

**CRIAÇÃO DE UM NOMOGRAMA PREDITIVO DE
COMPROMETIMENTO DE LINFONODOS NÃO
SENTINELA, EM PACIENTES COM MELANOMA
CUTÂNEO APÓS LINFONODO SENTINELA POSITIVO**

EDUARDO BERTOLLI

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Doutor
em Ciências Área de concentração: Oncologia**

Orientador: Dr. João Pedreira Duprat Neto

**Co-Orientador: Dr. Clovis Antonio de Lopes
Pinto**

São Paulo

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Bertolli, Eduardo

Criação de um nomograma preditivo de comprometimento de linfonodos não sentinela, em pacientes com melanoma cutâneo após linfonodo sentinela positivo / Eduardo Bertolli - São Paulo, 2018.

67p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: João Pedreira Duprat Neto

Descritores: 1. Melanoma/Melanoma. 2. Linfonodo Sentinela/Sentinel Lymph Node. 3. Nomogramas/Nomograms. 4. Excisão de Linfonodo/Lymph Node Excision

DEDICATÓRIA

Ao meus pais, Davoni e Lilian; e aos meus avós, Neuza, Sergio, Maria e Archimedes.

Vocês insistiram para que esse trabalho não acabasse com a defesa da dissertação de Mestrado. Ainda bem.

Non progredi est regredi.

AGRADECIMENTOS

No dia 18 de março de 2011, quando a Reunião Multidisciplinar do Núcleo de Câncer de Pele do A.C. Camargo Cancer Center ainda acontecia nas manhãs de sexta-feira, eu apresentei pela primeira vez aquilo que seria o embrião dessa tese. Quase sete anos depois, não poderia deixar de agradecer àqueles que tornaram possível contar essa história.

Ao **Dr. João Pedreira Duprat Neto**, que teve a ideia daquela apresentação há sete anos e que a acompanhou enquanto dissertação de mestrado e agora como tese de doutorado;

Ao **Dr. Clovis Antonio de Lopes Pinto**, por manter sempre o mesmo entusiasmo ao longo desses sete anos para que esse projeto chegasse até aqui;

À **Dra. Mariana Petaccia de Macedo**, a quem palavras são insuficientes para explicar o tamanho da contribuição nesse período;

Ao **Dr. Francisco Aparecido Belfort**, **Dr. Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos**, **Dr. Fabio de Oliveira Ferreira** e à **Dra. Mariangela Esther Alencar Marques**, membros da Banca Julgadora na Defesa da Dissertação do Mestrado e das Bancas de Qualificação de ambos os projetos, cujos comentários, críticas e sugestões me fizeram acreditar que era possível ir além;

Aos estatísticos **Vínicus Calsavara** e **Aline Damascena**, e ao **Dr. Wilson Luiz da Costa Jr**, por me darem a oportunidade de compreender um pouco sobre o fascinante universo da Bioestatística;

Ao **Dr. Eduard René Brechtbuhl** e à **Dra. Mariane Campagnari**, cuja ajuda vai muito além das quintas feiras no centro cirúrgico; e à **Dra. Ivana Lameiras Gibbons**, pelo convívio profissional desde que começamos nossas trajetórias;

Aos cirurgiões, dermatologistas, enfermeiros(as), instrumentadoras, secretárias e demais integrantes do Núcleo de Câncer de Pele do AC Camargo Cancer Center; bem como aos especialistas de áreas correlatas, pela inestimável ajuda ao longo desses sete anos;

Ao Departamento de Anatomia Patológica e à Pós Graduação desta instituição, aos quais agradeço nas pessoas da **Dra. Maria Dirlei Ferreira de Souza Begnami** e do **Dr. Rubens Chojniak**;

À **Suely Francisco** e à **Poliana Silvério**, pela ajuda com a tradução e formatação final dessa tese;

Aos médicos residentes do A.C.Camargo Cancer Center. Se essa tese conta uma história de sete anos, a minha trajetória pessoal com a residência nesse hospital conta outra história bastante profícua que já dura dez anos;

E, por fim, aos pacientes do Núcleo de Câncer de Pele do A.C.Camargo Cancer Center. Vocês justificam tudo o que está por trás desse trabalho.

RESUMO

Bertolli E. **Criação de um nomograma preditivo de comprometimento de linfonodos não sentinela, em pacientes com melanoma cutâneo após linfonodo sentinela positivo.** São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Ainda que a técnica da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) esteja consagrada como ferramenta de estadiamento em pacientes com melanoma cutâneo, a conduta frente à positividade do linfonodo é alvo de discussão. Evidências recentes mostram que não há benefício oncológico em completar a linfadenectomia nesses pacientes. Entretanto, reconhecer pacientes com comprometimento de linfonodos não sentinela (LNNS) tem valor prognóstico e pode auxiliar na seleção de pacientes que se beneficiariam de tratamentos adjuvantes. Objetivos: O objetivo primário é criar um nomograma preditivo de comprometimento de LNNS na linfadenectomia, baseado em características clínicas do paciente e anatomopatológicas do tumor primário e do linfonodo sentinela, nos pacientes portadores de melanoma cutâneo. O objetivo secundário é avaliar, dentro dessas mesmas características, como elas influenciam em sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida melanoma específica (SME), nos pacientes com BLS positiva e também nos pacientes com BLS negativa. Material e métodos: Análise retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos à BLS no Núcleo de Câncer de Pele do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo / SP – Brasil, entre os anos de 2000 a 2015. Variáveis significativas dentro dos modelos de regressão logística múltipla e regressão de Cox múltipla foram utilizadas para a criação dos nomogramas. Resultados: No período estudado foram realizadas 1223 BLS, das quais 10 foram excluídas das análises. A BLS foi positiva em 246 casos (20,3%), permitindo criar um nomograma preditor de positividade baseado na topografia da lesão primária, espessura de Breslow, índice mitótico, regressão e invasão linfática, com acurácia de 74,5%. Dentre

esses pacientes, 242 foram submetidos a linfadenectomia e 37 (15,3%) apresentaram LNNS acometidos. O nomograma preditor dessa situação utilizou como variáveis índice mitótico, número de linfonodos sentinela positivos e diâmetro do maior foco metastático no linfonodo positivo, e apresentou acurácia de 86,3%. Entre os pacientes com BLS negativa, espessura de Breslow, satelitose microscópica e ulceração foram os fatores associados com risco de recidiva, criando assim um terceiro nomograma. Conclusão: Foi possível criar um nomograma preditivo de probabilidade de comprometimento de LNNS em pacientes portadores de melanoma cutâneo com BLS positiva. Também foi possível avaliar fatores de pior prognóstico, no que tange SLR e SME nos pacientes com BLS negativa.

SUMMARY

Bertolli E. **[Creating a predictive nomogram for non-sentinel node positivity in melanoma patients after a positive sentinel node biopsy]**. São Paulo; 2018. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente]

Although Sentinel Node Biopsy (SNB) is a well-established staging tool in melanoma patients, the management of these patients after a positive node is controversial. Recent data shows no oncological benefits in completion node dissection. However, identification of patients with positive non-sentinel nodes (NSN) presents a prognostic value and can help on selecting patients that may benefit from adjuvant therapies. Objectives: Primary endpoint is the creation of a predictive nomogram for NSN positivity based on clinical and pathological features and both on primary tumor and sentinel node characteristics in melanoma patients. Secondary endpoint is to evaluate the influence of these features in recurrence free survival (RFS) and Melanoma specific survival (MSS) not only in melanoma patients with a positive SNB but also in those with a negative SNB. Material and Methods: Retrospective analysis of melanoma patients who underwent SNB in the Skin Cancer Department of A.C.Camargo Cancer Center – São Paulo / SP – Brazil, between 2000 and 2015. Significant variables in the multiple logistic regression models, as well as in Cox regression models were used for the nomograms. Results: There were 1223 SNB in the period, and 10 of them were excluded from the analysis. SNB was positive in 246 cases (20.3%), which led to the creation of a predictive nomogram for positivity based on topography of primary lesion, Breslow thickness, mitotic index, regression and lymphatic invasion, with 74.5% of accuracy. Among these patients, 242 underwent completion node dissection and 37 (15.3%) had positive NSN. For this situation, mitotic index, number of positive sentinel nodes and diameter of the largest metastatic deposit in the positive node were used as variables for the predictive nomogram, with an 86.3% accuracy. Among patients with a

negative SNB, Breslow thickness, ulceration and microscopic satellitosis were related to higher recurrence risk, and a third nomogram was done. Conclusion: It was possible to create a predictive nomogram for NSN positivity in melanoma patients after a positive SNB. It was also possible to evaluate worse prognostic factors regarding RFS and MSS in melanoma patients after a negative SNB.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens de lâmina de linfonodo sentinela positivo no Imagescope (Aperio ®).....	15
Figura 2	Área de trabalho do Imagescope (Aperio ®) demonstrando linfonodo com foco metastático intraparenquimatoso pela H&E.....	16
Figura 3	Classificação em tipo de células.....	17
Figura 4	Classificação em intensidade de pigmentação.....	18
Figura 5	Imagens de lâminas de linfonodo sentinela positivo no Imagescope (Aperio ®).....	19
Figura 6	Gráfico de barras demonstrando número de procedimentos de BLS realizados no A.C.Camargo Cancer Center de 2000 a 2015, dividido entre pacientes com resultado de linfonodo sentinela positivo e negativo.....	22
Figura 7	Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) comparando pacientes com linfonodo sentinela positivo e linfonodo sentinela negativo.....	29
Figura 8	Nomograma 1.....	31
Figura 9	Curva ROC com a sensibilidade e especificidade a partir dos valores preditos com o Nomograma 1 para positividade de linfonodo sentinela (AUC: 0,745).....	32

Figura 10	Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) comparando pacientes com linfonodos não sentinela acometidos e sem linfonodos não sentinela acometidos.....	36
Figura 11	Nomograma 2.....	38
Figura 12	Curva ROC com a sensibilidade e especificidade a partir dos valores preditos com o Nomograma 2 para comprometimento de linfonodos não sentinela no esvaziamento (AUC: 0,863).....	39
Figura 13	Nomograma 3.....	42
Figura 14	Correlação dos valores de expressão do ki 67.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características qualitativas dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015.....	24
Tabela 2	Características quantitativas dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015.....	25
Tabela 3	Associação entre variáveis qualitativas e positividade do linfonodo sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (*Qui-Quadrado, + Teste exato de Fisher).....	27
Tabela 4	Associação entre variáveis quantitativas e positividade do linfonodo sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (Teste T de Student).....	28
Tabela 5	Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas a positividade do linfonodo sentinela em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015.....	30
Tabela 6	Associação entre variáveis qualitativas e positividade de linfonodos não sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (*Qui-Quadrado, + Teste exato de Fisher).....	33

Tabela 7	Associação entre variáveis quantitativas e positividade de linfonodos não sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (Teste T de Student).....	35
Tabela 8	Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas a positividade do linfonodo não sentinela em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015.....	37
Tabela 9	Regressão de Cox simples e múltipla com variáveis associadas a recidiva em pacientes em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, com linfonodo sentinela negativo, no período de 2000 a 2015.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Area under curve
BLS	Biópsia do linfonodo sentinela
CGA	Campo de grande aumento
H&E	Hematoxilina eosina
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IHQ	Imunoistoquímica
LNNS	Linfonodos não sentinela
MAR	Metastatic Area ratio
mm	Milímetro
mm²	Milímetro quadrado
MSLT I e II	Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I e II
N – SNORE	Non-sentinel node risk score
OR	Odds ratio
ROC	Receiver Operating Characteristics
RR	Razão de riscos
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLDD	Sobrevida livre de doença a distância
SLR	Sobrevida livre de recidiva
SME	Sobrevida melanoma específica
SSO	Society of Surgical Oncology
SUS	Sistema Único de Saúde
µm	Micrômetro
µm²	Micrômetro quadrado

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	10
3	MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1	Coleta de dados	11
3.2	Biópsias de linfonodo sentinela e avaliação anatomopatológica	12
3.3	Análise estatística.....	19
4	RESULTADOS	21
4.1	Características da População.....	21
4.2	Positividade do Linfonodo Sentinela.....	26
4.3	Positividade de Linfonodos não Sentinela	33
4.4	Pacientes com linfonodo sentinela negativo.....	40
5	DISCUSSÃO	44
6	CONCLUSÕES	58
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Pontuação atribuída no Nomograma 1, probabilidade da BLS ser positiva a partir da pontuação e coordenadas da curva ROC com sensibilidade e especificidade a partir da probabilidade predita

Anexo 3 Pontuação atribuída no Nomograma 2, probabilidade do acometimento de LNNS a partir da pontuação e

coordenadas da curva ROC com sensibilidade e especificidade a partir da probabilidade predita

Anexo 4 Pontuação atribuída no Nomograma 3, probabilidade de recidiva a partir da pontuação em 1, 2, 5 e 10 anos

APÊNDICES

Apêndice 1 Ficha para coleta de dados

Apêndice 2 Avaliação do linfonodo sentinela positivo

1 INTRODUÇÃO

Há um quarto de século, Donald Morton publicou a técnica da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) em pacientes com melanoma cutâneo (MORTON et al. 1992). Hoje, essa é uma técnica consagrada para estadiamento linfonodal destes pacientes (ROSS e THOMPSON 2011; MORTON et al. 2014; GERSHENWALD et al. 2017).

A BLS surgiu no momento onde existia a controvérsia entre o esvaziamento linfonodal eletivo – sem que houvesse doença clínica – versus o esvaziamento terapêutico – na presença comprovada de metástases linfonodais. No final da década de 80 do século passado, os resultados até então não mostravam benefício do esvaziamento eletivo, mas também mostravam um prognóstico desfavorável nos pacientes que evoluíam com doença linfonodal clínica (BALCH 1988).

Nesse contexto, a BLS surge como forma de identificar precocemente, e de maneira menos invasiva, os pacientes que já apresentam depósitos metastáticos microscópicos nos linfonodos, permitindo assim o complemento da linfadenectomia antes da evolução para doença palpável.

Com o intuito de validar a BLS, surge o *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I* (MSLT I). Trata-se de estudo prospectivo multicêntrico randomizado que comparou pacientes submetidos somente a ampliação de margens do melanoma primário seguido de acompanhamento

clínico, contra ampliação acompanhada de BLS, seguido sistematicamente de linfadenectomia quando o linfonodo sentinela era positivo (MORTON et al. 2014).

Os resultados finais desse estudo, publicados em 2014, mostraram que apesar da BLS não influenciar em sobrevida melanoma específica (SME), ela teve impacto positivo em sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida livre de doença a distância (SLDD) independentemente da espessura do melanoma primário. A conclusão do trabalho reforçou a importância da BLS como maneira de identificar pacientes que poderiam se beneficiar precocemente da linfadenectomia (MORTON et al. 2014).

Dessa maneira, a BLS seguida de linfadenectomia nos casos positivos – ou de acompanhamento clínico nos casos negativos – tornou-se a conduta de eleição nos pacientes com melanoma cutâneo que tivessem risco para doença linfonodal. Esse tópico foi alvo de um consenso publicado em conjunto pela Sociedade de Cirurgia Oncológica (*Society of Surgical Oncology – SSO*) e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (*American Society of Clinical Oncology – ASCO*) em 2012 (WONG et al. 2012), recentemente atualizado após as novas evidências sobre o assunto (WONG et al. 2017).

Entretanto, conforme se adquiria experiência com a técnica de BLS, bem como tornava-se possível acompanhar esses pacientes, começaram a surgir algumas observações. Nos primeiros anos deste século, diversos autores passam a questionar a real necessidade do complemento da

linfadenectomia nos pacientes com linfonodo sentinela positivo. Ou, em outras palavras, se somente a BLS já não teria valor terapêutico.

Nesse cenário, começam a surgir evidências de grupos de pacientes que poderiam ser poupados de uma segunda cirurgia. E a seleção desses pacientes seria baseada em características do tumor primário, bem como em características do linfonodo sentinela considerado positivo.

Avaliando o tumor primário, sabe-se que características como topografia da lesão primária, espessura de Breslow, nível de Clark, índice mitótico, ulceração, satelitose microscópica e infiltrado inflamatório peritumoral estão associadas tanto à positividade da BLS quanto à presença de linfonodos não sentinela (LNNS) acometidos no produto do esvaziamento (BERTOLLI et al. 2015; DUPRAT et al. 2016; GERSHENWALD et al. 2017).

Já entre as características avaliadas nos linfonodos, o tamanho do foco metastático mostrou-se uma ferramenta capaz de selecionar pacientes que poderiam ser conduzidos sem linfadenectomia. Os chamados “Critérios de Roterdã” propõem que pacientes com focos metastáticos menores que 0,1mm teriam a mesma evolução daqueles com BLS negativa e que poderiam ser seguidos sem ulteriores procedimentos (VAN AKKOOI et al. 2008, 2010).

Junto desses critérios, surgiram outros também baseados em características micromorfométricas do linfonodo sentinela positivo. A localização do foco metastático foi uma delas, uma vez que se observou um comportamento mais indolente de pacientes com metástases subcapsulares

em comparação a metástases multifocais ou acometimento extensivo do linfonodo (DEWAR et al. 2004; DENIS et al. 2007).

A medida da profundidade do depósito metastático também foi estudada. Inicialmente de maneira isolada (STARZ et al. 2001, 2004), mas também associada ao já citado tamanho do foco metastático (STARZ et al. 2011; VAN DER PLOEG et al. 2009).

Baseado nessas evidências, avaliamos esses critérios em nossa casuística de pacientes submetidos a BLS entre os anos de 2000 a 2010. Nosso achado mostrou que a razão da área metastática (*Metastatic Area Ratio – MAR*), ou seja, a divisão da área do(s) foco(s) metastático(s) pela área do linfonodo, associa-se com a presença de LNNS positivos no produto do esvaziamento e poderia também ser usada como ferramenta para identificar pacientes de maior risco (BERTOLLI et al. 2016).

Todos esses achados tornaram grande a expectativa quanto ao resultado do MSLT I, uma vez que se acreditava que ele poderia afirmar o valor terapêutico da BLS. Entretanto, isso não se concretizou com a sua publicação em 2014 e nem seria possível com o desenho do estudo, uma vez que os pacientes com BLS positiva eram sistematicamente submetidos ao complemento da linfadenectomia. A resposta para essa hipótese surgiria com a continuação do estudo, que recebeu o nome de MSLT II.

O MSLT II, também um estudo prospectivo multicêntrico randomizado, partia de outra coorte de pacientes, todos com BLS positiva. Um braço do estudo seguiria a conduta considerada padrão – esvaziamento linfonodal – enquanto o outro braço não seria operado imediatamente após e

seguir-se-iam esses pacientes com exame de ultrassonografia periódico, sendo operados apenas aqueles que evoluíssem com recidiva linfonodal (FARIES et al. 2017).

Inicialmente, os resultados do MSLT II estavam previstos para publicação em 2022. Nesse ínterim, outros grupos iniciaram trabalhos com desenhos semelhantes para tentar esclarecer o valor terapêutico da BLS ou então definir o papel da linfadenectomia de rotina.

