

Nomogramas de predição de metástase no linfonodo sentinela em melanoma em uma população do sul do Brasil: um estudo de acurácia

Nomograms for predicting sentinel lymph node metastasis in melanoma in a Southern Brazilian population: an accuracy study

AMARILDO FRANCISCO CANDIAGO JÚNIOR AsCBC-SC¹ ; JEFFERSON TRAEBERT^{2,3} ; EDUARDO ZANELLA CORDEIRO TCBC-SC¹ .

R E S U M O

Objetivo: A biópsia do linfonodo sentinela é fundamental no estadiamento e prognóstico do melanoma cutâneo quando há indicação de ser realizado. Porém, ainda se obtém alto índice de resultados negativos. Para diminuir a taxa de verdadeiros negativos, centros oncológicos têm desenvolvido nomogramas para melhor estratificar o paciente a ser indicado o procedimento. **Objetivo:** Estudar a acurácia de dois nomogramas para o cálculo de probabilidade de positividade do linfonodo sentinela criados pelo Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) e pelo Melanoma Institute Australia (MIA) em uma população de pacientes do sul do Brasil. **Métodos:** Foi realizado um estudo de acurácia em que foram incluídos dados de 320 pacientes com diagnóstico de melanoma em uma instituição de referência em oncologia de Santa Catarina. Foi calculado o risco de cada paciente submetido à biópsia do linfonodo sentinela pelos nomogramas estudados e comparados com os resultados do exame anatomopatológico. A discriminação dos valores foi feita pelo cálculo da área abaixo da curva da Receiver Operator Curve e assim obtido o valor da acurácia de cada nomograma. **Resultados:** O nomograma do MSKCC apresentou acurácia global de 69,05% e o nomograma do MIA de 68,38%. **Conclusão:** Os nomogramas não apresentaram graus de acurácia aceitáveis para sua aplicabilidade na população estudada.

Palavras-chave: Melanoma. Metástase de Linfonodo. Biópsia de Linfonodo Sentinela.

INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia de pele muito estudada e tem seu estadiamento bem definido. É amplamente aceita a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) como forma de estadiamento das cadeias linfonodais do paciente portador de melanoma cutâneo¹⁻⁴. Estudos como o Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I) já ratificaram o valor prognóstico desse procedimento, bem como a técnica a ser aplicada para sua realização⁵. As recomendações são claras para a indicação do procedimento e o prognóstico da doença está presente nas edições do American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Melanoma⁶.

Dados de estudos sobre BLS atualmente evidenciam a positividade do linfonodo sentinela variando de 15% a 20%, com taxas de complicações menores e autolimitadas, como infecções, seroma e linfedema^{7,8}. Devido às altas taxas de negatividade do linfonodo sentinela, foram criados nomogramas preditores para melhor selecionar os pacientes que deveriam ser

submetidos ao procedimento. O Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) criou seu modelo matemático em 2005⁹, muito bem estabelecido atualmente, baseado em 158 pacientes com a positividade do linfonodo sentinela em uma população total de 604 pacientes do Sunbelt Melanoma Trial¹⁰. A metodologia utilizada para a validação dos nomogramas foi similar aos métodos dos nomogramas para câncer de próstata ou mama^{11,12}.

Mais recentemente, em 2020, o Melanoma Institute Australia (MIA) criou sua ferramenta com variáveis diferentes obtendo índices de sensibilidade e especificidade superiores aos do MSKCC. Tais resultados foram obtidos após adicionar outras variáveis consideradas mais preditivas da positividade do linfonodo sentinela. Esse estudo contava com uma população maior, de 3.477 pacientes, e posteriormente validada internacionalmente com uma população de 3.496 do MD Anderson Cancer Center¹³.

