

**VALOR PROGNÓSTICO DA DETECÇÃO DE
MICROMETÁSTASES EM PACIENTES PORTADORES DE
MELANOMA CUTÂNEO SUBMETIDOS À PESQUISA DE
LINFONODO SENTINELA**

EDUARDO BERTOLLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre
em Ciências**

**Orientador: Dr. João Pedreira Duprat Neto
Co-Orientador: Dr. Clovis Antonio de Lopes
Pinto**

**São Paulo
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Bertolli, Eduardo

Valor prognóstico da detecção de micrometástases em pacientes portadores de melanoma cutâneo submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela / Eduardo Bertolli – São Paulo, 2014.

84p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: João Pedreira Duprat Neto

Descritores: 1. MELANOMA. 2. BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA. 3. MICROMETÁSTASE DE NEOPLASIA. 4. PATOLOGIA CIRÚRGICA. 5. LINFADENECTOMIA. 6. PROGNÓSTICO.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais, Davoni e Lilian; e aos meus avós, Neuza, Sergio, Maria e Archimedes.

Vocês sim, são os verdadeiros mestres. Obrigado por tudo que me ensinaram, e por continuarem me ensinando todos os dias.

Per aspera ad astra!

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. João Pedreira Duprat Neto**, que me deu a oportunidade de realizar o sonho de trabalhar em um lugar ímpar e poder estudar essa doença tão intrigante que é o melanoma;

Ao **Dr. Clóvis Antonio Lopes Pinto**, pelo entusiasmo desde a primeira vez que ouviu sobre esse projeto. E por ter me apresentado à **Dra. Mariana Petaccia Macedo**, que foi a principal responsável em tornar essa pesquisa possível;

Ao **Dr. André Molina**, colega de departamento, de especialidade e sobretudo um grande amigo;

À **Dra. Ivana Lameiras Gibbons** e à **Dra. Mariane Campagnari**, por compartilharem experiências e emoções desde o começo da nossa trajetória profissional neste Hospital;

Aos cirurgiões plásticos **Dr. Eduard René Bretchbuhl**, **Dr. Fernando Henrique Sgarbi Parro** e **Dr. Marcelo Norio Inada**, pela capacidade de transformar uma cirurgia em arte;

Aos dermatologistas **Dra. Adriana Mendes**, **Dra. Bianca Sá**, **Dr. Elimar Gomes**, **Dra. Fernanda Berti**, **Dra. Gisele Rezze**, **Dra. Juliana Areas**, **Dra. Juliana Casagrande**, **Dra. Juliana Machado**, **Dr. Marco Antonio de Oliveira** e **Dra. Tatiana Blumetti**; por tornarem muito mais fácil o trabalho do dia a dia;

À enfermagem representada nas pessoas de **Heidy Carmencide**, **Lucimara Camaliente**, **Soraya Hashimoto**, **Gilmar Figueiredo**; **Glaucia Salerna**,

Nadja Alves e **Luciana Facure**; pela ajuda sempre embasada em profissionalismo e competência;

Ao Departamento de Anatomia Patológica e à Pós Graduação desta casa, os quais agradeço na pessoa do **Prof. Dr. Fernando Soares**;

À estatística **Aline Damascena** e à bibliotecária **Suely Francisco**, pela paciência e pelo ótimo trabalho com as análises e formatação deste trabalho;

Ao **Dr. Humberto Rigon Jr.**, por ser a primeira pessoa a me dar a oportunidade de trabalhar com pacientes oncológicos;

Ao **Dr. Eduardo H. Akaishi** e sua equipe, pela confiança e pela oportunidade de convívio profissional;

Àqueles que passaram pela residência do Hospital AC Camargo, desde aqueles que compartilharam comigo essa fase da vida; até aqueles que hoje me dão a oportunidade de continuar aprendendo;

E principalmente aos pacientes no Núcleo de Câncer de Pele do Hospital AC Camargo. Espero que esse trabalho possa recompensar pelo menos uma parte de tudo que vocês compartilham conosco.