Em 2016, surge o resultado do estudo multicêntrico alemão, que fica conhecido como “*DeCOG Trial*” (LEITER et al. 2016). Esse estudo mostrou que, em três anos de seguimento, a sobrevida global (SG), sobrevida livre de recorrência (SLR) e SLDD eram semelhantes entre pacientes submetidos a linfadenectomia e aqueles em acompanhamento clínico. A conclusão do trabalho é que a linfadenectomia não deveria ser recomendada em pacientes com linfonodo sentinela positivo, principalmente naqueles com depósitos metastáticos menores que 1mm.

Esses resultados já sugeriam uma mudança do paradigma cirúrgico. Entretanto, esse trabalho também é passível de observações metodológicas e estatísticas, de modo que houve certa resistência quanto a sua pronta aceitação. O discurso mais empregado nesse momento era de se aguardar o MSLT II para conclusões mais definitivas.

Em 2017, após avaliação do comitê técnico e ético responsável pelo trabalho, chegou-se a conclusão que o objetivo primário do MSLT II havia sido atingido e que, do ponto de vista estatístico, não seria mais passível de alteração. O trabalho foi então publicado, cinco anos antes do previsto.

E o resultado manteve aquilo que o estudo alemão sugeria. Não houve diferença de SME entre pacientes operados e acompanhados clinicamente. A conclusão do trabalho foi que, apesar do benefício em controle regional, a linfadenectomia após o achado de linfonodo sentinela positivo não influencia no desfecho oncológico desses pacientes (FARIES et al. 2017).

No editorial do periódico que publicou o MSLT II, o cirurgião oncológico norte americano Daniel Coit escreveu que esse novo agregado de dados (provenientes do estudo alemão e do MSLT II) deveria encerrar de vez o entusiasmo pela cirurgia logo após uma BLS positiva, construindo assim uma mudança na prática clínica (COIT 2017).

Ainda que os dados sejam de fato robustos, algumas dúvidas ainda são cabíveis. Ambos os estudos mostraram a ocorrência de recidivas linfonodais no grupo que foi acompanhado, chegando a 26,1% em cinco anos (FARIES et al. 2017). Provavelmente um contingente grande de pacientes nesse grupo já apresentava LNNS positivos no momento da BLS, que evoluíram no decorrer do seguimento para doença clínica.

Voltando um pouco no tempo, a literatura já trazia dados sobre esses pacientes com LNNS positivos antes dos resultados dos últimos ensaios clínicos. Uma meta análise de 2010 já mostrava benefício da cirurgia logo após a BLS (PASQUALI et al. 2010). Em 2014, também se observou a relevância da detecção de LNNS positivos como fator prognóstico e, conseqüentemente, a importância da cirurgia (PASQUALI et al. 2014).

Ainda dentro desse racional, a 8ª edição do estadiamento de Melanoma da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) reforça a diferença de prognóstico em pacientes com melanoma cutâneo estágio clínico III a medida que se encontram mais linfonodos comprometidos (GERSHENWALD et al. 2017). Muitos desses casos só serão adequadamente estadiados após o esvaziamento linfonodal.

Tendo em vista esse prognóstico desfavorável, é mister considerar esses pacientes para tratamentos adjuvantes. A radioterapia, por exemplo, mostrou-se benéfica em controle loco regional para pacientes com alto risco de recidiva, mas sem influenciar no desfecho oncológico (HENDERSON et al. 2015).

Entre os tratamentos adjuvantes sistêmicos, evidências recentes com uso de imunoterapia (WEBER et al. 2017) e terapias alvos (LONG et al. 2017) trouxeram resultados bastante promissores, principalmente quando comparados às modalidades atualmente disponíveis como, por exemplo, o Interferon Alfa-2b em altas doses (KIRKWOOD et al. 1996). Infelizmente no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), ainda não disponibiliza essas drogas nem no cenário da doença metastática, tão pouco no tratamento adjuvante (Ministério da Saúde 2014).

Dessa maneira, é possível fazer as seguintes ponderações: de um lado, encontrar LNNS positivos após o achado de linfonodo sentinela positivo permite um melhor controle loco regional, pode estadiar de maneira mais adequada e selecionar pacientes de alto risco para tratamentos adjuvantes. Por outro lado, estima-se que apenas cerca de 15% dos

pacientes terão esse achado, o que significa oferecer a morbidade cirúrgica para uma porcentagem elevada de casos sem que isso se traduza em benefício clínico (CAULLEY et al. 2018).

Torna-se portanto extremamente importante para a prática clínica encontrar ferramentas que permitam identificar quais seriam os pacientes com maior probabilidade de apresentar outros linfonodos comprometidos – e conseqüentemente que se beneficiariam da linfadenectomia e/ou adjuvância – bem como quais pacientes poderiam ser poupados com segurança de uma cirurgia desnecessária.

Talvez seja interessante observar que as dúvidas acabam sendo cíclicas. De certa maneira, há um paralelo entre o momento atual e o que se questionava há cerca de três décadas atrás.

Voltando à importância de incorporar marcadores prognósticos na avaliação desses casos, a literatura já apresenta alguns modelos matemáticos na tentativa de identificar pacientes com LNNS acometidos por melanoma (GERSHENWALD et al. 2008; VOLLMER 2015). Um deles, o *Non-Sentinel Node Risk Score* (N-SNORE), baseado em variáveis clínicas e anatomopatológicas, foi capaz de estratificar com grande acurácia o risco de positividade de linfonodos adicionais (MURALI et al. 2010).

Ainda que esse nomograma já tenha sido validado em alguns serviços (FELDMANN et al. 2013; WEVERS et al. 2013), em amostras independentes de pacientes, ainda não há um consenso na literatura sobre seu uso. Parte disso se deve a dificuldade de padronização da avaliação dos linfonodos sentinelas positivos (VAN DER PLOEG et al. 2014).

Também não há, até o momento, um nomograma como o N-SNORE para a classificação de risco baseado em pacientes brasileiros. Consideramos importante nesse momento reforçar que as estatísticas nacionais apontam a elevada letalidade do melanoma (Ministério da Saúde 2016), além da já citada dificuldade de acesso às novas opções de tratamentos. Corrobora-se assim a importância de uma ferramenta para avaliação de risco e definição de conduta nesses pacientes.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário é criar um nomograma preditivo de comprometimento de LNNS na linfadenectomia, baseado em características clínicas e anatomopatológicas do tumor primário e do linfonodo sentinela, nos pacientes portadores de melanoma cutâneo que apresentaram BLS positiva.

O objetivo secundário é avaliar, dentro dessas mesmas características, como elas influenciam em SLR e SME, nos pacientes com BLS positiva e também nos pacientes com BLS negativa.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 COLETA DE DADOS

Análise retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo submetidos à BLS no Núcleo de Câncer de Pele do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo / SP – Brasil, entre os anos de 2000 a 2015. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) desta instituição (Projeto 2183 / 16) (Anexo 1).

Foram avaliados dados epidemiológicos dos pacientes (sexo, idade, tipo de biópsia e local do tumor primário) e características de anatomia patológica da lesão inicial diagnosticada como melanoma, seja por revisão de lâminas externas, seja por biópsias realizadas na instituição. As variáveis anatomopatológicas foram coletadas baseadas em laudos institucionais que seguem os critérios recomendados internacionalmente (SCOLYER et al. 2013).

Esses dados foram coletados dos registros em prontuários, bem como a evolução e desfecho oncológico até Novembro de 2017 (Anexo 2). Nessa data, pacientes que não atingiram os desfechos avaliados (recidiva ou óbito) foram censurados nas análises de sobrevivência (censuras ao acaso e do tipo I).

Foram também avaliadas as características dos linfonodos sentinelas positivos através de revisão de lâminas dos casos disponíveis (Anexo 3). A metodologia empregada nessa revisão será descrita posteriormente.

Os dados foram compilados em planilha do software Microsoft Excel® para Mac 2011, versão 14.0.0; para posterior análise estatística.

3.2 BIÓPSIAS DE LINFONODO SENTINELA E AVALIAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA

A BLS foi indicada em pacientes com melanoma cutâneo com risco de doença linfonodal e sem doença clínica, no mesmo momento da ampliação de margens da lesão primária, desde que as condições clínicas do paciente assim permitissem.

Ainda que algumas variações tenham ocorrido durante o período de observação, a BLS foi proposta a pacientes com melanoma cutâneo cuja espessura de Breslow fosse superior a 1mm, ou entre 0,75mm a 1mm na presença de fatores prognósticos como ulceração, nível de Clark IV ou V, regressão, índice mitótico diferente de zero; ou ainda em lesões mais finas, mas submetidas a biópsias incisionais que apresentassem doença residual no momento da cirurgia (DUPRAT et al. 2005; BERTOLLI et al. 2015).

No Departamento de Anatomia Patológica, o processamento macroscópico do linfonodo sentinela inicia-se após a exérese cirúrgica deste, que é medido e cortado de forma seriada perpendicularmente ao seu maior eixo em intervalos máximos de 0,2 cm entre cada fatia. Todas as

fatias são fixadas em formalina 10% e submetidas a processamento histológico convencional.

Após inclusão em bloco de parafina, são realizados os cortes histológicos. Para cada fatia são realizadas três etapas de cortes com níveis aprofundados de 150µm entre elas. Em cada etapa são obtidos quatro cortes histológicos de 3µm, sendo que um deles prosseguirá para coloração de rotina por hematoxilina e eosina (H&E) e o outro guardado como reserva para posterior realização de estudos de imunoistoquímica (IHQ) caso necessário.

Na avaliação microscópica, inicialmente são avaliadas as lâminas coradas com H&E, e estas descritas quanto à presença ou não de células neoplásicas. Estudo IHQ adicional utilizando os anticorpos proteína S-100 e Melan A, além do HMB-45 em alguns casos, são realizados nos casos em que a avaliação de rotina por H&E seja negativa.

Nos pacientes submetidos à linfadenectomia regional, os linfonodos provenientes desta cirurgia têm uma fatia do seu maior eixo representada para exame microscópico convencional com coloração de H&E.

Os casos de linfonodos sentinela positivos no período estudado tiveram as lâminas revisadas junto ao Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center. As lâminas dos linfonodos sentinelas inicialmente considerados acometidos pela neoplasia, foram revistas por dois patologistas com experiência na área de dermatopatologia e melanoma (CALP e MPM) e foram escaneadas para captura digital de imagens pelos

hardwares 3D Histec Panoramic 250® e Aperio AT Turbo, Leica Biosystems®.

Uma vez obtidas as imagens, elas foram avaliadas nos softwares de análise digital Panoramic Viewer® ou Imagescope (Aperio ®). Ambos os programas permitem o cálculo da medida dos diâmetros dos focos de metástase, da profundidade destes, da área dos focos e área total do linfonodo (Figura 1A). Além disso, através da otimização da imagem, foram avaliados os demais aspectos de interesse como localização, distribuição, morfologia e pigmentação das células.

Na presença de mais de um foco de metástase, consideramos as medidas dos diâmetros do foco maior, seguindo os “Critérios de Roterdã” (VAN AKKOOI et al. 2008). Foram realizadas duas medidas perpendiculares entre si para obtenção de dois diâmetros por foco metastático (Figura 1B). Ainda na presença de mais de um foco de metástase, a máxima profundidade de invasão a partir da cápsula foi calculada independentemente do tamanho do foco (STARZ et al. 2001).

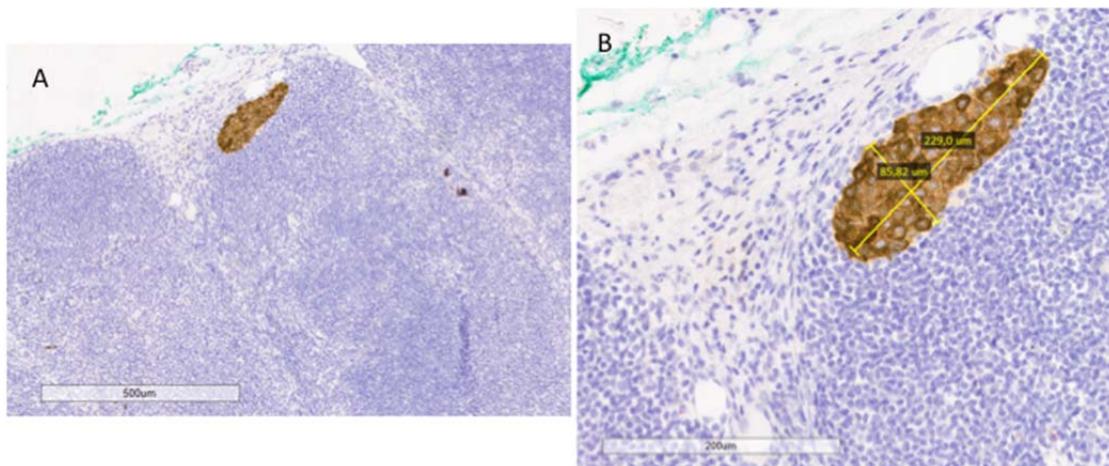


Figura 1 - Imagens de lâmina de linfonodo sentinela positivo no Imagescope (Aperio®). A) Foco metastático subcapsular visualizado com Melan A; B) em destaque, a medida de dois diâmetros perpendiculares (em amarelo). Nesse caso, o valor do diâmetro transversal ao maior eixo do foco é também a profundidade do foco metastático (Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Mariana Petaccia de Macedo – Departamento de Anatomia Patológica, A.C.Camargo Cancer Center)

Distribuição e localização dos focos neoplásicos no linfonodo foram descritas de acordo com a padronização proposta na literatura em 2004, que propõe a classificação em subcapsular, combinado, intraparenquimatoso, extensivo e multifocal (DEWAR et al. 2004).

A medida da área dos focos metastáticos é obtida pela mensuração do perímetro da mesma e processada pelo software com resultado em micrômetro quadrado (μm^2). Na presença de mais de um foco de metástase, é possível somá-los para uma área total tumoral no linfonodo. Da mesma maneira, a área total do linfonodo também poder ser obtida e a razão entre elas gera a MAR (BERTOLLI et al. 2016) (Figura 2). A MAR também foi o critério utilizado para escolha do linfonodo a ser utilizado na análise estatística dos pacientes com mais de um sentinela positivo.

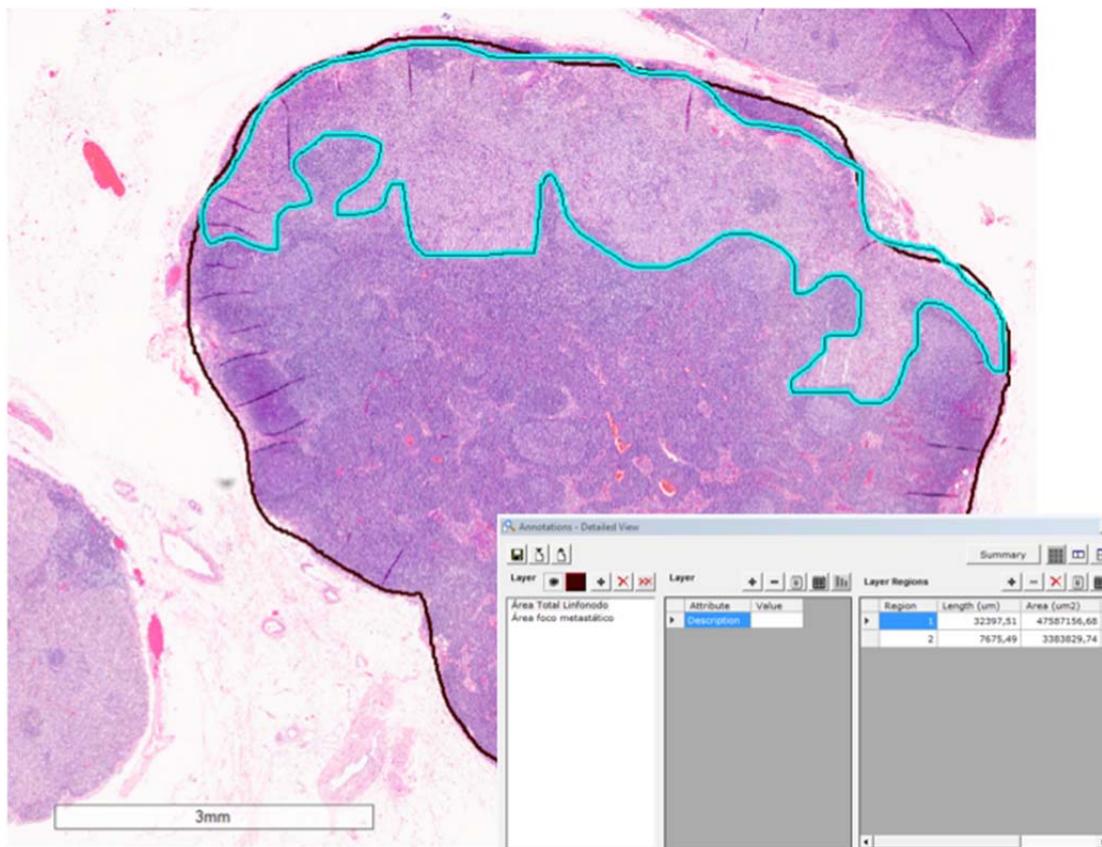


Figura 2 - Área de trabalho do Imagescope (Aperio ®) demonstrando linfonodo com foco metastático intraparenquimatoso pela H&E. Em preto, linha que mede a área total do linfonodo. Em azul ciano, linha que mede a área da metástase. Ambas são registradas pelo programa (canto inferior a direita) e a razão entre elas gera a MAR. (Foto gentilmente cedida pela Dra. Mariana Petaccia de Macedo – Departamento de Anatomia Patológica, AC Camargo Cancer Center)

Duas outras classificações já avaliadas previamente em nossa casuística mas ainda sem relato na literatura também foram avaliadas. Uma delas é a classificação quanto ao tipo de célula predominante no foco de metástase, entre epitelióide, fusiforme, ovalada e padrão misto (Figura 3). O padrão epitelióide é caracterizado por células arredondadas com citoplasma amplo e nucléolo evidente. O padrão fusiforme é caracterizado por células alongadas em feixes. Células ovaladas apresentam padrão morfológico

intermediário entre epitelióide e fusiforme. A classificação de padrão misto contempla a existência de mais de um tipo de célula.