A acurácia dessas ferramentas é o melhor atributo para benefício do paciente ao indicar a realização do procedimento¹⁴⁻¹⁷. Todavia, ambos os

1 - Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Serviço de Cirurgia Oncológica Cutânea - Florianópolis - SC - Brasil 2 - Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Departamento de Ensino e Pesquisa - Florianópolis - SC - Brasil. 3 - Universidade do Sul de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Curso de Medicina - Palhoça SC - Brasil

nomogramas foram desenvolvidos em populações de países desenvolvidos em populações com características potencialmente diferentes da população brasileira, o que poderia, hipoteticamente, alterar a acurácia de tais nomogramas. Assim, é fundamental validar o uso desses nomogramas para, então, utilizar na população brasileira, especialmente em um estado no qual é alta a incidência de melanoma como em Santa Catarina¹⁸.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi estudar a acurácia dos nomogramas do MSKCC e do MIA para detecção do risco do linfonodo sentinela positivo em uma população de pacientes de uma instituição de referência em oncologia de Santa Catarina.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de acurácia em que foram incluídos dados de 320 pacientes com diagnóstico de melanoma em uma instituição de referência em oncologia de Santa Catarina.

Os dados foram coletados em prontuários de pacientes atendidos com diagnóstico de melanoma cutâneo no período de janeiro de 2013 a julho de 2022, confirmado por exame anatomopatológico e tratados na própria instituição. Os prontuários foram analisados diretamente do sistema de informática do hospital.

A indicação de realizar pesquisa do linfonodo sentinela variou visto que a AJCC sofreu mudanças ao longo dos anos. Porém, a indicação deu-se a todos os pacientes com índice de Breslow de um milímetro ou mais. Nos pacientes com profundidade inferior, a indicação deu-se pela ulceração da lesão.

Os pacientes submetidos ao procedimento de BLS foram previamente expostos ao isótopo do tecnécio em suas cicatrizes ou diretamente na lesão. Posteriormente, foram submetidos ao procedimento cirúrgico da pesquisa do linfonodo sentinela guiada pelo probe de detecção de radiações gama (gamma-probe).

Os pacientes que realizaram a pesquisa do linfonodo sentinela e que possuíam as informações necessárias registradas em prontuário para preencher os critérios de inclusão de cada um dos nomogramas tiveram seus dados inseridos em ambas as ferramentas online - disponível gratuitamente nos web site do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (<https://www.mskcc.org/nomograms>) e no do Melanoma Institute Australia (<https://melanoma.org.au/for-clinicians/risk-calculators/>) para o cálculo do risco dos pacientes apresentarem o linfonodo sentinela positivo.

Após a coleta dos dados, foi realizada a comparação entre os grupos positivos no linfonodo sentinela para cada um dos nomogramas utilizando-se o teste t de student para a comparação de médias.

A acurácia dos nomogramas foi aferida pela área sob a curva do Receiver Operator Curve pelo método de Hanley e McNeil¹⁹. Os dados foram analisados com o software R (versão 4.1.0).

O projeto deste estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa sob CAAE 74920223.3.0000.5355) e parecer número 6.524.588.

RESULTADOS

Foram incluídos dados de 320 pacientes, dos quais em 160 (50,0%) foram realizadas biópsia do linfonodo sentinela (BLS). Em 17 (5,3%) prontuários não havia dados que possibilitaram classificar se tinha sido ou não realizado BLS. Um total de 143 (44,7%) casos não foi realizado BLS. Destes, em 128 (89,5%) não havia indicação (92 eram T1a e 36 metastáticos ao diagnóstico); em 7 (4,9%) não havia informações suficientes no prontuário e em 8 (5,6%) houve perda de seguimento.

O resultado da BLS positivo foi encontrado em 28,12% (IC 95% 21,16; 35,08) o que corresponde a 46 pacientes. O perfil epidemiológico da população estudada pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas da população estudada.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	150	46,87
Feminino	170	53,13
Faixa etária (anos)		
16-30	13	4,06
31-40	47	14,69
41-50	62	19,38
51-60	61	19,06
61 e mais	137	42,81
Local da lesão		
Cabeça e pescoço	45	14,06
Tronco	153	47,81