RESUMO

Bertolli E. **Valor prognóstico da detecção de micrometástases em pacientes portadores de melanoma cutâneo submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela.** São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

O estudo do linfonodo sentinela é ferramenta importante no estadiamento de pacientes com melanoma cutâneo, uma vez que o achado de micrometástases denota comprometimento linfonodal nesses doentes. Entretanto, fatores como tamanho, distribuição e localização dessas metástases ainda não estão totalmente incorporados na avaliação prognóstica desses casos. **Objetivos:** Avaliar o impacto das micrometástases e suas características em pacientes portadores de melanoma cutâneo submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela, analisando quais fatores estão relacionados com o comprometimento de outros linfonodos não sentinela na linfadenectomia terapêutica; bem como quais fatores podem estar relacionados com sobrevida livre de recidiva, sobrevida câncer específica e sobrevida global. **Material e métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes portadores de melanoma cutâneo submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela pelo Núcleo de Câncer de Pele do AC Camargo Cancer Center entre 2000 a 2010. Os casos de linfonodos sentinela positivos foram revisados por dois patologistas com auxílio de software de otimização de imagem e aquisição de medidas (Pannoramic Viewer ®). **Resultados:** No período referido, foram realizadas 711 cirurgias para pesquisa de linfonodo sentinela. Em 155 pacientes (22%) o linfonodo sentinela foi considerado positivo para doença metastática. Entre os pacientes com linfonodo sentinela positivo, 146 foram submetidos à linfadenectomia regional, sendo que em 23 pacientes (16%) houve comprometimento de outro(s) linfonodo(s) além do sentinela. A partir da revisão de prontuários e lâminas de 110 casos de linfonodo sentinela

positivo, Breslow maior que 2mm, diâmetro do foco metastático maior que 2mm, invasão vascular perilinfonodal, área da metástase e a razão entre área da metástase e área total do linfonodo foram fatores estatisticamente significativos na análise múltipla para positividade de linfonodos não sentinela na linfadenectomia. Breslow maior que 2mm e acometimento de outros linfonodos foram os fatores com significância estatística para sobrevida global, livre de recidiva e câncer específica na análise múltipla.

Conclusões: Em pacientes portadores de melanoma cutâneo com Breslow, diâmetro do foco metastático, invasão vascular perilinfonodal, área da metástase e a razão entre as áreas estiveram associados com positividade de outros linfonodos na linfadenectomia terapêutica.

SUMMARY

Bertolli E. **[Prognostic value of micrometastasis in melanoma patients submitted to sentinel node biopsy]**. São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Sentinel node biopsy is an important tool for melanoma patients staging, once the finding of micrometastasis shows lymph nodal disease. However, some issues like size, distribution and site of the metastatic deposits have not been entirely used in the evaluation of these patients. **Objectives:** To evaluate the impact of micrometastasis and its issues in melanoma patients submitted to sentinel node biopsy, analyzing which of them are related to the positivity of non sentinel nodes in the complete node dissections; as well as which issues could be related to overall survival, disease free survival and cancer specific survival. **Material e methods:** Retrospective analysis of melanoma patients submitted to sentinel node biopsy in the Skin Cancer Department of AC Camargo Cancer Center from 2000 to 2010. Two pathologists reevaluated the positive sentinel nodes by using software for image processing and measurement (Pannoramic Viewer ®). Data was submitted to statistical analysis. **Results:** It was performed 711 sentinel node biopsies. In 155 patients (22%) there was at least one positive node. Among these patients, 146 were submitted to complete node dissection and in 23 patients (16%) there were positive non-sentinel nodes. Data from 110 cases of positive sentinel nodes was then evaluated. Breslow higher than 2mm, metastatic deposit with a diameter higher than 2mm, vascular perilymphatic invasion, metastatic area and area ratio were the statistically significant issues in multiple analyses regarding non-sentinel node positivity. Breslow higher than 2mm and non-sentinel node positivity were the statistically significant issues in multiple analyses for overall survival, disease free survival and cancer specific survival. **Conclusion:** In melanoma patients with Breslow higher than 2mm, metastatic diameter higher than 2mm, vascular perilymphatic invasion, metastatic area and area ratio were related to the positivity of non-sentinel nodes in the complete node dissection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Aspecto da área de trabalho do software Pannoramic Viewer® com as medidas adquiridas a partir da avaliação do linfonodo sentinela.....	15
Figura 2	Imagem de lâmina de linfonodo capturada pelo Pannoramic Viewer®.....	16
Figura 3	Curva ROC baseada no diâmetro do maior foco metastático em linfonodo sentinela positivo dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	40
Figura 4	Curva ROC baseada na maior profundidade do foco metastático em linfonodo sentinela positivo dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	41
Figura 5	Curva ROC baseada na razão de áreas do(s) foco(s) metastático(s) pela área total do linfonodo sentinela positivo dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	42
Figura 6	Curvas de Kaplan Meier de SLR e SCE a partir do diâmetro do foco metastático maior que 2mm nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	55
Figura 7	A) focos subcapsulares, B) foco intra parenquimatoso, C) combinado, com presença de focos subcapsulares e intraparenquimatosos; D) multifocal e E) extensivo (Pannoramic Viewer®).....	57