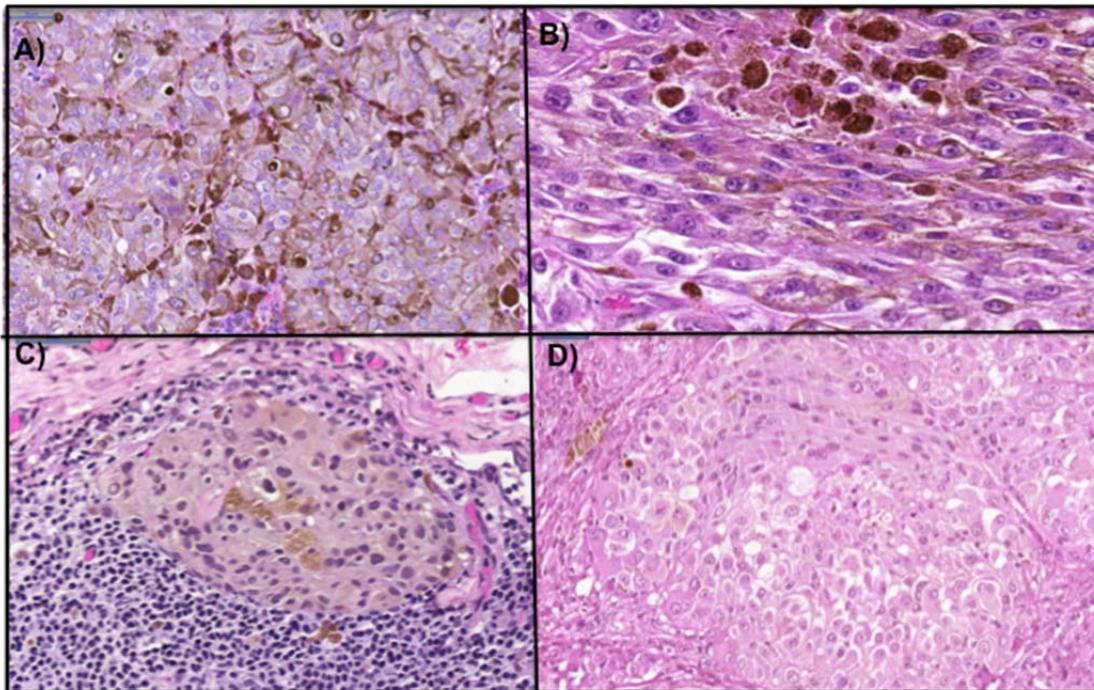


Figura 3 - Classificação em tipo de células. A) epitelióide, B) fusiforme, C) ovalada e D) mista. (Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Mariana Petaccia de Macedo – Departamento de Anatomia Patológica, A.C.Camargo Cancer Center)

A outra é baseada na quantidade de pigmento no foco metastático, dividida em ausente, leve, moderada e intensa (Figura 4). Ambas as avaliações foram realizadas somente nos casos positivos em H&E.

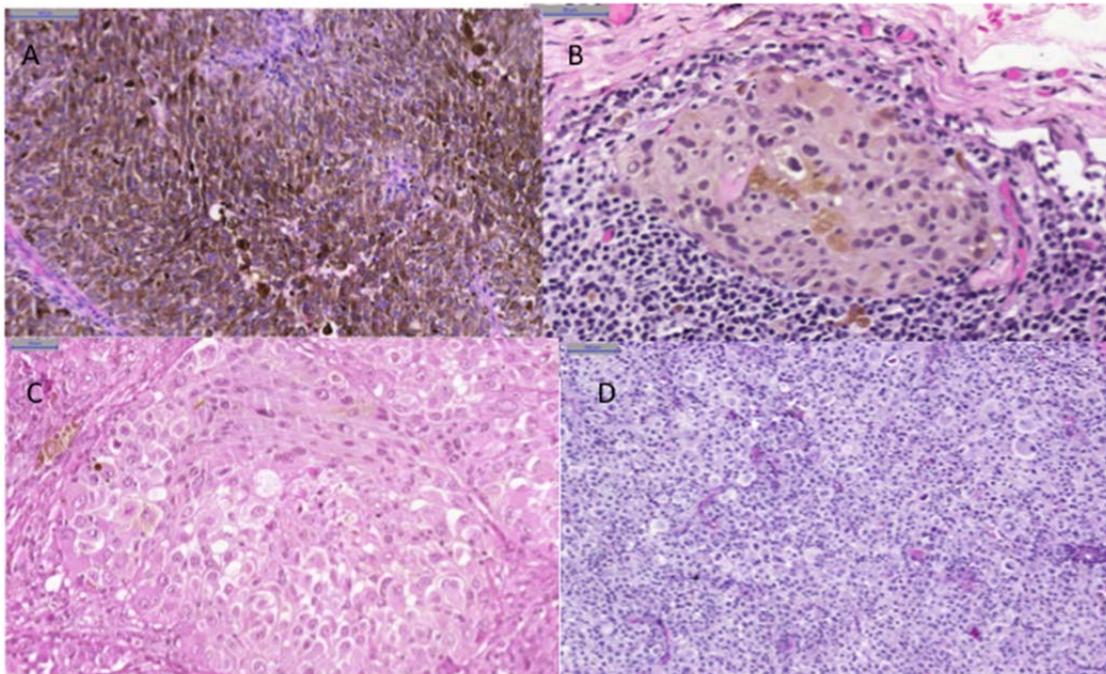


Figura 4 - Classificação em intensidade de pigmentação. A) intensa, B) moderada, C) leve e D) ausente. (Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Mariana Petaccia de Macedo – Departamento de Anatomia Patológica, A.C.Camargo Cancer Center)

Por fim, avaliou-se a presença ou não de extravasamento de cápsula do linfonodo pelo depósito metastático e a invasão vascular linfática, caracterizada pela presença de êmbolos tumorais nos vasos linfáticos perilinfonodais (Figura 5).

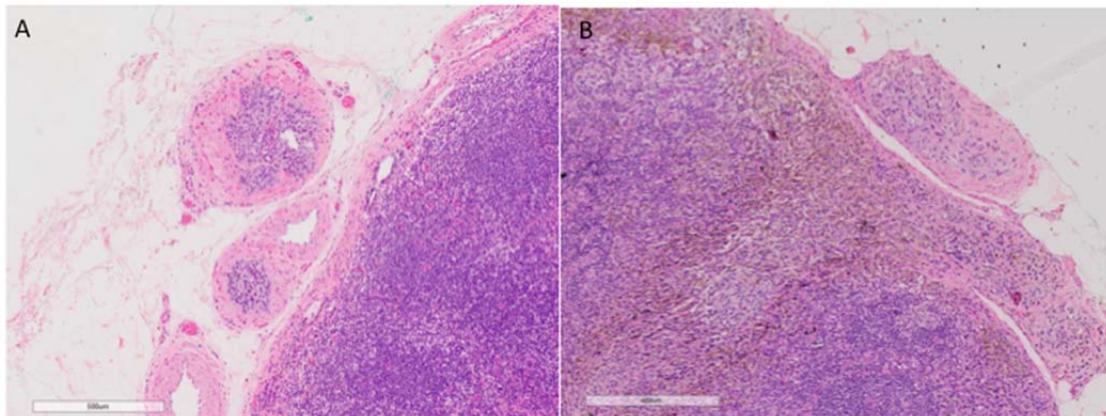


Figura 5 - Imagens de lâminas de linfonodo sentinela positivo no Imagescope (Aperio®). A) Invasão vascular linfática, com presença de êmbolo dentro do lúmen vascular e B) Extravasamento de cápsula pelo depósito neoplásico. Ambas as fotos foram tiradas de linfonodo sentinela positivo do mesmo paciente, pela H&E. (Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Mariana Petaccia de Macedo – Departamento de Anatomia Patológica, A.C.Camargo Cancer Center)

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram feitas com o software IBM SPSS® para Mac, versão 20.0; e com o software estatístico livre R®, versão 3.4.2 (<https://www.r-project.org>).

Foram feitas análises descritivas das características clínicas e de anatomia patológica dos pacientes, tanto do tumor primário quanto dos linfonodos sentinelas. Foram comparados inicialmente pacientes com BLS positiva e negativa. Em um segundo momento, apenas no subgrupo de BLS positiva, foram comparados os pacientes que apresentavam LNNS positivos com aqueles sem outros linfonodos adicionais acometidos.

A presença de associação e dependência entre as características foi feita com o teste T de *Student* nas variáveis quantitativas e com os testes de

Qui-Quadrado e exato de Fisher nas variáveis qualitativas. Para avaliar correlações entre duas variáveis quantitativas contínuas, foi utilizado o teste não paramétrico de Spearman.

Variáveis com associação presente para os desfechos estudados foram avaliadas em regressão logística simples para obtenção do *Odds ratio* (OR). Aquelas que apresentaram significância estatística ao nível de 5% foram consideradas para os modelos de regressão logística múltipla.

As variáveis que se mostraram significativas após a regressão logística múltipla pelo método “*Stepwise forward*” foram utilizadas na composição dos nomogramas: um para positividade da BLS e outro para positividade de LNNS. A discriminação do modelo foi medida pela área sob a curva *Receiver Operating Characteristics*-ROC e a calibração do modelo foi realizada com gráficos.

Para análises univariadas de sobrevivência foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier e o teste não paramétrico de logrank. Nas análises múltiplas foram utilizados modelos de Regressão de Cox simples e múltipla. O teste de resíduos de Schoenfeld foi aplicado para avaliar a proporcionalidade adequada nos modelos de regressão.

Consideramos como desfechos a serem estudados a SLR, calculada do dia da BLS até o dia do diagnóstico da recidiva; e a SME, calculada do dia da BLS até o dia do óbito por melanoma de acordo com o registro em prontuário. Optamos pelo uso de SME e não SG pelo baixo número de pacientes que evoluíram a óbito por outras causas.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

No período estudado foram realizadas 1223 cirurgias de BLS em 1216 pacientes (Figura 6). Sete pacientes tiveram um segundo melanoma primário metacrônico, sendo submetidos a uma segunda BLS. O tempo médio de seguimento a partir da BLS foi de 66,05 meses (0,2 – 211,6 meses).

A rotina do procedimento de linfocintilografia pré-operatória pelo Departamento de Medicina Nuclear do A.C.Camargo Cancer Center, assim como os aspectos técnicos da cirurgia em nosso serviço já foram reportadas previamente na literatura (DUPRAT et al. 2005).

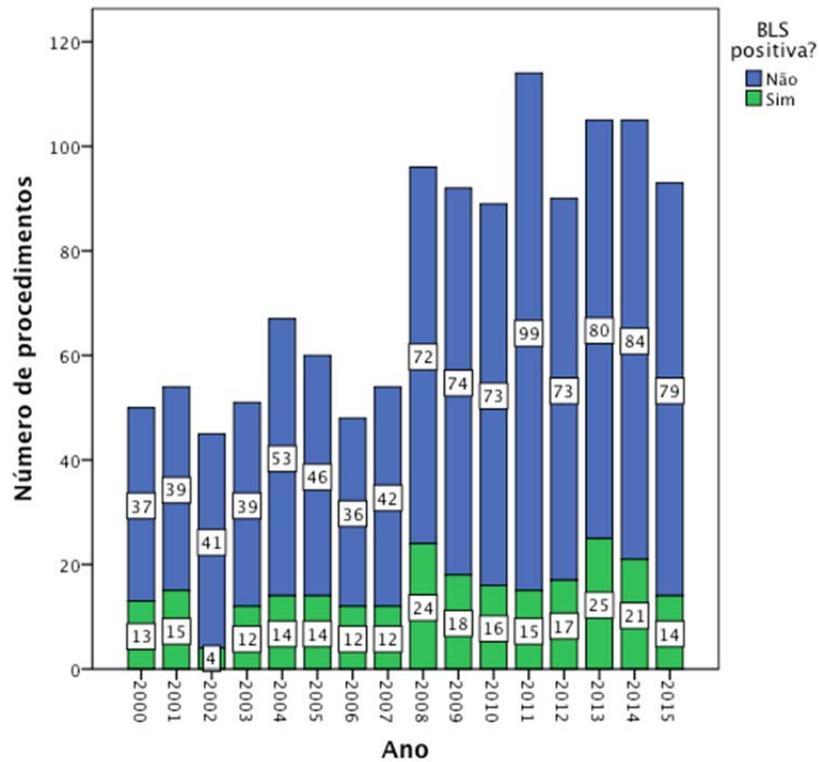


Figura 6 - Gráfico de barras demonstrando número de procedimentos de BLS realizados no A.C. Camargo Cancer Center de 2000 a 2015, dividido entre pacientes com resultado de linfonodo sentinela positivo e negativo

Foram excluídos 10 pacientes da análise, após atualização prévia do banco entre 2000 a 2010. Em seis, não foi possível levantar os dados do melanoma primário e também não tinham registro de acompanhamento no prontuário da instituição. Outros quatro pacientes realizaram BLS com diagnóstico de lesão spitzóide atípica e também não foram considerados.

Dois pacientes inicialmente diagnosticados como sentinela positivo foram considerados negativos após revisão das lâminas. Não há registro que um deles tenha sido submetido ao esvaziamento linfonodal no serviço. O outro foi operado e acompanhado por quase dois anos. Também após a revisão dos casos, um paciente com dois sentinelas positivos foi considerado com apenas um sentinela acometido, sendo o outro linfonodo apenas com inclusão névica.

As características clínicas e de anatomia patológica dos casos incluídos no estudo estão apresentadas nas Tabela 1 e 2. Os casos incluídos como Clark I ou Breslow 0mm (*in situ*) são casos cuja indicação da BLS se deu por biópsia incisional prévia e/ou por presença de regressão no tumor primário, que foi critério para realizar o procedimento durante parte do período estudado (RIBERO et al. 2015).

Tabela 1 - Características qualitativas dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015

Variável	Categorias	n	(%)
Sexo	Feminino	603	49,7
	Masculino	610	50,3
Tipo biópsia	Incisional	195	16,1
	Excisional	967	79,7
	Não avaliável	51	4,2
Local do primário	Cabeça & pescoço	90	7,4
	Tronco e dorso	456	37,6
	Membros superiores	264	21,8
	Membros inferiores	400	33
	Não avaliável	3	0,2
Fase de crescimento	Radial	74	6,1
	Vertical	1049	86,5
	Não avaliável	90	7,4
Tipo histológico	Extensivo superficial	799	65,9
	Nodular	117	9,6
	Acral	102	8,4
	Lentiginoso	15	1,2
	Desmoplásico	13	1,1
	Spitzóide	33	2,7
	Outros tipos / inclassificável	59	4,9
	Não avaliável	75	6,2
Clark	I	12	0,9
	II	110	9,1
	III	629	51,9
	IV	329	27,1
	V	62	5,1
	Não avaliável	71	5,9
Invasão vascular sanguínea	Ausente	1095	90,3
	Presente	10	0,8
	Não avaliável	108	8,9
Ulceração	Ausente	845	69,7
	Presente	294	24,2
	Não avaliável	74	6,1
Regressão	Ausente	952	78,5
	Presente	162	13,3
	Não avaliável	99	8,2
Infiltrado inflamatório peritumoral	Ausente	122	10,1
	Leve	470	38,7
	Moderado	340	28
	Intenso	136	11,2
	Não avaliável	145	12

Cont/ Tabela 1

Variável	Categorias	n	(%)
Infiltrado inflamatório intratumoral	Ausente	484	39,9
	Leve	438	36,1
	Moderado	106	8,7
	Intenso	42	3,5
	Não avaliável	143	11,8
Invasão linfática	Ausente	1066	87,9
	Presente	35	2,9
	Não avaliável	112	9,2
Invasão perineural	Ausente	1071	88,3
	Presente	32	2,6
	Não avaliável	110	9,1
Satelitose microscópica	Ausente	1065	87,8
	Presente	32	2,6
	Não avaliável	116	9,6
Nevo associado	Ausente	593	48,9
	Presente	160	13,2
	Não avaliável	460	37,9
Margens	Livres	868	71,6
	Comprometidas	268	22,1
	Não avaliável	77	6,3
BLS positiva	Não	967	79,7
	Sim	246	20,3

Tabela 2 - Características quantitativas dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015

Variável (unidade)	n	média	mediana	desvio		
				padrão	mínimo	Máximo
Idade (anos)	1213	52,47	52	15,73	5	89
Breslow (mm)	1185	2,26	1,4	2,57	0	29
Índice mitótico (CGA)	1144	4,42	2	7,22	0	87
Índice mitótico (mm ²)	608	2,44	1,05	4,16	0	45
ki 67 (%)	271	19,17	10	19,83	1	95
Número de linfonodos dissecados na BLS	1213	1,88	2	1,12	0	8

4.2 POSITIVIDADE DO LINFONODO SENTINELA

A primeira parte da análise versou sobre as características associadas com a positividade da BLS. Ainda que resultados anteriores da instituição já tenham sido reportados (BERTOLLI et al. 2015), essa análise acrescentou a presença de nevo associado e a variável IHQ para ki 67 – um marcador de proliferação celular que passou a ser incorporado nos laudos em 2011, cujo valor é dado pela porcentagem de núcleos de melanoma positivos do componente intradérmico em relação ao total de núcleos neoplásicos, excluindo linfócitos, células escamosas e células névicas.

As associações entre variáveis e positividade da BLS estão apresentadas nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Associação entre variáveis qualitativas e positividade do linfonodo sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (* Qui-Quadrado, + Teste exato de Fisher)

Variável	Categorias	Sentinela				Total	P
		Negativo (%)		Positivo (%)			
Sexo	Feminino	496	82,3%	107	17,7%	603	0,035*
	Masculino	471	77,2%	139	22,8%	610	
Tipo biópsia	Incisional	157	80,5%	38	19,5%	195	1 *
	Excisional	781	80,8%	186	19,2%	967	
Local do primário	Cabeça & pescoço	76	84,4%	14	15,6%	90	0,011*
	Tronco e dorso	365	80,0%	91	20,0%	456	
	Membros superiores	225	85,2%	39	14,8%	264	
	Membros inferiores	301	75,2%	99	24,8%	400	
Tipo histológico	Extensivo superficial	660	82,6%	139	17,4%	799	< 0,0001 *
	Nodular	81	69,2%	36	30,8%	117	
	Acral	65	63,7%	37	36,3%	102	
	Lentiginoso	14	93,3%	1	6,7%	15	
	Desmoplásico	12	92,3%	1	7,7%	13	
	Spitzóide	27	81,8%	6	18,2%	33	
Fase de crescimento	Outros tipos / inclassificável	45	76,3%	14	23,7%	59	0,023 *
	Radial	67	90,5%	7	9,5%	74	
Clark	Vertical	826	78,7%	223	21,3%	1049	< 0,0001 *
	I	12	100,0%	0	0,0%	12	
	II	102	92,7%	8	7,3%	110	
	III	539	85,7%	90	14,3%	629	
	IV	221	67,2%	108	32,8%	329	
Invasão vascular sanguínea	V	37	59,7%	25	40,3%	62	0,008 +
	Ausente	869	79,4%	226	20,6%	1095	
Ulceração	Presente	4	40,0%	6	60,0%	10	< 0,0001 *
	Ausente	713	84,4%	132	15,6%	845	
Regressão	Presente	193	65,6%	101	34,4%	294	< 0,0001 *
	Ausente	736	77,3%	216	22,7%	952	
Infiltrado inflamatório peritumoral	Presente	151	93,2%	11	6,8%	162	0,002 *
	Ausente	93	76,2%	29	23,8%	122	
	Leve	363	77,2%	107	22,8%	470	
	Moderado	271	79,7%	69	20,3%	340	
Infiltrado inflamatório intratumoral	Intenso	125	91,9%	11	8,1%	136	0,063 *
	Ausente	382	78,9%	102	21,1%	484	
	Leve	352	80,4%	86	19,6%	438	
	Moderado	81	76,4%	25	23,6%	106	
Invasão linfática	Intenso	40	95,2%	2	4,8%	42	< 0,0001 *
	Ausente	855	80,2%	211	19,8%	1066	
	Presente	16	45,7%	19	54,3%	35	

Cont/ Tabela 3

Variável	Categorias	Sentinela				Total	P
		Negativo (%)		Positivo (%)			
Invasão perineural	Ausente	857	80,0%	214	20,0%	1071	< 0,0001 *
	Presente	16	50,0%	16	50,0%	32	
Satelitose microscópica	Ausente	851	79,9%	214	20,1%	1065	0,009 *
	Presente	19	59,4%	13	40,6%	32	
Nevo associado	Ausente	466	78,6%	127	21,4%	593	0,062 *
	Presente	137	85,6%	23	14,4%	160	
Margens	Livres	688	79,3%	180	20,7%	868	0,603*
	Comprometidas	217	81,0%	51	19,0%	268	

Tabela 4 - Associação entre variáveis quantitativas e positividade do linfonodo sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (Teste T de Student)

Variável	Sentinela						P
	Negativo			Positivo			
	n	Média	DP	n	Média	DP	
Idade (anos)	967	52,5	15,44	246	52,34	16,86	0,886
Breslow (mm)	943	1,86	2,01	242	3,82	3,7	< 0,0001
Índice mitótico (CGA)	909	3,54	5,95	235	7,84	10,11	< 0,0001
Índice mitótico (mm2)	489	1,93	3,18	119	4,57	6,42	< 0,0001
ki 67	220	17,45	19,5	51	26,55	19,72	< 0,0001
Número de linfonodos dissecados	967	1,8	1,07	246	2,17	1,24	< 0,0001

Era esperado que a positividade da BLS por si só já fosse um fator prognóstico importante, uma vez que classifica esses pacientes como estágio clínico III (GERSHENWALD et al. 2017). Em nossa casuística, essa positividade esteve associada com pior SLR (RR 3,809 [IC 95% 2,948 – 4,921] p < 0,0001) e pior SME (RR 7,056 [IC 95% 4,832 – 10,303] p < 0,0001) (Figuras 7A e B). A SLR mediana nos pacientes com BLS positiva foi de 77 meses e a SME mediana não foi atingida.