Variáveis	n	%
Extremidade	113	35,31
Sem informação	9	2,81
Tipo de lesão		
Extensivo superficial	126	39,38
Nodular	71	22,19
Acral	25	7,81
Lentigo maligno	8	2,50
Outros	12	3,75
Sem informação	78	24,37
Ulceração		
Presente	91	28,44
Ausente	145	45,31
Sem informação	84	26,25
Índice de Breslow		
Menor que 1mm	89	27,81
1,1-2mm	61	19,06
2,1-4mm	58	18,13
Maior que 4mm	56	17,50
Sem informação	56	17,50
Metástase no linfonodo sentinela (n=160)		
Ausente	103	64,37
Presente	45	28,12
Sem informação	12	7,51

Dentre os pacientes elegíveis no período estudado, 84 prontuários tinham dados suficientes para inserir no nomograma do MSKCC e 127 no nomograma do MIA. A Tabela 2 apresenta a análise comparativa entre os grupos de metástase (ausente/presente) considerando os dados obtidos pelos nomogramas MSKCC e MIA. A diferença de média de valores obtidos pelo MSKCC entre os grupos de metástase presentes e ausente não foi estatisticamente significativa ($p=0,14$). Já a diferença entre os grupos aferida pelo MIA mostrou-se significativa ($p=0,005$).

A Tabela 3 apresenta os indicadores de desempenho dos nomogramas MSKCC e MIA para a detecção de metástases. O primeiro apresentou acurácia global de 69,05% (IC 95% 58,02; 78,69), sensibilidade de 55,56% e especificidade de 72,73%. Já o segundo apresentou acurácia global de 68,38% (IC 95% 59,13; 76,66), sensibilidade de 48,98% e especificidade de 82,45%.

A curva ROC do nomograma MSKCC mostrou um valor de área sob a curva (AUC) de 0,578 (Figura 1). Já a curva ROC do nomograma MIA mostrou um valor de AUC de 0,695 (Figura 2).

Tabela 2 - Análise comparativa entre ocorrência de metástase e nomogramas.

Nomograma	Metástase	n	Mínimo	Máximo	Média	DP	Mediana	p-valor
MSKCC	Ausente	56	1	42	17,95	10,73	16	0,140
	Presente	28	3	42	22,39	13,70	20	
MIA	Ausente	83	5	79	22,83	18,88	19	0,005
	Presente	35	9	72	33,47	18,29	31	

Tabela 3 - Comparação de indicadores entre os nomogramas MSKCC e MIA.

Indicadores	MSKCC	MIA
Acurácia (%) (IC 95%)	69,05 (58,02;78,69)	68,38 (59,13;76,66)
Valor de p (McNemar)	0,077	0,048
Índice de Youden	29,5	24,5
Sensibilidade (%)	55,56	48,98
Especificidade (%)	72,73	82,45
Valor preditivo positivo	35,71	66,67
Valor preditivo negativo	85,71	69,14
Kappa	0,2353	0,3254

DISCUSSÃO

Os nomogramas são ferramentas adequadas para serem utilizadas, visto que foram validados externamente. O presente estudo utilizou o cálculo

abaixo da curva (AUC-ROC) como método de escolha para identificar os pacientes afetados dos não afetados em pacientes positivos para uma condição. Tem-se como aceitável quando atingido valores acima de 70% de acurácia¹⁹.