Figura 8	Curvas de Kaplan Meier de SLR, SG e SCE a partir da localização do depósito metastático nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	58
Figura 9	Curvas de Kaplan Meier de SLR a partir do extravasamento extra capsular nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	61
Figura 10	Curvas de Kaplan Meier de SLR a partir da morfologia das células nos depósitos metastáticos nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	62
Figura 11	Curvas de Kaplan Meier de SLR, SG e SCE a partir do Breslow maior que 2mm nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	71
Figura 12	Curvas de Kaplan Meier de SLR, SG e SCE a partir da presença de linfonodos não sentinela positivos nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010, variáveis qualitativas.....	19
Tabela 2	Características dos pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010, variáveis quantitativas.....	21
Tabela 3	Análise univariada das variáveis qualitativas associadas com a positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	22
Tabela 4	Análise univariada das variáveis quantitativas associadas com a positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	23
Tabela 5	Sobrevida livre de recidiva (SLR), taxas em 5 e 10 anos, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	24
Tabela 6	Sobrevida livre de recidiva (SLR), risco relativo e intervalo de confiança, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	25
Tabela 7	Sobrevida câncer específica (SCE), taxas em 5 e 10 anos, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	26

Tabela 8	Sobrevida câncer específica (SCE), risco relativo e intervalo de confiança, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	27
Tabela 9	Análise múltipla dos fatores relacionados à positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do índice mitótico.....	28
Tabela 10	Análise múltipla dos fatores relacionados à positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do Breslow.....	28
Tabela 11	Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida livre de recidiva (SLR) nos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do índice mitótico.....	29
Tabela 12	Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida livre de recidiva (SLR) no pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do Breslow.....	29
Tabela 13	Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida câncer específica (SCE) nos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do índice mitótico.....	30
Tabela 14	Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida câncer específica (SCE) no pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do Breslow.....	30

Tabela 15	Características clínicas dos pacientes com linfonodo sentinela positivo, operados no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010.....	32
Tabela 16	Características de anatomia patológica dos linfonodos sentinelas positivos, dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010.....	34
Tabela 17	Análise univariada das variáveis clínicas qualitativas associadas com a positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	35
Tabela 18	Análise univariada das variáveis de anatomia patológica qualitativas associadas com a positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	36
Tabela 19	Análise univariada das variáveis de anatomia patológica quantitativas associadas com a positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	37
Tabela 20	Modelos possíveis de análise múltipla dos fatores relacionados à positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	38
Tabela 21	Sobrevida livre de recidiva em 5 e 10 anos dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	43