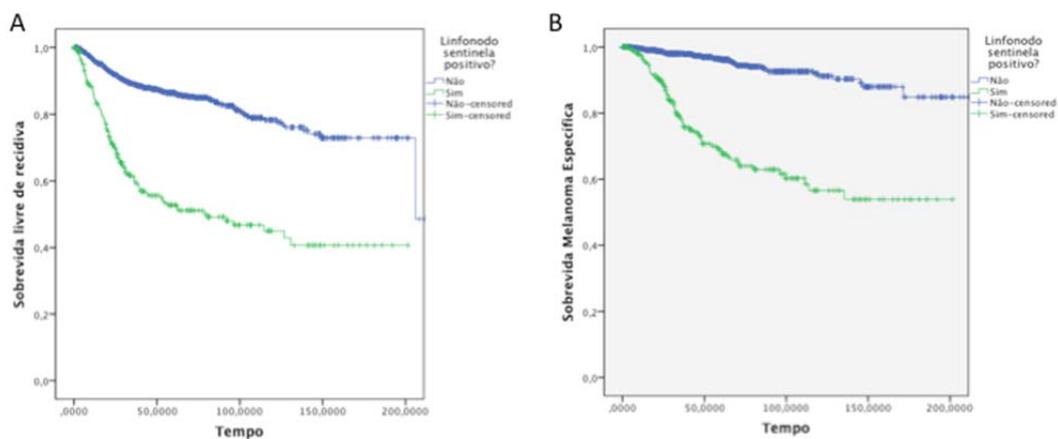


Figura 7 - Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) comparando pacientes com linfonodo sentinela positivo e linfonodo sentinela negativo. A) Sobrevida livre de recidiva e B) Sobrevida melanoma específica em pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015.

Frente a esses achados, optamos por avaliar as variáveis associadas a essa positividade através de regressão logística simples e múltipla (Tabela 5), criando assim um primeiro nomograma para positividade da BLS (Figura 8).

Tabela 5 - Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas a positividade do linfonodo sentinela em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015.

Variável	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
Sexo (Masculino)	0,029	1,368	1,032 - 1,813			
Local (Membros superiores)	0,002	0,527	0,35 - 0,79	< 0,0001	0,408	0,250 - 0,667
Tipo histológico (nodular)	0,001	2,11	1,369 - 3,254			
Tipo histológico (acral)	< 0,0001	2,703	1,735 - 4,210			
Fase de crescimento (vertical)	0,019	2,584	1,170 - 5,708			
Breslow	< 0,0001	1,312	1,233 - 1,395	< 0,0001	1,216	1,138 - 1,298
Clark (IV e V)	< 0,0001	3,435	2,550 - 4,628			
Índice mitótico (CGA)	< 0,0001	1,076	1,054 - 1,099	0,001	1,043	1,019 - 1,068
Índice mitótico (mm2)	< 0,0001	1,151	1,088 - 1,216			
Invasão vascular sanguínea	0,007	5,768	1,614 - 20,612			
Ulceração	< 0,0001	2,827	2,086 - 3,831			
Regressão	< 0,0001	0,248	0,132 - 0,466	0,002	0,355	0,184 - 0,684
Infiltrado inflamatório peritumoral (intenso)	0,001	0,282	0,134 - 0,594			
Invasão vascular linfática	< 0,0001	4,812	2,433 - 9,516	0,002	3,545	1,617 - 7,769
Invasão perineural	< 0,0001	4,005	1,971 - 8,137			
Sateliteose microscópica	0,007	2,721	1,323 - 5,597			
ki 67	0,004	1,02	1,006 - 1,035	0,017	1,02	1,004 - 1,038

Para o nomograma, foram utilizadas as variáveis estatisticamente significativas na regressão logística múltipla. É importante mencionar que o ki 67, apesar de estatisticamente significativo na regressão logística múltipla (p 0,017), teve de ser retirado pelo baixo número de casos onde foi avaliado, o que acaba prejudicando os modelos matemáticos utilizados.

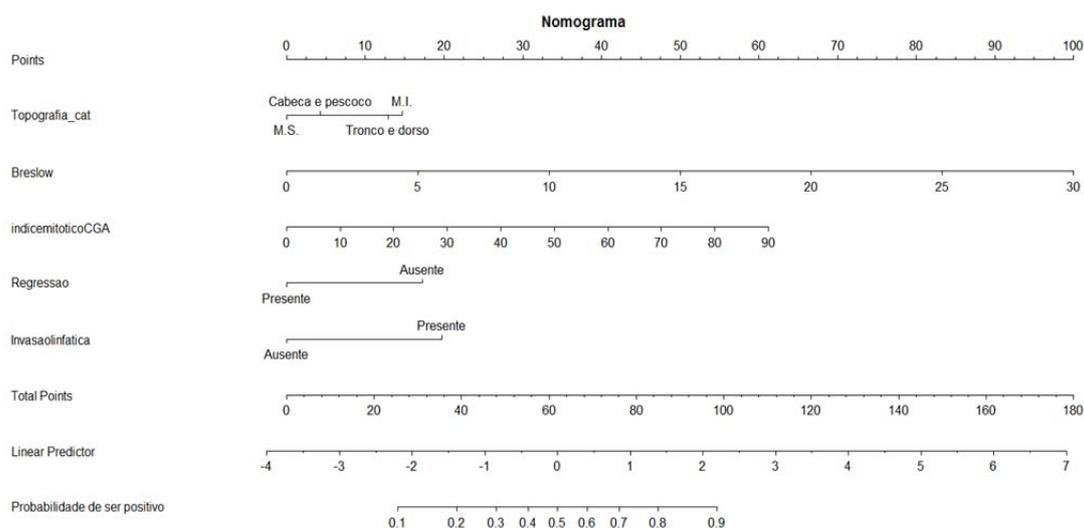


Figura 8 - Nomograma 1. Modelo preditor de risco de positividade do linfonodo sentinela (Porcentagem global de acerto 81,1%)

O nomograma funciona da seguinte maneira: na primeira linha, observa-se uma escala de pontos. Em cada caso, para cada uma das variáveis utilizadas, deve se traçar uma linha perpendicular entre a linha a direita da variável e a escala de pontos, de forma a se obter uma pontuação para cada variável.

Cada pontuação deve ser então somada e o total colocado na antepenúltima linha. Por fim, deve se traçar uma linha perpendicular a partir dessa pontuação até a última linha, de forma a se obter a probabilidade do linfonodo sentinela ser positivo.

A partir dos valores preditos aplicando esse modelo, é possível estabelecer uma curva ROC (Figura 9) cuja área sob a curva é de 0,745, o que é considerado acurácia aceitável. Os valores de cada pontuação do

nomograma, bem como a sensibilidade e especificidade de cada valor predito estão no Anexo 4.

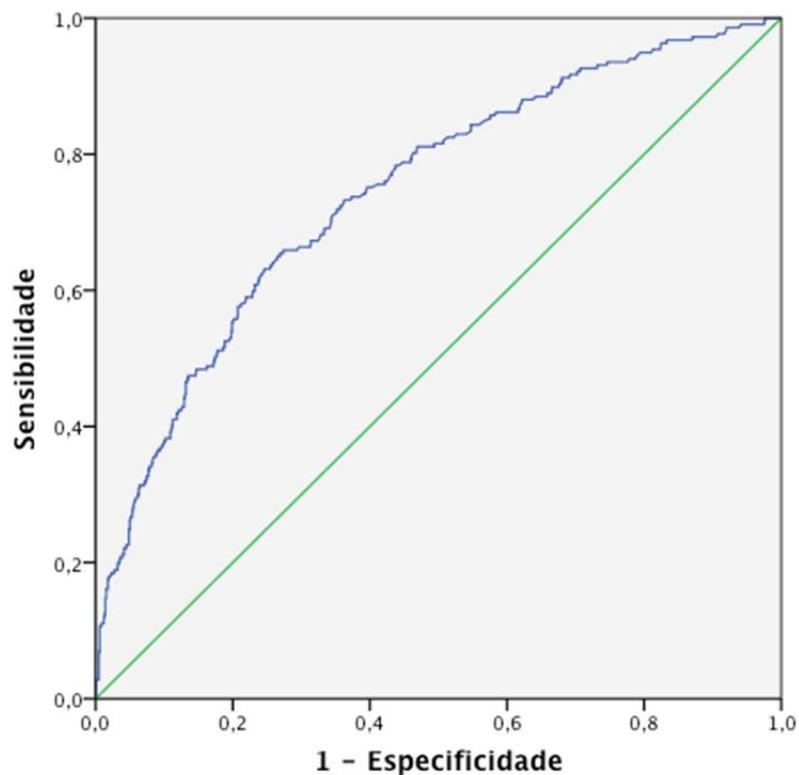


Figura 9 - Curva ROC com a sensibilidade e especificidade a partir dos valores preditos com o Nomograma 1 para positividade de linfonodo sentinela (AUC: 0,745)

4.3 POSITIVIDADE DE LINFONODOS NÃO SENTINELA

Dos 246 pacientes com linfonodo sentinela positivo, 242 foram submetidos a linfadenectomia da(s) cadeia(s) acometida(s). Destes, 37 pacientes (15,3%) apresentaram LNNS comprometidos no novo procedimento.

As associações entre variáveis e acometimento de LNNS estão apresentadas nas Tabelas 6 e 7. Para essas análises, não foram consideradas variáveis sem associação significativa com positividade da BLS, mas foram consideradas as características micromorfométricas dos linfonodos.

Tabela 6 - Associação entre variáveis qualitativas e positividade de linfonodos não sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (*Qui-Quadrado, + Teste exato de Fisher)

Variável	Categorias	Linfonodos não sentinela				Total	P
		Negativo (%)		Positivo (%)			
Sexo	Feminino	88	83,0%	18	17,0%	106	0,641*
	Masculino	117	86,0%	19	14,0%	136	
Local do primário	Cabeça & pescoço	10	71,4%	4	28,6%	14	0,072*
	Tronco e dorso	79	88,8%	10	11,2%	89	
	Membros superiores	36	92,3%	3	7,7%	39	
	Membros inferiores	77	79,4%	20	20,6%	97	
Tipo histológico	Extensivo superficial	117	86,0%	19	14,0%	136	0,307 +
	Nodular	28	80,0%	7	20,0%	35	
	Acral	29	78,4%	8	21,6%	37	
	Lentiginoso	0	0,0%	1	100,0%	1	
	Desmoplásico	1	100,0%	0	0,0%	1	
	Spitzóide	5	83,3%	1	16,7%	6	
	Outros tipos / inclassificável	13	92,9%	1	7,1%	14	
Fase de crescimento	Radial	7	100,0%	0	0,0%	7	0,122 +
	Vertical	184	84,0%	35	16,0%	219	

Cont/ Tabela 6

Variável	Categorias	Linfonodos não sentinela				Total	P
		Negativo (%)		Positivo (%)			
Clark	I	0		0		0	0,001 +
	II	8	100,0%	0	0,0%	8	
	III	81	92,0%	7	8,0%	88	
	IV	86	81,1%	20	18,9%	106	
	V	15	60,0%	10	40,0%	25	
Invasão vascular sanguínea	Ausente	188	84,7%	34	15,3%	222	0,929 +
	Presente	5	83,3%	1	16,7%	6	
Ulceração	Ausente	115	88,5%	15	11,5%	130	0,105 *
	Presente	79	79,8%	20	20,2%	99	
Regressão	Ausente	178	83,6%	35	16,4%	213	0,369 +
	Presente	10	100,0%	0	0,0%	10	
Infiltrado inflamatório peritumoral	Ausente	25	86,2%	4	13,8%	29	0,509 +
	Leve	86	81,1%	20	18,9%	106	
	Moderado	60	89,6%	7	10,4%	67	
	Intenso	9	90,0%	1	10,0%	10	
Invasão linfática	Ausente	176	85,0%	31	15,0%	207	0,507 +
	Presente	15	78,9%	4	21,1%	19	
Invasão perineural	Ausente	180	85,7%	30	14,3%	210	0,272 +
	Presente	12	75,0%	4	25,0%	16	
Satelitose microscópica	Ausente	181	86,2%	29	13,8%	210	0,007 +
	Presente	7	53,8%	6	46,2%	13	
Localização da(s) metástase(s)	Subcapsular	74	91,4%	7	8,6%	81	< 0,0001 +
	Intraparenquimatoso	23	88,5%	3	11,5%	26	
	Combinado	28	90,3%	3	9,7%	31	
	Multifocal	29	90,6%	3	9,4%	32	
	Extensivo	13	46,4%	15	53,6%	28	
Número de focos	Meta única	82	82,0%	18	18,0%	100	0,221 *
	Dois focos	32	94,1%	2	5,9%	34	
	Acima de dois focos	52	82,5%	11	17,5%	63	
Invasão extracapsular	Ausente	151	86,3%	24	13,7%	175	0,032 +
	Presente	16	66,7%	8	33,3%	24	
Invasão vascular perilinfonodal	Ausente	160	84,7%	29	15,3%	189	0,205 +
	Presente	7	70,0%	3	30,0%	10	
Morfologia das células	Epitelióide	84	83,2%	17	16,8%	101	0,001 +
	Fusiforme	5	100,0%	0	0,0%	5	
	Células ovais	20	100,0%	0	0,0%	20	
	Padrão misto	17	58,6%	12	41,4%	29	
Pigmentação	Ausente	21	95,5%	1	4,5%	22	0,180 +
	Leve	52	75,4%	17	24,6%	69	
	Moderada	18	75,0%	6	25,0%	24	
	Intensa	20	80,0%	5	20,0%	25	

Tabela 7 - Associação entre variáveis quantitativas e positividade de linfonodos não sentinela dos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015 (Teste T de Student)

Variável	Linfonodos não sentinela						P
	Negativo			Positivo			
	n	Média	DP	n	Média	DP	
Breslow (mm)	202	3,52	3,23	36	5,72	5,43	0,023
Índice mitótico (CGA)	196	6,61	7,24	35	15,34	18,23	0,008
Índice mitótico (mm ²)	99	3,41	3,43	17	11,99	12,74	0,014
ki 67	44	24,18	19,51	7	41,43	14,64	0,03
Número de linfonodos dissecados (BLS)	205	2,15	1,2	37	2,3	1,54	0,515
Profundidade de invasão da metástase no linfonodo (mm)	164	1,204	2,367	26	4,561	23,114	0,325
Diâmetro I (mm)	166	16,36	181,47	31	11,2	15,827	0,72
Diâmetro II (mm)	166	0,906	1,795	31	2,98	4,56	0,018
Área da(s) metástase(s) (um ²)	162	4523939,66	17600747,8	25	30768319,4	59892804,3	0,039
Área do linfonodo (um ²)	162	35581073,8	33985137,4	25	53079964,7	55795960,1	0,193
<i>Metastatic Area Ratio</i> (MAR)	162	0,092	0,229	25	0,308	0,423	0,019

A presença de LNNS positivos confirmou-se como um fator de pior prognóstico nos pacientes estudados, tanto em SLR (RR 2,574 [IC 95% 1,650 – 4,015] p < 0,0001) quanto em SME (RR 2,752 [IC 95% 1,603 – 4,726] p < 0,0001). Nos pacientes com LNNS acometidos na linfadenectomia, a SLR mediana foi de 20 meses e a SME mediana de 36 meses (Figuras 10A e B).

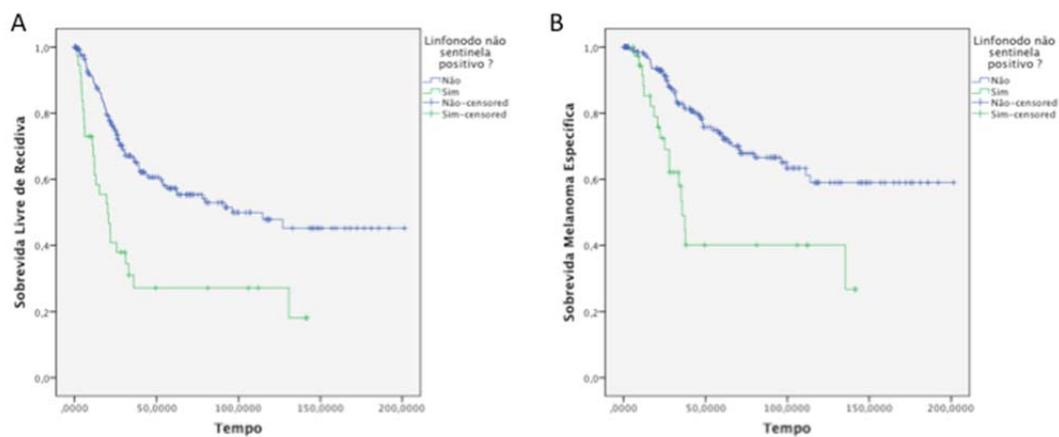


Figura 10 - Curvas de sobrevivência (Kaplan-Meier) comparando pacientes com linfonodos não sentinela acometidos sem e linfonodos não sentinela acometidos. A) Sobrevida livre de recidiva e B) Sobrevida melanoma específica em pacientes com linfonodos não sentinela acometidos no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015

Assim, mais uma vez, as variáveis associadas a positividade de LNNS foram avaliadas (Tabela 8) por regressão logística simples e múltipla para que o novo nomograma pudesse ser construído (Figura 11).