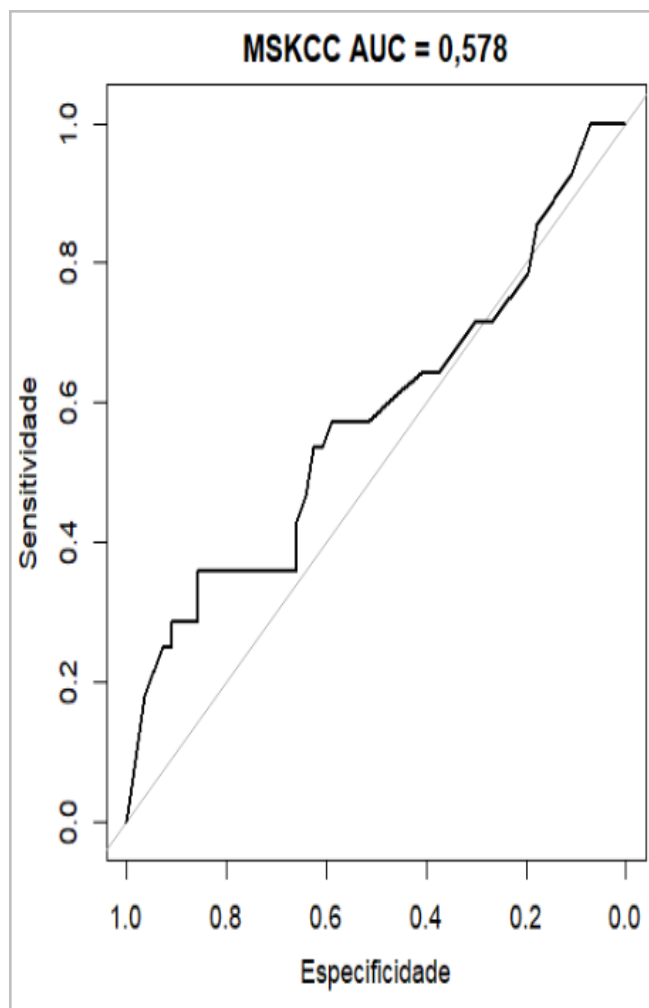


Figura 1. Curva ROC para o nomograma MSKCC e o valor da área sob a curva (AUC).

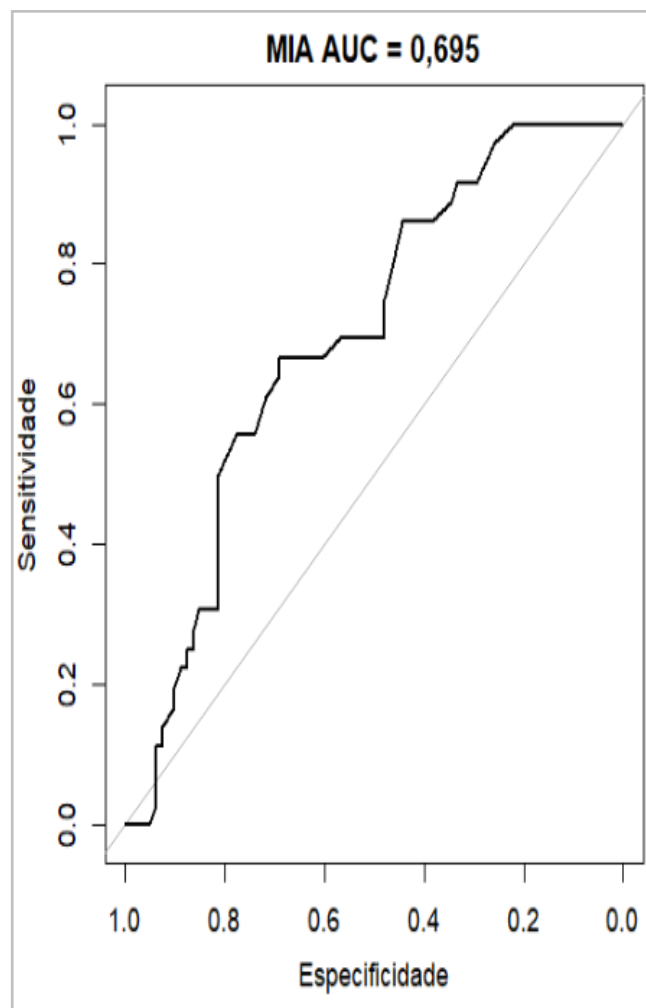


Figura 2. Curva ROC para o nomograma MIA e o valor da área sob a curva (AUC).

No presente estudo, o nomograma do MSKCC apresentou uma acurácia de 69,05% e índice de Youden de 29,5 ($p=0,077$) o que indica um desempenho ruim¹⁹. A ROC curva apresentou uma sensibilidade baixa e uma especificidade alta, o que significa que o nomograma teve dificuldade em identificar corretamente os casos positivos. A curva também apresentou uma inclinação baixa, o que significa que o nomograma não foi sensível às mudanças no limiar. De forma mais detalhada uma inclinação baixa significa que a curva é quase paralela à linha diagonal que representa o acaso. Isso implica que o nomograma não é capaz de discriminar bem os casos positivos dos negativos.

