmente necessitam da dissecção linfonodal e quais podem ser mantidos sob vigilância, recorre-se a ferramentas estatísticas de estratificação de risco.

Uma das principais ferramentas validadas no contexto nacional e internacional é o Nomograma preditor de comprometimento de linfonodos não sentinela, desenvolvido pelo Dr. Eduardo Bertolli, um estudo colaborativo Luso-Brasileiro/Holandês publicado no Annals of Surgical Oncology (BERTOLLI *et al.*, 2019). O nomograma utiliza variáveis clínico-patológicas do tumor primário (como espessura de Breslow, ulceração, número de linfonodos sentinelas comprometidos e diâmetro do maior depósito metastático) para calcular a probabilidade percentual de haver acometimento em linfonodos não-sentinela. Pacientes que apresentam alta probabilidade estimada de acometimento não-sentinela

beneficiam-se da dissecção complementar cirúrgica, enquanto aqueles com baixo risco calculado podem ser selecionados para acompanhamento menos invasivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Estudo MSLTII redefiniu o paradigma do tratamento cirúrgico do melanoma ao comprovar que a linfadenectomia complementar imediata não estende a sobrevida global dos pacientes com biópsia de linfonodo sentinela positiva e comprovou a viabilidade da observação nodal em cenários controlados. Sob essa ótica, a evolução do tratamento cirúrgico do melanoma caminha para a descalonização de procedimentos invasivos, buscando minimizar morbidades como o linfedema secundário sem comprometer a sobrevida do paciente.

Contudo, na prática médica do Sistema Único de Saúde, devido a falta de acesso universal à imunoterapia adjuvante e pela heterogeneidade da rede de acompanhamento ultrassonográfico, a tomada de decisão em relação à linfadenectomia complementar em quadros de BLS positiva deve pautar-se na análise individualizada do risco. Considerando o padrão de assistência disponível, a infraestrutura diagnóstica e as limitações de acesso à imunoterapia, a utilização do nomograma de Bertolli *et al.* (2019) consolida-se como um recurso indispensável para a estratificação de risco individualizada, permitindo ao cirurgião oncológico personalizar a conduta com embasamento científico e segurança terapêutica no Brasil, promovendo o equilíbrio entre a seguridade oncológica e a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

BELFORT, F. A. *et al.* **Diretrizes para o tratamento do melanoma cutâneo**. Grupo Brasileiro de Melanoma, 2018. 45 p.

BERTOLLI, E. *et al.* Validation of a nomogram for non-sentinel node positivity in melanoma patients, and its clinical implications: a Brazilian-Dutch study. **Annals of Surgical Oncology**, v. 26, n. 2, p. 395–405, 2019. DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-018-7038-9.

FARIES, M. B. *et al.* Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 23, p. 2211–2222, 2017. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613210.

GBM. **Recomendações para o tratamento do melanoma cutâneo**. 2. ed. [S. l.]: Grupo Brasileiro de Melanoma, maio 2023.

GERSHENWALD, J. E. *et al*. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 6, p. 472–492, 2017. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21409

MORTON, D. L. *et al*. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Archives of Surgery**, v. 127, n. 4, p. 392–399, 1992. DOI: https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420040034005.

WAINSTEIN, A. J. A.; BELFORT, F. A. Conduta para o melanoma cutâneo. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 31, n. 3, p. 204–214, 2004. DOI: https://doi.org/10.1590/S0100-69912004000300011