Tabela 8 - Regressão logística simples e múltipla com variáveis associadas a positividade do linfonodo não sentinela em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2015

Variável	Regressão logística simples			Regressão logística múltipla		
	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%
Breslow	0,004	1,128	1,039 - 1,223			
Clark (IV e V)	0,003	3,777	1,581 - 9,020			
Índice mitótico (CGA)	< 0,0001	1,067	1,032 - 1,103	0,009	1,056	1,014 - 1,100
Índice mitótico (mm ²)	< 0,0001	1,194	1,082 - 1,318			
Sateliteose microscópica	0,005	5,35	1,679 - 17,044			
ki 67	0,044	1,043	1,001 - 1,086	0,023	1,057	1,008 - 1,108
Número de LNS positivos	0,001	2,511	1,438 - 4,387	0,009	12,243	1,857 - 80,702
Localização (extensivo)	< 0,0001	12,198	4,170 - 35,684			
Diâmetro (mm)	0,001	1,256	1,103 - 1,430	< 0,0001	1,278	1,114 - 1,467
Área da metástase (um ²)	0,002	1	1,000 - 1,000	0,002	1	1,000 - 1,000
<i>Metastatic Area ratio</i> (MAR)	0,002	7,074	2,096 - 23,874	0,007	5,921	1,620 - 21,648
Invasão extracapsular	0,018	3,146	1,215 - 8,148			
Morfologia das células (misto)	0,007	3,488	1,412 - 8,616			

A elaboração deste nomograma foi mais difícil, principalmente dado o número reduzido de eventos de interesse. Um primeiro modelo de regressão logística múltipla foi feito com as variáveis relativas ao tumor primário e uma segunda, com as variáveis do linfonodo sentinela. A partir daí, surgiram as variáveis que poderiam compor o modelo.

Mais uma vez, a expressão do ki 67 foi estatisticamente significativa tanto na regressão logística simples quanto na múltipla, mas teve que ser novamente retirada nos modelos finais. Entre as variáveis dos linfonodos sentinela positivos, tanto diâmetro, quanto área da meta e MAR foram significativos na regressão múltipla. Como o objetivo desse nomograma é ser algo aplicável à prática clínica, optamos por utilizar o diâmetro do foco

metastático. Além do aspecto prático, essa característica é relatada como de fácil reprodutibilidade entre patologistas (MURALI et al. 2009).

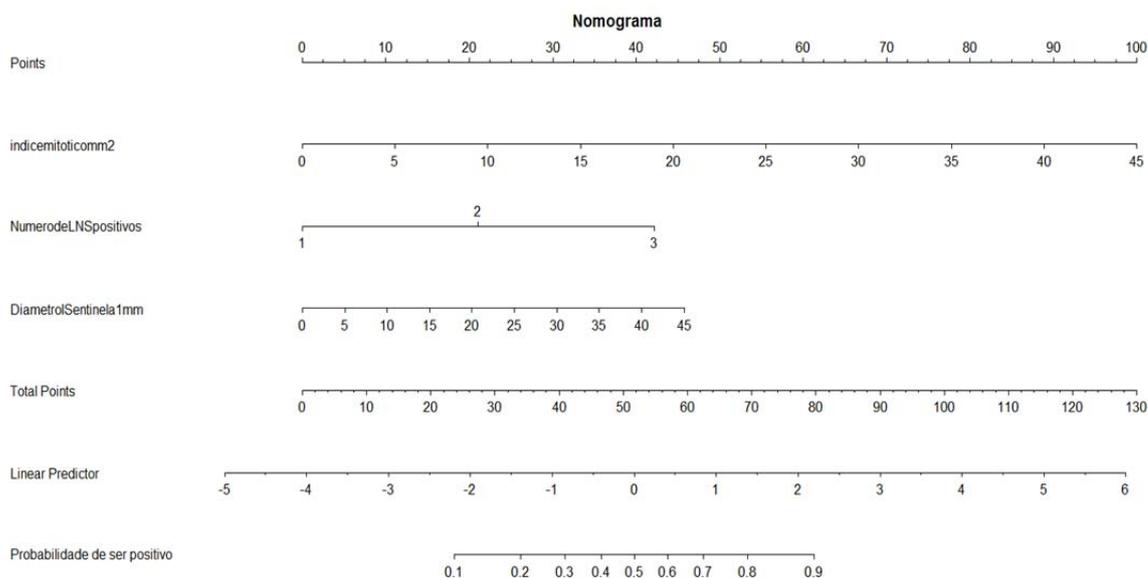


Figura 11 – Nomograma 2: Modelo preditor de risco de positividade do linfonodos não sentinela (Porcentagem global de acerto 88,7%)

O uso do Nomograma 2 é semelhante ao Nomograma 1, no que diz respeito as pontuações e valor predito de probabilidade de acometimento de LNNS. Aplicando a mesma metodologia utilizada no Nomograma 1, observa-se uma curva ROC com área sob a curva de 0,863 (Figura 11), o que pode ser considerado acurácia ótima. Os valores de cada pontuação do nomograma, bem como a sensibilidade e especificidade de cada valor predito estão no Anexo 4.

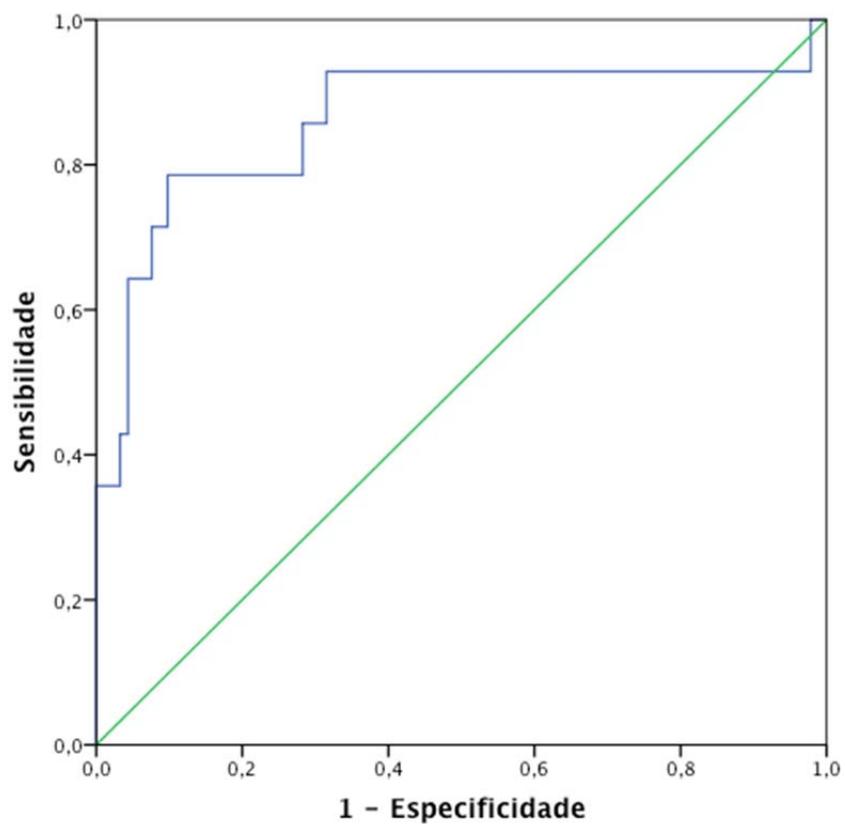


Figura 12 - Curva ROC com a sensibilidade e especificidade a partir dos valores preditos com o Nomograma 2 para comprometimento de linfonodos não sentinela no esvaziamento (AUC: 0,863)

4.4 PACIENTES COM LINFONODO SENTINELA NEGATIVO

Apesar da evolução clínica mais favorável, observamos em nossa casuística pacientes com BLS negativa que evoluíram com recidiva local ou sistêmica e até mesmo a óbito por melanoma durante o acompanhamento (Figura 7).

Esses pacientes são em grande maioria estágio clínico II e não estão contemplados nos *Guidelines* brasileiros de diagnóstico, tratamento e seguimento da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) de 2016 (CASTRO et al. 2016). Mesmo em *Guidelines* internacionais, o seguimento desses pacientes não é consensual (FONG e TANABE 2014).

Por esse motivo, decidimos investigar quais características estariam associadas a recidiva nesses pacientes para intensificar o seguimento clínico quando presentes (Tabela 9).

Tabela 9 - Regressão de Cox simples e múltipla com variáveis associadas a recidiva em pacientes em pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela no A.C.Camargo Cancer Center, com linfonodo sentinela negativo, no período de 2000 a 2015

Variável	Regressão de Cox simples			Regressão de Cox múltipla		
	p	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%
Idade ao diagnóstico	0,017	1,014	1,003 - 1,026			
Topografia (Tronco e dorso)	0,004	0,435	0,245 - 0,771			
Topografia (Membros superiores)	0,003	0,379	0,201 - 0,715			
Tipo histológico (nodular)	< 0,0001	3,781	2,384 - 5,997			
Tipo histológico (acral)	0,002	2,478	1,386 - 4,432			
Tipo histológico (desmoplásico)	0,049	3,208	1,005 - 10,243			
Tipo histológico (outros tipos / inclassificável)	0,001	2,963	1,516 - 5,791			
Fase de crescimento	0,021	5,159	1,275 - 20,875			
Breslow (mm)	< 0,0001	1,175	1,126 - 1,225	< 0,0001	1,109	1,048 - 1,174
Índice mitótico (CGA)	< 0,0001	1,04	1,028 - 1,052			
Índice mitótico (mm ²)	< 0,0001	1,063	1,030 - 1,096			
Clark (IV e V)	< 0,0001	2,122	1,471 - 3,062			
Ulceração	< 0,0001	3,729	2,611 - 5,327	< 0,0001	3,431	2,294 - 5,131
Invasão perineural	0,034	2,644	1,078 - 6,483			
Sateliteose microscópica	0,004	3,388	1,487 - 7,716	0,003	3,551	1,543 - 8,170
ki 67	< 0,0001	1,027	1,013 - 1,041	0,02	1,029	1,005 - 1,055

A partir dessas características, foi possível criar um terceiro nomograma baseado em características do melanoma primário, preditor de sobrevida livre de recidiva em pacientes com BLS negativa em um, dois, cinco e dez anos (Figura 13 e Anexo 4).

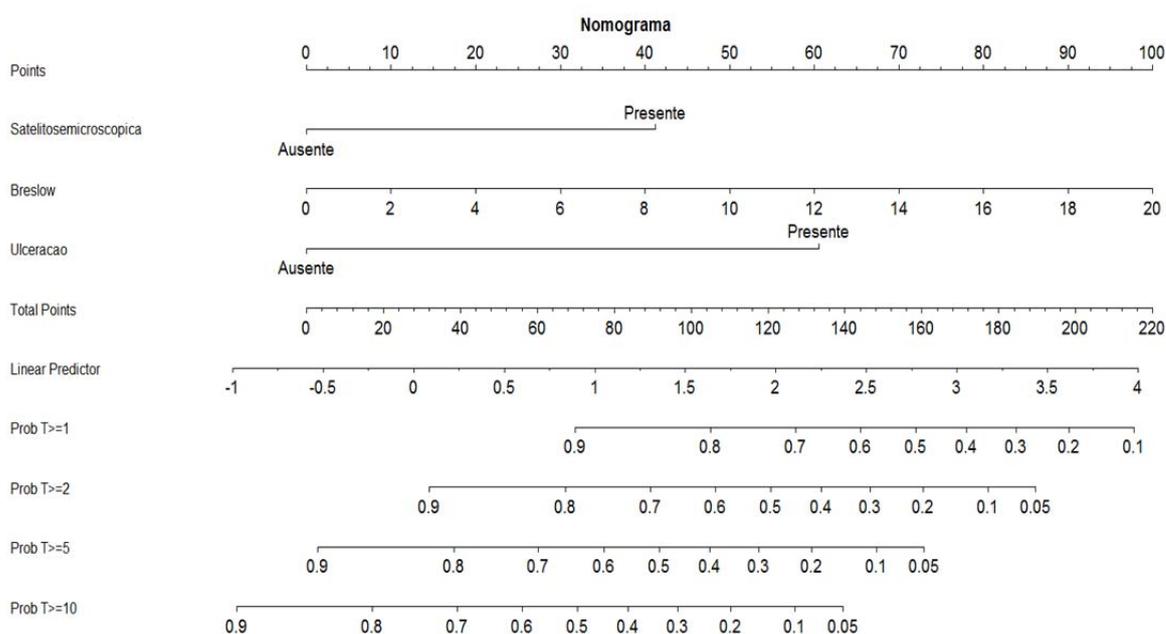


Figura 13 – Nomograma 3: Modelo preditor de probabilidade de sobrevida livre de recidiva em pacientes com BLS negativa em um, dois, cinco e dez anos

A semelhança dos dois modelos anteriores, novamente foi optado por não utilizar o ki 67 para elaboração do modelo, apesar de sua significância estatística nas regressões de Cox simples e múltipla.

Nesse momento, consideramos importante fazer uma observação. Os índices de expressão do ki 67 apresentaram correlação positiva moderada com Breslow (ρ 0,548; $p < 0,001$) e com índice mitótico (ρ 0,582; $p < 0,001$), ambas variáveis que fizeram parte dos modelos até agora apresentados (Figuras 14A e B), além dos valores já demonstrados nos modelos de regressão. O motivo principal pelo qual essa variável não entrou nos nomogramas foi o número reduzido de casos com essa informação, visto ser uma prática recente do Departamento de Patologia da instituição.

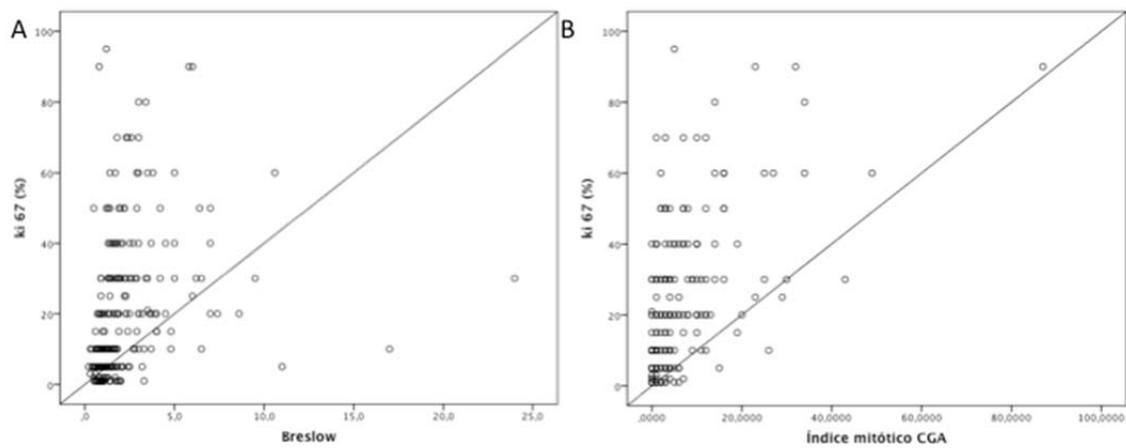


Figura 14 - Correlação dos valores de expressão do ki 67 com A) Breslow e B) Índice mitótico

5 DISCUSSÃO

No final da década de 80 do último século, discutia-se o papel da linfadenectomia eletiva em pacientes com melanoma que apresentassem fatores de risco para doença linfonodal. Essa abordagem permitiria um controle melhor quando comparada a cirurgia realizada no cenário da doença clínica. Entretanto, além de haver um contingente de pacientes que não se beneficiariam das cirurgias, os resultados não eram consensuais entre os serviços (BALCH 1988).

Nesse cenário, em 1992 surge a descrição da técnica da BLS para pacientes com melanoma cutâneo (MORTON et al. 1992). O racional desse procedimento está em identificar de maneira mais precoce quais são os doentes que se beneficiariam da abordagem da cadeia linfonodal acometida, preservando assim aqueles que não necessitariam da linfadenectomia.

Ainda que tenham havido algumas modificações ao longo do tempo, a recomendação atual é que a BLS seja indicada como procedimento de estadiamento em pacientes com melanomas cutâneos T1b, T2, T3 e T4 – segundo a 8ª edição do estadiamento da AJCC (GERSHENWALD et al. 2017). Para melanomas finos, a chance de positividade é muito baixa e deve se avaliar o benefício do procedimento a cada caso (WONG et al. 2017).

A técnica se popularizou e começou a ser utilizada em vários centros. O Núcleo de Câncer de Pele do A.C.Camargo Cancer Center – São Paulo /

SP – Brasil, começou a aplicar esse procedimento em sua rotina em março de 1997 (DUPRAT et al. 2005) e continua até a presente data.

Em 2014, a publicação do MSLT I consagrou a BLS como ferramenta de estadiamento em pacientes com melanoma cutâneo, mostrando tanto o benefício da detecção precoce de metástases linfonodais bem como a pior evolução daqueles pacientes que desenvolveram doença clínica ao longo do tempo (MORTON et al. 2014).

Nossa primeira análise nesse trabalho foi direcionada para a positividade da BLS, uma vez que essa característica já se mostrou capaz de alterar de modo importante as curvas de SLR e SME em nossa casuística (Figura 7).

Isso permitiu criar um nomograma preditor de probabilidade de positividade da BLS (Figura 8). O motivo de se construir esse tipo de ferramenta reside no fato de ser algo prático e aplicável a rotina clínica, auxiliando assim em decisões cotidianas (BEVILACQUA et al. 2007).

As variáveis que fazem parte desse nomograma são topografia da lesão, sendo que aquelas em membros inferiores conferem uma pontuação mais alta; espessura de Breslow, índice mitótico, ausência de regressão e invasão linfática.

Todas essas características já estão amplamente discutidas na literatura. A presença de regressão, que já foi indicação de BLS no passado, hoje é considerado fator de bom prognóstico (GUALANO et al. 2018).

Consideramos importante frisar também que, apesar do índice mitótico não ser mais fator de estadiamento pela 8ª edição da AJCC, ele

continua tendo papel prognóstico importante e deve continuar sendo levado em conta na avaliação de gravidade (BALCH et al. 2009; GERSHENWALD et al. 2017).

Em análise prévia dos pacientes de nossa instituição, não só se mostrou o impacto das características do tumor inicial no prognóstico, mas também se reforçou a importância de um laudo de anatomia patológica completo e padronizado para auxiliar nessa avaliação clínica (BERTOLLI et al. 2015).

Esse nomograma tem uma acurácia de 74,5%. Como nossa casuística apresenta muito mais casos de BLS negativa (79,7%), ele acaba sendo mais específico do que sensível. Caso o nomograma mostre uma probabilidade de 50% da BLS ser positiva a partir da pontuação atingida, essa informação tem 18,4% de sensibilidade mas 97,2% de especificidade (Anexo 2).

Como a indicação da BLS é bem estabelecida (WONG et al. 2017), acreditamos que esse nomograma pode ajudar em situações menos habituais. Por exemplo, um paciente com indicação de BLS, mas com muitas comorbidades clínicas. A decisão entre apenas ampliar as margens – que pode ser feito com anestesia local, minimizando a morbidade do procedimento – ou de ampliação com BLS, sob sedação ou anestesia geral, pode ser tomada com auxílio desse nomograma.