Já o nomograma do MIA apresentou acurácia global de 68,38% e índice de Youden de 24,5 ($p=0,048$) o que implica em um desempenho razoável¹⁹. A curva

apresentou uma sensibilidade e uma especificidade variáveis, dependendo do limiar escolhido. Esses resultados destacam uma especificidade superior do nomograma MIA na identificação de casos negativos, porém com uma sensibilidade menor.

A técnica da pesquisa do linfonodo sentinela vem sendo aprimorada nas últimas décadas, tornando-se minimamente agressiva ao paciente. Porém não é isenta de complicações, tendo a morbidade associada ao procedimento conhecida e bem estabelecida. Associado aos riscos, soma-se uma alta taxa de resultados verdadeiros negativos com a realização do procedimento. Levando-se isso em consideração é notório o porquê de haver a necessidade de estratificar o paciente que deve ser submetido ao procedimento. Para isso, os maiores centros

de oncologia têm criado ferramentas para melhor indicar o procedimento à sua população^{8,9,13} visando identificar a melhor ferramenta para ir ao encontro das necessidades da população.

Ambos os centros onde foram desenvolvidos os nomogramas MSKCC e MIA são centros oncológicos de grande volume, localizados em países desenvolvidos e com populações com características diferentes da população brasileira. Por outro lado, o serviço onde o presente estudo foi realizado é um centro de oncologia de referência estadual em um país em desenvolvimento, razão pela qual os resultados ganham relevância. Outro aspecto importante refere-se ao fato de que Santa Catarina passou por forte colonização de origem europeia, especialmente de origem alemã e italiana, e possuir baixo índice de miscigenação, se comparado a outros estados brasileiros. Isso poderia, todavia, ser considerado relativa semelhança às populações onde os centros oncológicos desenvolveram os nomogramas em estudo, no que diz respeito ao perfil dos pacientes portadores da neoplasia. Faz-se necessário, por sua vez, notar a diferença de um maior índice de Breslow inferior a um milímetro no presente estudo. Hipoteticamente, esse fato poderia ser explicado pela maior conscientização da população devido às campanhas de prevenção realizadas favorecendo o diagnóstico precoce da doença.

A aplicabilidade e utilidade de ambos os nomogramas não é um questionamento, visto que ambas já foram testadas e validadas em diferentes populações no mundo¹⁴⁻¹⁷. As variáveis também são de fácil acesso e com simples aplicabilidade. Entretanto, na população

em estudo observou-se baixos indicadores de acurácia em ambos os nomogramas. As diferenças poderiam ser credenciadas, possivelmente às características da população estudada, o que necessariamente implicaria em novos estudos, incluindo outras variáveis, para proposição de um nomograma mais específico para a população de Santa Catarina.

Algumas limitações impõem cautela na interpretação dos resultados desse trabalho. O estudo retrospectivo não apresenta o mesmo grau de confiabilidade de um estudo prospectivo, já que pode gerar viés de seleção de uma coorte já com diagnóstico estabelecido. Além disso, os pacientes foram operados por diversos cirurgiões e os linfonodos foram avaliados por patologistas diferentes. Ademais, foram utilizados, possivelmente, gamma-probes de marcas diferentes com radiofármacos diferentes. Fundamental notar também que em uma grande proporção da população estudada não havia a informação necessária em prontuário para alimentar a ferramenta e assim gerar estimativas de risco, reduzindo o tamanho amostral e consequentemente, diminuindo a precisão do estudo.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os nomogramas estudados não atingiram graus de acurácia aceitáveis para sua aplicabilidade na população de Santa Catarina pelo presente estudo. Entretanto, recomenda-se a realização de mais estudos com amostras maiores e preferencialmente, com delineamento prospectivo.