Outra situação onde é possível recorrer a essa ferramenta é o paciente que não procura avaliação médica especializada logo após o diagnóstico do melanoma primário. Como não há consenso sobre qual o

tempo aceitável entre a biópsia da lesão primária e a BLS (FORTES et al. 2016; OUDE OPHUIS et al. 2016; CRAWFORD et al. 2018), o nomograma pode auxiliar a identificar pacientes de maior risco de sentinela positivo e que seriam candidatos a cirurgia mesmo após intervalos de tempo maiores.

Também foi possível identificar, entre pacientes com BLS negativa, quais características clínicas e anatomopatológicas estão associadas a desfechos negativos como recorrência e óbito. Esse achado em nossa casuística pode ser visto de maneira semelhante aos pacientes chamados de falsos negativos no MSLT I.

Em nossa análise observou-se que espessura de Breslow, satelitose microscópica e ulceração (Figura 13) estão associadas a maior risco de recorrência em pacientes com BLS negativa, e que esse risco permanece relevante por até 10 anos de seguimento (Anexo 4). Correlacionando com o estadiamento da AJCC, esses pacientes correspondem em sua maioria aos estádios IIB e IIC, mas também alguns são IIIB e IIIC quando há presença de satelitose microscópica (GERSHENWALD et al. 2017).

Baseado nisso, consideramos extremamente importante uma abordagem diferenciada para esses casos de maior risco. Tanto do ponto de vista das orientações médicas, uma vez que a BLS negativa possa dar ao paciente a falsa ideia de uma cura; bem como da rotina de seguimento, já que não há consenso sobre periodicidade e exames que seriam necessários nesses casos (FONG e TANABE 2014; CASTRO et al. 2016).

Voltando à aplicação da BLS em senso estrito, o uso crescente da técnica fez com que vários pacientes pudessem ser acompanhados e

observados. Dessa observação surge o questionamento se, de fato, todo paciente cuja BLS é positiva requer o complemento imediato da linfadenectomia (VAN DER PLOEG et al. 2013).

Para responder essa pergunta, surgem diversas análises sobre fatores que poderiam estar associados ao desfecho nesses pacientes. Fatores esses tanto obtidos a partir do melanoma primário, quanto do linfonodo sentinela.

Na avaliação do linfonodo sentinela, diversas características daqueles considerados positivos foram avaliadas nos últimos anos. Entre as que dispõem de maiores evidências sobre sua importância estão tamanho do foco metastático (VAN AKKOOI et al. 2008), profundidade da metástase (STARZ et al. 2001, 2004; VAN DER PLOEG et al. 2009), localização da metástase dentro do linfonodo (DEWAR et al. 2004), número de focos metastáticos (GLUMAC et al. 2008), extravasamento de cápsula linfonodal (DEBARBIEUX et al. 2007) e volume ou área do tumor (FRANKEL et al. 2008; RIBER-HANSEN et al. 2011; BERTOLLI et al. 2016).

Um desfecho comum em várias dessas pesquisas, é o achado de LNNS acometidos no esvaziamento. Em outras palavras, vários autores passaram a afirmar que pacientes com baixo risco de apresentar outros linfonodos comprometidos na base linfonodal seriam aqueles que poderiam ser poupados da linfadenectomia mesmo apresentando sentinela positivo (QUAGLINO et al 2011; NAGARAJA e ESLICK 2013; PASQUALI et al. 2014).

Enquanto surgiam essas evidências a partir de análises retrospectivas, criou-se um clima de expectativa sobre os resultados do MSLT II no sentido de se definir a necessidade ou não da linfadenectomia após BLS positiva.

Em 2016, o estudo prospectivo randomizado multicêntrico alemão “*DeCOG Trial*” é publicado (LEITER et al. 2016). Com desenho semelhante ao MSLT II, o estudo mostrou que SG, SLD e SLDD não seriam alteradas pela linfadenectomia imediatamente após a BLS com resultado positivo e sugere que essa cirurgia não deveria mais ser realizada.

Esse trabalho permite algumas observações. A primeira, tange o número de participantes recrutados, que foi inferior ao que se considerava necessário no projeto do estudo. A segunda, é a baixa carga tumoral encontrada nos linfonodos sentinelas positivos – 68% dos pacientes do grupo observação apresentavam metástases até 1mm, assim como 63% no grupo linfadenectomia.

Terceira, o número de linfonodos dissecados e a taxa de recorrência local no grupo operado. Em 25% dos casos esse número era indisponível e 38% dos pacientes tiveram no máximo 10 linfonodos dissecados, o que é considerado baixo em artigos de controle de qualidade em cirurgia oncológica (PASQUALI et al. 2017).

Frente a essas observações, houve certa reticência de alguns para aceitar os resultados desse trabalho, que acabaram optando por aguardar os resultados do MSLT II antes de qualquer definição sobre deixar ou não de esvaziar pacientes com BLS positiva.

E com cinco anos de antecipação, por decisão do comitê de auditoria científica e ética do trabalho, os resultados do MSLT II foram publicados em 2017 (FARIES et al. 2017). Resultados esses que corroboraram as observações do estudo alemão, uma vez que não houve diferença de SME entre os pacientes operados imediatamente após a BLS positiva e aqueles acompanhados e operados somente em caso de recorrência.

Além disso, o MSLT II mostrou que até 24% dos pacientes submetidos a linfadenectomia evoluíram com algum grau de linfedema no pós-operatório, contra cerca de 6% no braço da observação. Dessa maneira, o estudo também reforça a vantagem de não se operar no que diz respeito a morbidade e qualidade de vida (FARIES et al. 2017).

Os resultados de ambos os trabalhos sugerem portanto a necessidade de mudar a conduta praticada atualmente, abandonando-se assim a linfadenectomia sistemática após BLS quando o linfonodo estiver positivo (COIT 2017).

Apesar da consistência dos dados, não significa necessariamente que o assunto esteja esgotado e que não haja mais nenhuma situação onde a linfadenectomia possa ser necessária (CAULLEY et al. 2018). Uma delas, por exemplo, é na dificuldade de seguimento do paciente (WONG et al. 2017).

No MSLT II, os pacientes de observação eram acompanhados com exame de ultra som periódico da base linfonodal. Na suspeita de alteração, esse achado era investigado e em se confirmando acometimento de outro(s) linfonodo(s), o paciente seria operado. Trazer essa prática para a rotina

clínica diária nem sempre é factível, principalmente se considerarmos o acesso a exames e consultas dentro da rede pública de atenção à saúde no Brasil.

Além disso, ao se realizar a linfadenectomia e encontrar outros linfonodos comprometidos, isso também tem valor prognóstico (PASQUALI et al. 2010, 2014). As curvas de sobrevida da nova edição do estadiamento corroboram isso mostrando que a SME em 5 anos pode variar de 93% naqueles pacientes com apenas o sentinela positivo a 32% em pacientes com 4 ou mais linfonodos comprometidos (GERSHENWALD et al. 2017).

Na tentativa de identificar quais seriam esses pacientes, sejam aqueles com risco de apresentar LNNS acometidos, sejam aqueles que possam ser poupados com maior segurança da linfadenectomia, surgem os algoritmos e nomogramas preditivos.

Isso não é exatamente recente. Em 2008 foi publicado o nomograma do MD Anderson Cancer Center (GERSHENWALD et al. 2008). Esse modelo, criado a partir de 343 pacientes submetidos a esvaziamento linfonodal após 359 BLS positivas, mostrou que Breslow, diâmetro do maior foco metastático e número de linfonodos sentinela positivos poderiam prever a chance de LNNS acometidos.

Dois anos depois, é publicado o N-SNORE a partir do estudo de 409 pacientes com BLS positiva no Melanoma Institute Australia (MURALI et al. 2010). Nesse modelo, as variáveis utilizadas foram gênero, regressão, porcentagem de linfonodos sentinela comprometidos pelo número de

linfonodos dissecados na BLS, invasão linfática perilinfonodal e diâmetro do maior foco metastático.

Dois estudos independentes validaram o N-SNORE, mas com algumas modificações a partir de suas respectivas casuísticas. Em um estudo holandês com 130 pacientes, as variáveis utilizadas no modelo final foram tipo histológico do melanoma primário, regressão e maior diâmetro do foco metastático (WEVERS et al. 2013). Já em um estudo austríaco, com 106 pacientes, considerou-se como variáveis preditivas de risco a porcentagem de sentinelas acometidos, invasão linfática perilinfonodal e carga tumoral no sentinela (FELDMANN et al. 2013).

Antes de prosseguir nesse raciocínio, é importante fazer uma observação. Ainda que haja um eixo central nesses trabalhos, as variáveis utilizadas acabam sendo diferentes entre eles. Parte disso pode ser explicada pela não padronização das metodologias utilizadas na avaliação anatomopatológica dos linfonodos (DEKKER e DUNCAN 2013; COLE e FERRINGER 2014); ou ainda pela dificuldade de reprodutibilidade de avaliações entre patologistas (MURALI et al. 2009; VAN DER PLOEG et al. 2014).

O nomograma criado a partir de nossa casuística levou em consideração índice mitótico, número de linfonodos sentinela positivos e maior diâmetro do foco metastático (Figura 11). Outras variáveis que apareceram nos estudos já citados, como por exemplo invasão linfática perilinfonodal, também foram relevantes em nossa casuística. Entretanto,

optamos por retirá-la pelo baixo número de eventos e, conseqüentemente, a dificuldade de utilizá-las nos modelos matemáticos.

Outra característica que optamos por não colocar no modelo foi a MAR. Ainda que em publicação prévia, mostramos seu impacto como fator preditor de LNNS acometidos (BERTOLLI et al. 2016), consideramos que essa não seja uma característica de reprodutibilidade simples nas rotinas de anatomia patológica, podendo cair assim nas limitações supracitadas.

Há outra observação importante nesse momento. O índice proliferativo ki 67 foi significativo em nossas análises tanto para positividade da BLS quanto para acometimento de LNNS. Além disso, sua expressão também apresenta correlação positiva com espessura de Breslow e índice mitótico (Figura 14). Entretanto, o número reduzido de casos onde essa característica foi avaliada prejudicou sua utilização nos modelos matemáticos. Acreditamos que, doravante, dever-se-á acrescentar essa variável na rotina dos laudos de anatomia patológica e, conseqüentemente, melhor estudá-la como fator prognóstico.

Retornando ao Nomograma 2, ele apresenta uma acurácia de 86,3% para prever a probabilidade de um paciente apresentar outros LNNS acometidos. A semelhança do Nomograma 1, ele é muito mais específico do que sensível. Numa situação dele apontar 50% de probabilidade de LNNS acometidos a partir da pontuação somada, isso representa uma sensibilidade de 35,7% e uma especificidade de 96,7% (Anexo 4).

Recentemente, o intergrupo italiano de melanoma publicou um nomograma com metodologia muito semelhante ao nosso, e com resultados

também parecidos (ROSSI et al. 2018). As variáveis utilizadas foram topografia do primário, Breslow, número de linfonodos dissecados e número de linfonodos positivos, localização da metástase e diâmetro do maior foco. Esse estudo contou com 1220 pacientes e tem uma acurácia de 74%.

Esses diversos modelos publicados corroboram que a busca por uma ferramenta desse tipo é uma demanda em vários serviços que tratam pacientes com melanoma. Há também a perspectiva que, dentro de algum tempo, dados de biologia molecular e genética sejam cada vez mais incorporados na prática clínica e também possam fazer parte desses nomogramas (ENGELHARDT et al. 2017; HAO et al. 2017).

Em nosso serviço, quando esse projeto foi iniciado, as evidências sobre poupar ou não pacientes da linfadenectomia ainda se baseavam em trabalhos retrospectivos (QUAGLINO et al. 2011; NAGARAJA e ESLICK 2013; PASQUALI et al. 2010, 2014). Dessa forma, acreditávamos que poderíamos descobrir, a partir desse nomograma, quais pacientes de fato seriam beneficiados de uma nova cirurgia.

Mas com os resultados atuais, essa avaliação acaba se mostrando maior e mais complexa do que simplesmente encontrar pacientes que se beneficiam de uma cirurgia. O primeiro motivo para isso, são as já comentadas curvas de SG, SME e SLR que o *DeCOG Trial* e o MSLT II mostraram ser semelhantes entre os grupos estudados (LEITER et al. 2016; FARIES et al. 2017).

O segundo motivo é a diferença de evolução que os pacientes com LNNS acometidos tiveram em nossa casuística (Figura 9). A SLR nesses

pacientes foi de 20 meses e a SME foi de 36 meses, significativamente menores quando comparadas a quem não teve outros linfonodos adicionais comprometidos no esvaziamento (Figura 10).

Uma interpretação possível para essas duas situações é que esse subgrupo de pacientes – com LNNS acometidos – apresenta melanomas mais agressivos e que a cirurgia pouco pode trazer de benefício. Outra interpretação é que esses pacientes merecem tratamentos adjuvantes frente ao risco que apresentam.

Até o momento da redação desse texto, as únicas formas de tratamento adjuvante disponíveis no Brasil para melanoma são o Interferon Alfa-2b e o Interferon Peguilado, ambas com resultados que ainda não permitem considerá-las condutas de eleição (Ministério da Saúde 2014; EGGERMONT e DUMMER 2017).

Com o advento das imunoterapias no tratamento do melanoma metastático, começaram a surgir estudos também em adjuvância. O Ipilimumab, molécula anti CTLA-4, foi testada e apresentou resultados oncológicos superiores ao Interferon, mas ainda as custas de muita toxicidade (EGGERMONT et al. 2016).

Os recém publicados estudos de adjuvância para pacientes com melanoma estadio clínico III empregando imunoterapias do tipo Anti PD1 (WEBER et al. 2017), assim como com terapias alvo (LONG et al. 2017); trouxeram resultados promissores e que sugerem mudanças na prática clínica nos próximos anos (EGGERMONT e DUMMER 2017).

Frente a isso, julgamos que aquela hipótese do início deste projeto deva ser outra. A importância de descobrir os pacientes de alto risco para LNNS acometidos não se restringe apenas a selecionar quais serão candidatos a cirurgia, mas também – e talvez até principalmente – quais são candidatos a tratamentos adjuvantes, independentemente da abordagem cirúrgica.

Dessa forma consideramos que, de fato, a linfadenectomia possa ser evitada em um contingente grande de pacientes, mesmo com BLS positiva. A partir do nosso modelo, aqueles com poucas mitoses no tumor primário, apenas um sentinela positivo, e com pequenos depósitos de metástase são os candidatos ideais para observação clínica. Por outro lado, pacientes com inúmeras mitoses, mais de um linfonodo sentinela positivo e depósitos metastáticos maiores, devem ser considerados não só como candidatos à cirurgia, mas também a tratamento adjuvante.

Nesse contexto entram também pacientes que tenham dificuldade de realizar controle adequado e aqueles que, dentro das políticas de saúde, tenham dificuldade de acesso a essas novas modalidades de tratamento sistêmico. Nesses pacientes, ainda que a cirurgia proporcione apenas controle loco regional, isso já nos parece um motivo adequado para considerá-la.

Por fim, acreditamos que esses nomogramas aqui apresentados ainda permitem trabalhos subsequentes. A criação de aplicativos para dispositivos eletrônicos, como computadores pessoais e telefones celulares, pode facilitar ainda mais sua utilização diária. Além disso, sua validação,

seja de maneira prospectiva nessa instituição ou em outros serviços, pode reforçar ou oferecer mais dados na estratificação de risco de pacientes com melanoma cutâneo.

6 CONCLUSÕES

Foi possível criar um nomograma preditivo de probabilidade de comprometimento de LNNS em pacientes com BLS positiva, a partir da avaliação das características clínicas e anatomopatológicas do tumor primário e do linfonodo sentinela, nos pacientes com melanoma cutâneo submetidos à BLS no A.C.Camargo Cancer Center entre 2000 a 2015.

Também foi possível avaliar fatores de pior prognóstico, no que tange SLR e SME, entre os pacientes com melanoma cutâneo submetidos à BLS no A.C.Camargo Cancer Center entre 2000 a 2015, tanto naqueles com BLS positiva quanto nos pacientes com BLS negativa.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Balch CM. The role of elective lymph node dissection in melanoma: Rationale, results and controversies. **J Clin Oncol** 1988; 6:163-72.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. **J Clin Oncol** 2009; 27:6199-206.

Bertolli E, De Macedo MP, Pinto CAL, et al. Evaluation of melanoma features and their relationship with nodal disease: the importance of the pathological report. **Tumori** 2015; 101:501-5.

Bertolli E, De Macedo MP, Pinto CAL, Damascena AS, Molina AS, Duprat Neto JP. Metastatic area ratio can help predict non-sentinel node positivity in melanoma patients. **Melanoma Res** 2016; 26:42-5.

Bevilacqua JLB, Kattan MW, Fey JV, Cody HS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. **J Clin Oncol** 2007; 25:3670-79.

Castro LGM, Bakos RM, Duprat Neto JP, et al. Brazilian guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of primary cutaneous melanoma - Part II. **An Bras Dermatol** 2016; 91:49-58.

Caulley L, Balch CM, Ross MI, Robert C. Management of sentinel-node metastasis in melanoma. **N Engl J Med** 2018; 378:85-8.

Coit D. The enigma of regional lymph nodes in melanoma. **N Engl J Med** 2017; 376:2280-1.

Cole CM, Ferringer T. Histopathologic evaluation of the sentinel lymph node for malignant melanoma: the unstandardized process. **Am J Dermatopathol** 2014; 36:80-7.

Crawford AB, Nessim C, Weaver J, Van Walraven C. Wait times for melanoma surgery: is there an association with overall survival? **Ann Surg Oncol** 2018; 25:265-70.

Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Béatrix O, Balme B, Thomas L. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: a micromorphometric study relating to prognosis and completion lymph node dissection. **Br J Dermatol** 2007; 157:58-67.

Dekker J, Duncan LM. Lack of standards for the detection of melanoma in sentinel lymph nodes: a survey and recommendations. **Arch Pathol Lab Med** 2013; 137:1603-9.

Denis MH, Dudrap E, Courville P, Auquit-Auckbur I, Joly P, Milliez PY. Influence of the size and the localization of metastases in melanoma sentinel lymph nodes on the results of lymphadenectomy. **Ann Chir Plast Esthet** 2007; 52:28-34.

Dewar DJ, Newell B, Green M A, Topping AP, Powell BWEM, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. **J Clin Oncol** 2004; 22:3345-49.

Duprat JP, Silva DCP, Coimbra FJF, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: analysis of 240 consecutive cases. **Plast Reconstr Surg** 2005; 115:1944-1951; discussion 1952-3.

Duprat JP, Brechtbühl ER, De Sá BC, et al. Absence of tumor-infiltrating lymphocyte is a reproducible predictive factor for sentinel lymph node metastasis: a multicenter database study by the Brazilian melanoma group. **PLoS One** 2016; 11:17-22.

Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. **N Engl J Med** 2016; 375:1845-55.

Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. **Eur J Cancer** 2017; 86:101-5.

Engelhardt KE, Wayne JD, Bilimoria KY. Editorial: Should we abandon tnm staging in favor of gene profiles in node-positive melanoma? **Ann Surg Oncol** 2017; 24:3-5.

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. **N Engl J Med** 2017; 376:2211-22.

Feldmann R, Fink AM, Jurecka W, Rappersberger K, Steiner A. Accuracy of the non-sentinel node risk score (N-SNORE) in patients with cutaneous melanoma and positive sentinel lymph nodes: A retrospective study. **Eur J Surg. Oncol** 2013; 40:8-11.

Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: A critical appraisal and comprehensive review. **Br J Dermatol** 2014; 170:20-30.

Fortes C, Mastroeni S, Caggiati A, et al. The effect of time to sentinel lymph node biopsy on cutaneous melanoma survival. **Am J Surg** 2016; 212:935-40.

Frankel TL, Griffith KA, Lowe L, et al. Do micromorphometric features of metastatic deposits within sentinel nodes predict nonsentinel lymph node involvement in melanoma? **Ann Surg Oncol** 2008; 15:2403-11.

Gershenwald JE, Andtbacka RHI, Prieto VG, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. **J Clin Oncol** 2008; 26:4296-303.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer J Clin** 2017; 67:472-92.

Glumac N, Hocevar M, Zadnik V, Snoj M. Sentinel lymph node micrometastasis may predict non-sentinel involvement in cutaneous melanoma patients. **J Surg Oncol** 2008; 98:46-8.

Gualano MR, Osella-Abate S, Scaioli G, et al. Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. **Br J Dermatol**. 2018;178:357-362.

Hao H, Xiao D, Pan J, et al. Sentinel lymph node genes to predict prognosis in node-positive melanoma patients. **Ann Surg Oncol** 2017; 24:108-116.

Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. **Lancet Oncol** 2015; 16:1049-60.

Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. **J Clin Oncol** 1996; 14:7-17.

Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. **Lancet Oncol** 2016; 17:757-67.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF - mutated melanoma. **N Engl J Med** 2017; 377:1813-23.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia**. 2014. Volume 1. Disponível em: <URL:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf>. [2017 20 dez].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. **N Eng J Med** 2014; 370:599-609.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. **Arch Surg** 1992; 127:392-9.

Murali R, Cochran AJ, Cook MG, et al. Interobserver reproducibility of histologic parameters of melanoma deposits in sentinel lymph nodes: implications for management of patients with melanoma. **Cancer** 2009; 115:5026-37.

Murali R, Desilva C, Thompson JF, Scolyer R A. Non-sentinel node risk score (N-SNORE): a scoring system for accurately stratifying risk of non-sentinel node positivity in patients with cutaneous melanoma with positive sentinel lymph nodes. **J Clin Oncol** 2010; 28:4441-49.

Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. **Eur J Surg Oncol** 2013; 39:669-80.

Oude Ophuis CMC, Van Akkooi ACJ, Rutkowski P, et al. Effects of time interval between primary melanoma excision and sentinel node biopsy on positivity rate and survival. **Eur J Cancer** 2016; 67:164-73.

Pasquali S, Mocellin S, Campana LG, et al. Early (sentinel lymph node biopsy-guided) versus delayed lymphadenectomy in melanoma patients with lymph node metastases: personal experience and literature meta-analysis. **Cancer** 2010; 116:1201-9.

Pasquali S, Mocellin S, Mozzillo N, et al. Nonsentinel lymph node status in patients with cutaneous melanoma: results from a multi-institution prognostic study. **J Clin Oncol** 2014; 32:935-41.

Pasquali S, Sommariva A, Spillane AJ, Bilimoria KY, Rossi CR. Measuring the quality of melanoma surgery - highlighting issues with standardization and quality assurance of care in surgical oncology. **Eur J Surg Oncol** 2017; 43:561-71.

Quaglino P, Ribero S, Osella-Abate S, et al. Clinico-pathologic features of primary melanoma and sentinel lymph node predictive for non-sentinel lymph node involvement and overall survival in melanoma patients: a single centre observational cohort study. **Surg Oncol** 2011; 20:259-64.

Riber-Hansen R, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit SJ, Sjoegren P, Steiniche T. Automated digital volume measurement of melanoma metastases in sentinel nodes predicts disease recurrence and survival. **Histopathology** 2011; 59:433-40.

Ribero S, Gualano MR, Osella-Abate S, et al. Association of histologic regression in primary melanoma with sentinel lymph node status. **JAMA Dermatol** 2015; 151:1301.

Ross MI, Thompson JF. Sentinel lymph node biopsy for melanoma : critical assessment at its twentieth anniversary. **Surg Oncol Clin N Am** 2011; 20:57-78.

Rossi CR, Mocellin S, Campana LG, Borgognoni L, et al. Prediction of non-sentinel node status in patients with melanoma and positive sentinel Nnode biopsy: An Italian Melanoma Intergroup (IMI) study. **Ann Surg Oncol** 2018; 25:271-79.

Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma. **Am J Surg Pathol** 2013; 37:1797-1814.

Starz H, Balda BR, Krämer KU, Büchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. **Cancer** 2001; 91:2110-21.

Starz H, Siedlecki K, Balda BR. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. **Ann Surg Oncol** 2004; 11:162S-8S.

Starz H, Welzel J, Bertsch HP, Kretschmer L. Tumor penetrative depth considers both the size of sentinel lymph node metastases and their location in relation to the nodal capsule. **J Clin Oncol** 2011; 29:4843-4; author reply 4844.

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: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. **Ann Surg** 2008; 248:949-55.

Van Akkooi ACJ, Verhoef C, Eggermont AMM. Importance of tumor load in the sentinel node in melanoma: clinical dilemmas. **Nat Rev Clin Oncol** 2010; 7:446-54.

Van der Ploeg IMC, Kroon BBR, Antonini N, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. Comparison of three micromorphometric pathology classifications of melanoma metastases in the sentinel node. **Ann Surg** 2009; 250:301-4.

Van der Ploeg APT, Van Akkooi ACJ, Verhoef C, Eggermont AMM. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node. **Curr Opin Oncol** 2013; 25:152-59.

Van der Ploeg APT, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. **Ann Surg** 2014; 260:149-57.

Vollmer RT. Probabilistic issues with sentinel lymph nodes in malignant melanoma. **Am J Clin Pathol** 2015; 144:464-72.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. **N Engl J Med** 2017; 377:1824-35.

Wevers KP, Murali R, Bastiaannet E, et al. Assessment of a new scoring system for predicting non-sentinel node positivity in sentinel node-positive melanoma patients. **Eur J Surg Oncol** 2013; 39:179-84.

Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:3313-24.

Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. **J Clin Oncol** 2017; 19:JCO2017757724.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **05/04/2016**, **aprovaram** a realização do projeto nº **2183/16** intitulado: “**Criação de um nomograma preditivo de comprometimento de linfonodos não sentinela, em pacientes com melanoma cutâneo após linfonodo sentinela positivo**”, apresentado pelo **Departamento de Oncologia Cutânea**.

Pesquisador responsável: João Pedreira Duprat Neto.
Aluno: Eduardo Bertoli.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 06 de abril de 2016.

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 – Pontuação atribuída no Nomograma 1, probabilidade da BLS ser positiva a partir da pontuação e coordenadas da curva ROC com sensibilidade e especificidade a partir da probabilidade predita

Topografia		Pontos
Membros superiores	0	
Cabeça & pescoço	4	
Tronco e dorso	13	
Membros inferiores	15	

Breslow (mm)		Pontos
0	0	
5	17	
10	33	
15	50	
20	67	
25	83	
30	100	

Índice mitótico (CGA)		Pontos
0	0	
10	7	
20	14	
30	20	
40	27	
50	34	
60	41	
70	48	
80	54	
90	61	

Regressão		Pontos
Presente	0	
Ausente	17	

Invasão linfática		Pontos
Ausente	0	
Presente	17	

Total de Pontos	Probabilidade da BLS ser positiva
3	0.02
4	0.03
9	0.04
13	0.05
16	0.06
19	0.07
21	0.08
24	0.09
25	0.10
27	0.11
29	0.12
30	0.13
32	0.14
33	0.15
34	0.16
36	0.17
37	0.18
38	0.19
39	0.20
40	0.21
41	0.22
42	0.23
43	0.24
44	0.25
45	0.26
45	0.27
46	0.28
47	0.29
48	0.30
49	0.31
49	0.32
50	0.33
51	0.34
52	0.35
52	0.36
53	0.37
54	0.38
55	0.39
55	0.40
56	0.41
57	0.42
57	0.43
58	0.44
59	0.45
59	0.46
60	0.47
61	0.48
61	0.49
62	0.50
63	0.51
63	0.52
64	0.53
65	0.54

Total de Pontos Probabilidade da BLS ser positiva (contin.)

65	0.55
66	0.56
67	0.57
67	0.58
68	0.59
69	0.60
69	0.61
70	0.62
71	0.63
72	0.64
72	0.65
73	0.66
74	0.67
75	0.68
75	0.69
76	0.70
77	0.71
78	0.72
79	0.73
79	0.74
80	0.75
81	0.76
82	0.77
83	0.78
84	0.79
85	0.80
86	0.81
87	0.82
88	0.83
90	0.84
91	0.85
92	0.86
94	0.87
95	0.88
97	0.89
99	0.90
100	0.91
103	0.92
105	0.93
108	0.94
111	0.95
115	0.96
120	0.97
127	0.98
138	0.99

Coordenadas da curva

Positivo se maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
0E-7	1.000	1.000
.0246770	1.000	.999
.0256701	1.000	.995
.0264325	1.000	.994
.0269581	1.000	.993
.0274841	1.000	.992
.0277545	1.000	.988
.0280472	1.000	.987
.0283227	1.000	.986
.0288688	1.000	.985
.0291841	1.000	.983
.0294473	1.000	.982
.0303242	1.000	.981
.0312529	1.000	.980
.0340683	1.000	.979
.0374966	1.000	.977
.0390097	1.000	.976
.0396708	1.000	.975
.0404316	.995	.975
.0416441	.991	.975
.0422260	.991	.974
.0423081	.991	.973
.0426844	.991	.972
.0468069	.991	.970
.0510553	.991	.969
.0520354	.991	.964
.0530332	.991	.960
.0540490	.991	.942
.0545825	.986	.938
.0551042	.986	.937
.0556263	.986	.932
.0561791	.986	.931
.0567323	.986	.930
.0572512	.986	.929
.0577705	.986	.925
.0583658	.986	.921
.0592047	.982	.919
.0597198	.977	.917
.0599921	.972	.915
.0600379	.972	.908
.0603313	.972	.905
.0608555	.972	.903
.0611326	.972	.900
.0612026	.972	.898

.0615012	.972	.897
.0620114	.972	.896
.0623021	.972	.895
.0623495	.972	.893
.0623884	.972	.891
.0629314	.972	.890
.0634748	.972	.889
.0635231	.972	.887
.0638323	.972	.886
.0641418	.972	.885
.0644339	.972	.884
.0647262	.972	.883
.0647754	.972	.882
.0650655	.972	.880
.0653558	.972	.879
.0659985	.972	.878
.0668935	.972	.873
.0672471	.972	.872
.0675730	.972	.871
.0682408	.968	.870
.0688801	.968	.866
.0691532	.968	.865
.0698301	.968	.864
.0705081	.968	.863
.0708536	.968	.861
.0712070	.968	.860
.0712948	.968	.858
.0715775	.968	.854
.0722198	.968	.853
.0732871	.968	.850
.0739957	.968	.836
.0740513	.968	.833
.0747160	.963	.833
.0753811	.963	.829
.0756217	.963	.827
.0762037	.963	.826
.0766675	.963	.825
.0767904	.954	.823
.0775068	.954	.816
.0782823	.954	.815
.0789732	.954	.814
.0796139	.954	.813
.0796815	.949	.810
.0797411	.949	.805
.0798007	.949	.800
.0804822	.949	.799

.0811641	.949	.795
.0812247	.949	.794
.0819480	.945	.790
.0826718	.945	.789
.0827334	.940	.787
.0827951	.940	.784
.0834997	.940	.781
.0842049	.940	.778
.0842675	.935	.776
.0843302	.935	.774
.0844244	.935	.773
.0850373	.935	.771
.0857234	.935	.770
.0858912	.935	.769
.0860981	.935	.767
.0868271	.935	.765
.0874460	.935	.762
.0882191	.935	.761
.0890591	.935	.759
.0896722	.935	.758
.0901868	.935	.757
.0904260	.935	.756
.0906654	.935	.755
.0907324	.935	.754
.0907994	.931	.752
.0908574	.931	.751
.0909246	.931	.750
.0917006	.931	.749
.0924681	.931	.745
.0929995	.931	.743
.0935312	.931	.739
.0936001	.931	.738
.0938474	.931	.737
.0941296	.926	.736
.0942335	.926	.735
.0947390	.926	.733
.0954962	.926	.732
.0958178	.926	.731
.0958882	.926	.730
.0959586	.926	.729
.0960291	.926	.724
.0965076	.926	.723
.0969864	.926	.722
.0972418	.926	.720
.0975330	.926	.719
.0976403	.926	.717

.0982705	.926	.716
.0991248	.926	.714
.0994573	.926	.713
.1000242	.922	.713
.1005551	.922	.712
.1006286	.922	.709
.1015428	.922	.707
.1024576	.922	.706
.1027257	.922	.705
.1029939	.922	.703
.1030690	.922	.701
.1031340	.922	.700
.1032468	.922	.699
.1037671	.922	.698
.1042780	.917	.697
.1045502	.917	.695
.1058102	.917	.694
.1069902	.912	.693
.1071844	.912	.692
.1079929	.912	.691
.1089209	.912	.690
.1091575	.912	.688
.1093344	.912	.687
.1097911	.912	.686
.1103560	.912	.685
.1116362	.912	.684
.1127111	.912	.682
.1133442	.908	.682
.1142723	.908	.681
.1146492	.908	.680
.1148969	.903	.679
.1155382	.903	.678
.1160580	.903	.677
.1162265	.903	.675
.1170925	.903	.674
.1180020	.903	.673
.1183424	.903	.672
.1186904	.899	.672
.1195738	.899	.671
.1205019	.899	.669
.1208538	.899	.668
.1220570	.899	.667
.1231314	.899	.666
.1232191	.894	.666
.1239473	.894	.665
.1248163	.894	.664

.1251344	.894	.662
.1254340	.894	.661
.1265406	.894	.660
.1275715	.894	.659
.1278884	.894	.658
.1285935	.894	.656
.1293999	.889	.656
.1299113	.889	.655
.1302330	.889	.654
.1317798	.889	.653
.1333687	.889	.652
.1335978	.889	.650
.1337408	.889	.649
.1340235	.885	.649
.1343142	.885	.648
.1349682	.885	.647
.1356197	.885	.645
.1368026	.885	.643
.1382672	.880	.639
.1390942	.880	.637
.1399131	.880	.636
.1403354	.880	.635
.1408780	.880	.634
.1419520	.880	.633
.1426270	.876	.633
.1427714	.876	.629
.1431585	.876	.626
.1435512	.876	.624
.1438499	.876	.623
.1441583	.876	.622
.1443236	.871	.622
.1444606	.871	.621
.1448447	.866	.621
.1452426	.862	.618
.1464955	.862	.616
.1477492	.862	.602
.1478515	.862	.591
.1479477	.862	.590
.1488760	.862	.589
.1499994	.862	.588
.1502914	.862	.584
.1503952	.857	.582
.1509699	.857	.581
.1515972	.857	.579
.1520683	.853	.579
.1524874	.853	.578

.1526784	.848	.578
.1528696	.843	.569
.1529748	.839	.563
.1532318	.839	.562
.1537091	.839	.560
.1541250	.839	.559
.1543899	.839	.557
.1549711	.834	.557
.1554838	.834	.550
.1555905	.829	.543
.1562729	.829	.540
.1569091	.829	.538
.1569628	.829	.537
.1572407	.829	.536
.1577762	.829	.534
.1581345	.829	.532
.1582426	.829	.526
.1586786	.825	.523
.1591059	.825	.521
.1593618	.825	.520
.1596266	.825	.517
.1602240	.820	.517
.1608217	.820	.514
.1609313	.816	.508
.1611992	.816	.502
.1616324	.816	.501
.1620658	.816	.500
.1622806	.816	.489
.1623358	.816	.488
.1624448	.816	.483
.1629042	.811	.483
.1633992	.811	.482
.1635457	.811	.480
.1636568	.811	.475
.1637680	.811	.472
.1639817	.811	.466
.1645814	.811	.464
.1650789	.811	.460
.1651909	.811	.459
.1653044	.811	.457
.1657703	.806	.457
.1662145	.806	.456
.1663067	.802	.455
.1664193	.797	.453
.1666449	.793	.453
.1672031	.793	.451

.1676980	.793	.450
.1678114	.788	.445
.1678681	.783	.445
.1679741	.779	.443
.1684731	.779	.441
.1689816	.774	.441
.1690957	.774	.437
.1691527	.774	.436
.1692190	.770	.430
.1699437	.770	.428
.1706167	.770	.427
.1706796	.770	.423
.1707541	.765	.415
.1708117	.760	.415
.1714252	.760	.414
.1720561	.756	.411
.1721719	.756	.409
.1728538	.756	.405
.1735360	.751	.399
.1736526	.751	.395
.1737692	.751	.392
.1739893	.751	.391
.1744530	.751	.390
.1748135	.751	.389
.1749307	.751	.386
.1750480	.751	.385
.1751520	.742	.383
.1752107	.742	.382
.1757976	.742	.379
.1764301	.742	.376
.1765482	.742	.370
.1766663	.737	.367
.1772545	.737	.366
.1778431	.737	.364
.1779619	.737	.363
.1786618	.733	.361
.1793620	.733	.359
.1794816	.728	.352
.1796012	.724	.352
.1801971	.719	.351
.1807933	.714	.350
.1809136	.714	.348
.1810943	.710	.348
.1812677	.710	.347
.1814413	.710	.346
.1819772	.705	.346

.1824529	.705	.345
.1830561	.705	.344
.1836597	.700	.344
.1837815	.696	.342
.1845604	.691	.341
.1852965	.687	.340
.1853579	.687	.339
.1854624	.682	.336
.1855851	.682	.332
.1857079	.682	.328
.1862577	.682	.327
.1868078	.682	.325
.1869238	.677	.323
.1869855	.677	.322
.1870547	.677	.321
.1871783	.677	.320
.1876762	.677	.318
.1882179	.673	.318
.1883857	.668	.316
.1885100	.668	.315
.1886343	.668	.314
.1887586	.668	.313
.1889453	.668	.310
.1895648	.668	.309
.1901224	.668	.308
.1906005	.664	.308
.1912116	.664	.307
.1914701	.664	.305
.1915413	.664	.301
.1916042	.664	.300
.1917847	.664	.297
.1923481	.664	.293
.1929754	.664	.291
.1932284	.664	.289
.1933551	.664	.287
.1934741	.664	.286
.1935375	.664	.284
.1940372	.659	.282
.1945929	.659	.278
.1947202	.659	.277
.1948476	.654	.277
.1949751	.654	.276
.1954817	.654	.275
.1959886	.654	.274
.1961807	.654	.273
.1966296	.654	.271