ABSTRACT

Introduction: Sentinel lymph node biopsy is fundamental for staging and prognostication of cutaneous melanoma when indicated. However, it still yields a high rate of negative results. To reduce the rate of true negatives, oncology centers have developed nomograms to better stratify patients for whom the procedure is recommended. **Objective:** To study the accuracy of two nomograms developed by the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) and the Melanoma Institute Australia (MIA) for calculating the probability of sentinel lymph node positivity in a population of patients from southern Brazil. **Methods:** An accuracy study was conducted, including data from 320 patients diagnosed with melanoma at a referral oncology institution in Santa Catarina, Brazil. The risk of sentinel lymph node positivity was calculated for each patient using the studied nomograms and compared to the results of histopathological examination. Discrimination was assessed by calculating the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, thereby determining the accuracy of each nomogram. **Results:** The MSKCC nomogram demonstrated an overall accuracy of 69.05%, while the MIA nomogram showed an accuracy of 68.38%. **Conclusion:** The nomograms did not exhibit acceptable levels of accuracy for application in the studied population.

Keywords: Melanoma. Lymphatic Metastasis. Sentinel Lymph Node Biopsy.

REFERÊNCIAS

1. Balch CM, Morton DL, Gershenwald JE, McMasters KM, Nieweg OE, Powell B, et al. Sentinel node biopsy and standard of care for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):872-5. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.067.
2. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):976-83. doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.976.
3. Gyorki DE, Barbour A, Hanikeri M, Mar V, Sandhu S, Thompson JF. When is a sentinel node biopsy indicated for patients with primary melanoma? An update of the 'Australian guidelines for the management of cutaneous melanoma'. *Australas J Dermatol*. 2017;58(4):274-7. doi: 10.1111/ajd.12662.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa1310460.
5. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, Elashoff R, Essner R, Glass EC. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg*. 2005;242(3):302-11. doi: 10.1097/01.sla.0000181092.50141.fa.
6. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9. doi: 10.3322/caac.21388.
7. Zagarella S. Sentinel lymph node biopsy still provides no benefits for patients with melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(7):481-3. doi: 10.1097/DAD.0000000000001656.
8. Bertolli E, Calsavara VF, de Macedo MP, Pinto CAL, Duprat Neto JP. Development and validation of a Brazilian nomogram to assess sentinel node biopsy positivity in melanoma. *Tumori*. 2021;107(5):440-5. doi: 10.1177/0300891620969827.
9. Wong SL, Kattan MW, McMasters KM, Coit DG. A nomogram that predicts the presence of sentinel node metastasis in melanoma with better discrimination than the American Joint Committee on Cancer staging system. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(4):282-8. doi: 10.1245/ASO.2005.05.016.
10. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS, Goydos JS, Beitsch PD, Davidson BS, et al. Sunbelt Melanoma Trial. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol*. 2004;86(4):212-23. doi: 10.1002/jso.20084.
11. Yanke BV, Gonen M, Scardino PT, Kattan MW. Validation of a nomogram for predicting doi: 10.1097/01.ju.0000150522.82760.00.
12. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1066-72. doi: 10.1245/ASO.2005.07.022.
13. Lo SN, Ma J, Scolyer RA, Haydu LE, Stretch JR, Saw RPM, et al. Improved risk prediction calculator for sentinel node positivity in patients with melanoma: The Melanoma Institute Australia Nomogram. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2719-27. doi: 10.1200/JCO.19.02362.
14. Piñero A, Canteras M, Ortiz E, Martínez-Barba E, Parrilla P. Validation of a nomogram to predict the presence of sentinel lymph node metastases in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2874-7. doi: 10.1245/s10434-008-0077-x.
15. Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, Vecchiato A, Bonandini E, Montesco MC, et al. Maximizing the clinical usefulness of a nomogram to select patients candidate to sentinel node biopsy for cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(8):675-80. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.007.
16. Woods JF, De Marchi JA, Lowery AJ, Hill AD. 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.
17. El Sharouni MA, Ahmed T, Varey AHR, Elias SG, Witkamp AJ, Sigurdsson V, et al. Development and validation of nomograms to predict local, regional, and distant recurrence in patients with Thin (T1) Melanomas. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1243-52. doi: 10.1200/JCO.20.02446.
 18. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [acesso 2024 jan 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>
 19. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43. doi: 10.1148/radiology.148.3.6878708.

Recebido em: 12/12/2024

Aceito para publicação em: 09/07/2025

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Amarildo Francisco Candiago Júnior

E-mail: amarildocandiago@hotmail.com