.1973200	.654	.269
.1977541	.654	.265
.1978830	.650	.262
.1980120	.645	.261
.1981410	.645	.259
.1982701	.645	.258
.1983992	.641	.258
.1990423	.641	.257
.1997506	.636	.257
.2003845	.631	.256
.2009539	.631	.255
.2011496	.631	.254
.2013454	.631	.251
.2015415	.631	.250
.2019952	.631	.249
.2032222	.631	.248
.2042010	.627	.246
.2043330	.627	.245
.2045224	.622	.245
.2051801	.622	.243
.2058384	.622	.242
.2060376	.618	.241
.2063701	.613	.238
.2070861	.613	.237
.2076697	.608	.237
.2078702	.608	.236
.2086031	.608	.235
.2093364	.604	.235
.2100605	.604	.233
.2107849	.599	.232
.2109200	.599	.230
.2110553	.599	.229
.2111906	.599	.227
.2113936	.599	.226
.2116646	.594	.226
.2119992	.594	.225
.2122662	.594	.224
.2126741	.590	.224
.2130389	.585	.224
.2130987	.585	.223
.2131421	.585	.222
.2136106	.585	.220
.2141392	.581	.218
.2142759	.581	.217
.2147070	.576	.217
.2153880	.576	.216

.2159814	.576	.214
.2167999	.576	.213
.2174723	.576	.212
.2178089	.571	.212
.2182244	.567	.211
.2187747	.567	.209
.2194651	.567	.207
.2199523	.567	.205
.2203738	.562	.205
.2209148	.562	.204
.2213837	.558	.204
.2221505	.553	.204
.2228480	.548	.204
.2230591	.548	.203
.2232704	.548	.201
.2234817	.544	.200
.2240992	.539	.200
.2247878	.535	.200
.2251419	.530	.200
.2257047	.525	.199
.2270346	.525	.198
.2282290	.525	.197
.2293722	.525	.195
.2309530	.525	.194
.2317285	.525	.193
.2321413	.521	.193
.2330794	.521	.192
.2338736	.521	.191
.2340920	.521	.190
.2345838	.516	.190
.2350096	.516	.188
.2350827	.516	.187
.2352220	.516	.186
.2353167	.516	.185
.2353995	.516	.184
.2355241	.516	.182
.2356606	.516	.180
.2358802	.512	.180
.2367557	.512	.179
.2375583	.507	.179
.2381290	.507	.177
.2389215	.507	.175
.2394388	.507	.174
.2397347	.502	.174
.2404714	.502	.173
.2418600	.498	.173

.2427351	.498	.172
.2429591	.498	.171
.2434178	.498	.169
.2440115	.498	.168
.2447469	.493	.168
.2456520	.493	.167
.2462353	.488	.167
.2466655	.488	.166
.2469143	.488	.165
.2470654	.488	.164
.2473453	.488	.162
.2475672	.488	.161
.2476429	.488	.160
.2481733	.488	.159
.2492114	.488	.158
.2498002	.488	.156
.2504100	.488	.155
.2518368	.488	.153
.2530572	.488	.152
.2536724	.488	.150
.2542685	.479	.149
.2547308	.479	.147
.2552167	.479	.146
.2567407	.479	.145
.2580107	.479	.143
.2581662	.479	.141
.2583218	.479	.140
.2584775	.479	.139
.2595649	.479	.137
.2605778	.479	.136
.2617351	.479	.135
.2633566	.479	.134
.2639030	.475	.134
.2642978	.470	.134
.2649891	.465	.134
.2653847	.461	.134
.2655431	.461	.133
.2665400	.456	.133
.2674081	.452	.133
.2676566	.452	.132
.2682143	.447	.132
.2687630	.442	.132
.2693018	.442	.130
.2696909	.438	.130
.2700912	.438	.129
.2708874	.433	.129

.2716752	.429	.129
.2722673	.429	.128
.2725778	.429	.127
.2727903	.429	.126
.2731940	.429	.124
.2736009	.429	.123
.2743229	.429	.122
.2759750	.424	.122
.2776608	.424	.120
.2782552	.419	.120
.2783368	.415	.120
.2794519	.415	.118
.2809812	.415	.117
.2817814	.415	.116
.2821925	.415	.115
.2826041	.415	.114
.2842291	.410	.114
.2862661	.406	.114
.2870129	.401	.114
.2870244	.396	.114
.2871075	.392	.114
.2873455	.392	.113
.2879842	.392	.111
.2885673	.392	.110
.2889852	.392	.109
.2915359	.392	.108
.2939425	.392	.107
.2942798	.392	.105
.2946173	.392	.104
.2950340	.387	.104
.2952874	.382	.104
.2956313	.382	.103
.2963875	.378	.103
.2971755	.378	.102
.2980880	.378	.101
.2993915	.378	.100
.3012423	.378	.098
.3026749	.378	.097
.3031150	.378	.096
.3033725	.373	.096
.3045593	.373	.095
.3061680	.369	.095
.3067719	.369	.094
.3070212	.364	.094
.3079510	.364	.092
.3087343	.364	.091

.3089335	.364	.090
.3094541	.364	.089
.3100303	.364	.088
.3103817	.364	.086
.3107944	.364	.085
.3111167	.359	.085
.3115522	.359	.083
.3123310	.355	.082
.3143148	.350	.082
.3164832	.350	.081
.3184805	.350	.079
.3201279	.346	.079
.3210955	.346	.078
.3233750	.341	.078
.3263748	.341	.077
.3297437	.336	.077
.3323206	.332	.077
.3339939	.332	.076
.3368406	.332	.075
.3394004	.327	.075
.3403052	.327	.073
.3422409	.327	.072
.3455784	.327	.071
.3484824	.323	.071
.3500209	.323	.070
.3505764	.323	.069
.3513400	.323	.068
.3525384	.323	.066
.3536104	.323	.065
.3548881	.318	.065
.3561780	.318	.064
.3583076	.313	.064
.3605199	.309	.064
.3621893	.309	.063
.3642251	.304	.063
.3650717	.304	.062
.3654484	.300	.062
.3666439	.300	.060
.3680532	.295	.060
.3686741	.295	.059
.3691355	.290	.059
.3702880	.290	.058
.3714874	.290	.057
.3723351	.290	.056
.3729221	.286	.055
.3736583	.286	.053

.3753713	.281	.053
.3766032	.276	.053
.3769500	.272	.053
.3785646	.272	.052
.3810272	.267	.052
.3841491	.263	.052
.3870687	.258	.052
.3896414	.253	.052
.3929897	.249	.052
.3952812	.249	.050
.3962587	.244	.050
.3974008	.244	.049
.3994078	.240	.049
.4014240	.240	.047
.4024729	.235	.047
.4031569	.230	.047
.4055974	.226	.047
.4131725	.226	.046
.4211655	.221	.046
.4239068	.221	.045
.4259208	.221	.044
.4277761	.217	.044
.4283803	.212	.044
.4306383	.212	.043
.4333961	.207	.043
.4345931	.207	.041
.4387214	.207	.040
.4480108	.203	.040
.4553521	.203	.039
.4604302	.203	.038
.4640383	.203	.037
.4679305	.203	.036
.4717152	.203	.034
.4729230	.198	.034
.4744418	.198	.033
.4766313	.194	.033
.4782824	.194	.032
.4812985	.194	.031
.4857203	.189	.031
.4910601	.189	.030
.4972823	.184	.030
.5003649	.184	.028
.5015719	.184	.027
.5032655	.184	.026
.5045854	.184	.025
.5123881	.184	.024

.5215914	.180	.024
.5242078	.180	.023
.5254167	.175	.023
.5263158	.175	.021
.5299950	.175	.020
.5329842	.175	.019
.5334252	.175	.018
.5359342	.171	.018
.5405127	.166	.018
.5444266	.161	.018
.5530370	.161	.017
.5616001	.157	.017
.5639626	.157	.015
.5660334	.152	.015
.5697479	.147	.015
.5769852	.147	.014
.5819763	.143	.014
.5845552	.138	.014
.5941548	.134	.014
.6029241	.129	.014
.6066054	.124	.014
.6122195	.120	.014
.6224904	.120	.013
.6358578	.115	.013
.6425557	.115	.012
.6435113	.115	.011
.6480190	.111	.011
.6566501	.111	.009
.6630982	.111	.008
.6666590	.111	.007
.6715619	.106	.007
.6759549	.101	.007
.6774387	.097	.007
.6804295	.092	.007
.6858262	.092	.006
.6986739	.088	.006
.7137122	.083	.006
.7251887	.078	.006
.7351989	.078	.005
.7426090	.074	.005
.7473171	.069	.005
.7567746	.065	.005
.7686285	.060	.005
.7849310	.055	.005
.7987172	.051	.005
.8004205	.046	.005

.8065729	.041	.005
.8139149	.037	.005
.8194368	.032	.005
.8338415	.028	.005
.8503218	.028	.004
.8718580	.028	.002
.8886863	.028	.001
.8926389	.028	.000
.8967948	.023	.000
.8995144	.018	.000
.9357789	.014	.000
.9707482	.009	.000
.9849557	.005	.000
1	.000	.000

Anexo 3 – Pontuação atribuída no Nomograma 2, probabilidade do acometimento de LNNS a partir da pontuação e coordenadas da curva ROC com sensibilidade e especificidade a partir da probabilidade predita

Índice mitótico (mm²)	Pontos
0	0
5	11
10	22
15	33
20	44
25	56
30	67
35	78
40	89
45	100

Número de linfonodos sentinela positivos	Pontos
1	0
2	21
3	42

Diâmetro do foco metastático no linfonodo (mm)	Pontos
0	0
5	5
10	10
15	15
20	20
25	25
30	30
35	36
40	41
45	46

Total de Pontos	Probabilidade da LNNS acometidos
0	0.01
2	0.02
7	0.03
11	0.04
14	0.05
17	0.06
19	0.07
21	0.08
22	0.09
24	0.10
25	0.11
26	0.12
27	0.13
29	0.14
30	0.15
31	0.16
31	0.17
32	0.18
33	0.19
34	0.20
35	0.21
36	0.22
36	0.23
37	0.24
38	0.25
38	0.26
39	0.27
40	0.28
40	0.29
41	0.30
41	0.31
42	0.32
43	0.33
43	0.34
44	0.35
44	0.36
45	0.37
45	0.38
46	0.39
47	0.40
47	0.41
48	0.42
48	0.43
49	0.44
49	0.45
50	0.46
50	0.47
51	0.48
51	0.49
52	0.50
52	0.51

Total de Pontos	Probabilidade da LNNS acometidos (cotin.)
53	0.52
53	0.53
54	0.54
54	0.55
55	0.56
55	0.57
56	0.58
56	0.59
57	0.60
57	0.61
58	0.62
59	0.63
59	0.64
60	0.65
60	0.66
61	0.67
61	0.68
62	0.69
63	0.70
63	0.71
64	0.72
64	0.73
65	0.74
66	0.75
66	0.76
67	0.77
68	0.78
69	0.79
69	0.80
70	0.81
71	0.82
72	0.83
73	0.84
74	0.85
75	0.86
76	0.87
77	0.88
78	0.89
80	0.90
81	0.91
83	0.92
85	0.93
87	0.94
89	0.95
92	0.96
96	0.97
101	0.98
110	0.99

Coordenadas da curva		
Positivo se maior ou igual a	Sensibilidade	1 - Especificidade
0E-7	1.000	1.000
.0172447	1.000	.989
.0174764	1.000	.978
.0176734	.929	.978
.0183412	.929	.967
.0190037	.929	.957
.0190482	.929	.946
.0193909	.929	.935
.0198875	.929	.924
.0202340	.929	.913
.0205323	.929	.902
.0207456	.929	.891
.0208398	.929	.880
.0208886	.929	.870
.0210120	.929	.859
.0212089	.929	.848
.0213111	.929	.837
.0213210	.929	.826
.0213620	.929	.815
.0214600	.929	.804
.0215413	.929	.793
.0215699	.929	.783
.0215980	.929	.772
.0217987	.929	.761
.0220026	.929	.750
.0220446	.929	.739
.0221748	.929	.728
.0223638	.929	.717
.0227218	.929	.707
.0231260	.929	.696
.0233468	.929	.685
.0238326	.929	.674
.0242571	.929	.663
.0246573	.929	.652
.0253076	.929	.641
.0260167	.929	.630
.0266751	.929	.620
.0269417	.929	.609
.0275777	.929	.598
.0285544	.929	.587
.0292987	.929	.576
.0297309	.929	.565
.0303932	.929	.554

.0310464	.929	.543
.0311283	.929	.533
.0317654	.929	.522
.0324534	.929	.511
.0325436	.929	.500
.0326225	.929	.489
.0327096	.929	.478
.0327600	.929	.467
.0330813	.929	.457
.0333819	.929	.446
.0340634	.929	.435
.0359285	.929	.424
.0374785	.929	.413
.0389674	.929	.402
.0404172	.929	.391
.0422479	.929	.380
.0437959	.929	.370
.0438796	.929	.359
.0441998	.929	.348
.0458723	.929	.337
.0498970	.929	.326
.0529055	.929	.315
.0534313	.857	.315
.0540126	.857	.304
.0550377	.857	.293
.0575972	.857	.283
.0619189	.786	.283
.0666698	.786	.272
.0717184	.786	.261
.0802711	.786	.250
.0889225	.786	.239
.0918563	.786	.228
.0984739	.786	.217
.1072373	.786	.207
.1136080	.786	.196
.1184109	.786	.185
.1195189	.786	.174
.1209220	.786	.163
.1252181	.786	.152
.1297929	.786	.141
.1324435	.786	.130
.1437181	.786	.120
.1558924	.786	.109
.1681921	.786	.098
.1915508	.714	.098
.2186920	.714	.087

.2332282	.714	.076
.2527441	.643	.076
.2853891	.643	.065
.3246503	.643	.054
.3812499	.643	.043
.4133056	.571	.043
.4330936	.500	.043
.4534727	.429	.043
.4558732	.429	.033
.5094431	.357	.033
.5632564	.357	.022
.5768735	.357	.011
.6509681	.357	.000
.7338800	.286	.000
.8520215	.214	.000
.9724610	.143	.000
.9963804	.071	.000
1	.000	.000

Anexo 4 – Pontuação atribuída no Nomograma 3, probabilidade de recidiva a partir da pontuação em 1, 2, 5 e 10 anos

	Breslow (mm)		Pontos
0		0	
2		10	
4		20	
6		30	
8		40	
10		50	
12		60	
14		70	
16		80	
18		90	
20		100	

	Sateliteose microscópica		Pontos
Ausente		0	
Presente		41	

	Ulceração		Pontos
Ausente		0	
Presente		61	

Total de pontos	Probabilidade T ≥ 1 ano
215	0.10
206	0.15
198	0.20
191	0.25
185	0.30
178	0.35
172	0.40
165	0.45
159	0.50
152	0.55
144	0.60
136	0.65
127	0.70
117	0.75
105	0.80
90	0.85
70	0.90
36	0.95

Total de pontos **Probabilidade $T \geq 2$ anos**

190	0.05
177	0.10
168	0.15
160	0.20
153	0.25
147	0.30
140	0.35
134	0.40
127	0.45
121	0.50
114	0.55
106	0.60
98	0.65
89	0.70
79	0.75
67	0.80
52	0.85
32	0.90

Total de pontos **Probabilidade $T \geq 5$ anos**

161	0.05
148	0.10
139	0.15
131	0.20
124	0.25
118	0.30
111	0.35
105	0.40
98	0.45
92	0.50
85	0.55
77	0.60
69	0.65
60	0.70
50	0.75
38	0.80
23	0.85

Total de pontos **Probabilidade $T \geq 10$ anos**

139	0.05
127	0.10
118	0.15
110	0.20
103	0.25
97	0.30
90	0.35
84	0.40
77	0.45
71	0.50
64	0.55
56	0.60
48	0.65
39	0.70
29	0.75
17	0.80

Apêndice 1 - Ficha para coleta de dados

Nome: _____

RGH: _____ DN: __ / __ / __ Idade ao diagnóstico: ____ Sexo (M) (F)

Situação primário: (0) Intacto (1) Biopsiado (2) Recidiva (9) Não avaliável

Biópsia: (1) Incisional (2) Excisional (9) Não avaliável

Local primário: (1) Cabeça e Pescoço (2) Tronco (3) MMSS (4) MMII (9) Não avaliável

Data da biópsia ou revisão de lâminas no ACCCC: __ / __ / __

Tipo histológico: (1) Extensivo superficial (2) Nodular (3) Acral (4) Lentigo
(5) Desmoplásico (6) Outros (9) Não avaliável

Crescimento: (1) Vertical (2) Radial (9) Não avaliável

Breslow: ____ mm Clark: _____

IM: ____ / 10 CGA ou ____ mm²

Ki 67: _____ %

Ulceração: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Regressão: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Invasão vascular: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Invasão linfática: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Invasão perineural: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Inflamação intra-tumoral: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Inflamação peri-tumoral: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Satelitose: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Nevo pré existente (0) Ausente (1) Presente (9) Não avaliável

Margens: (0) Livres (1) Comprometidas (9) Não avaliável

Local do sentinela: (1) Axila direita (2) Inguinal direita (3) Cervical (4) Axila esquerda (5) Inguinal esquerda (6) Poplíteo (7) Outros (9) Não avaliável

Data do sentinela: __ / __ / __ Número de sentinelas removidos: ____

Sentinela positivo?: (0) Não (1) Sim (9) Não avaliável

Número de sentinelas positivos: ____

Tamanho da metástase: ____ (acrescentar em cada linfonodo comprometido)

Número de focos: ____

Distribuição dos focos: (0) Contínuos (1) Separados (9) Não avaliável

Localização dos focos: (0) Subcapsular (1) Combinado (2) Intra parenquimatoso (3) Extensivo (4) Multifocal

Invasão extra-capsular: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Invasão vascular perilinfonodal: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Invasão perineural perilinfonodal: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Data linfadenectomia: __ / __ / __

Local da linfadenectomia: (1) Axila direita (2) Inguinal direita (3) Cervical (4) Axila esquerda (5) Inguinal esquerda (6) Poplíteo (7) Outros (9) Não avaliável

Número de linfonodos positivos / total: ____ / ____

Recidiva: (0) Não (1) Sim (9) Não avaliável

Data da primeira recidiva: __ / __ / __

Status: (1) Vivo sem doença (2) Vivo com doença (3) Morto por melanoma (4)

Morto por outras causas (9) Não avaliável

Data da última informação: __ / __ / ____

Apêndice 2 - Avaliação do linfonodo sentinela positivo

Nome: _____

RGH: _____ Registro do sentinela: _____

	Linfonodo sentinela 1	Linfonodo sentinela 2	Linfonodo sentinela 3
Medida no laudo original			
Profundidade de invasão			
Maior diâmetro do maior foco			
Menor diâmetro do maior foco			
Área da(s) metástase (s)			
Área do linfonodo			
Razão de áreas			
Localização (Dewar 2004)			
Número de focos (Glumac 2007)			
Laudo descritivo			
Extravasamento capsular			
Invasão vascular perilinfonodal			
Invasão perineural perilinfonodal			
Morfologia			
Pigmentação			
Lâmina avaliada			