Tabela 22	Sobrevida câncer específica em 5 e 10 anos dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	44
Tabela 23	Sobrevida global em 5 e 10 anos dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	45
Tabela 24	Análise univariada de sobrevida livre de recidiva dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	47
Tabela 25	Análise univariada de sobrevida câncer específica dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	48
Tabela 26	Análise univariada de sobrevida global dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	49
Tabela 27	Análise múltipla de sobrevida livre de recidiva, global e câncer específica dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.....	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
CGA	Campo de grande aumento
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FAPESP	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo
HE	Hematoxilina e eosina
IC	Intervalo de confiança
IHQ	Imunoistoquímica
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MIA	Melanoma Institute Australia
mm	Milímetro
mm²	Milímetro quadrado
MSLT	Multicenter selective lymphadenectomy trial
N-SNORE	Non sentinel node risk score
PDT	Profundidade do depósito tumoral
RA	Razão de áreas
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Risco relativo
SCE	Sobrevida câncer específica
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLR	Sobrevida livre de recidiva
SME	Sobrevida melanoma específica
SSO	Society of Surgical Oncology
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
µm	Micrômetro
µm²	Micrômetro quadrado

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Linfonodo sentinela, indicações atuais	1
1.2	Aspectos técnicos.....	2
1.1	Anatomia patológica e correlação clínica	3
2	OBJETIVOS	10
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	11
3.1	Coleta de dados e análise estatística	11
3.2	Preparo dos linfonodos sentinelas.....	13
3.3	Avaliação das lâminas	14
4	RESULTADOS	18
4.1	Avaliação do tumor primário	18
4.2	Avaliação dos linfonodos sentinelas positivos	30
4.3	Avaliação de prognóstico.....	42
5	DISCUSSÃO	51
6	CONCLUSÕES	74
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 Ficha para coleta de dados

Anexo 3 Avaliação do linfonodo sentinela positivo

1 INTRODUÇÃO

1.1 LINFONODO SENTINELA, INDICAÇÕES ATUAIS

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) em pacientes portadores de melanoma cutâneo foi descrita no início da década de 90 do último século (MORTON et al. 1992). Desde então, este procedimento se consagrou como ferramenta valiosa no estadiamento destes pacientes (ROSS et al. 2011).

As diretrizes atuais da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) sugerem que todos pacientes com Breslow acima de 1mm são candidatos à BLS, bem como aqueles com Breslow entre 0,76 e 1mm, na presença de fatores prognósticos como ulceração e índice mitótico acima de 1 mitose/mm² (BALCH et al. 2009). O consenso da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e da *Society of Surgical Oncology* (SSO) publicado em 2012 reforça a indicação da BLS principalmente em pacientes com Breslow entre 1 e 4 mm (WONG et al. 2012).

Abaixo disso, apesar de evidências controversas, há autores que consideram o benefício do procedimento na presença de outros fatores prognósticos, principalmente classificação de Clark, ulceração, índice mitótico e subtipo nodular (KUNTE et al. 2010; AVERBOOK 2011; SEKULA-GIBBS e SHEARER 2011; WHITE et al. 2011; BARTLETT et al. 2013; MOZZILLO et al. 2013). Já nos casos de melanoma espesso, acima de 4mm, o linfonodo sentinela poderia ser utilizado com finalidade de

estadiamento e para auxílio no controle loco regional (GUTZMER. et al. 2008; RONDELLI et al. 2012; WONG et al. 2012).

1.2 ASPECTOS TÉCNICOS

Aspectos técnicos da BLS já estão bem padronizados na literatura (COCHRAN et al. 2006; ROSS et al. 2011; WONG et al. 2012). Resumidamente, o paciente é submetido a uma linfocintilografia baseada em técnicas de medicina nuclear para a caracterização da base linfonodal de drenagem do melanoma, habitualmente na véspera do procedimento. Na cirurgia propriamente dita, realiza-se a injeção intradérmica de 1 a 2ml de azul patente no local da biópsia do melanoma primário, normalmente ao redor da cicatriz prévia. Localiza-se o linfonodo de maneira transcutânea com auxílio de gama probe e a dissecação tem como objetivo encontrar o(s) linfonodo(s) captante(s) ao método e corado(s) pelo azul patente.

O produto da BLS é então submetido à avaliação anátomo patológica, que será discutida posteriormente. O achado de metástases nesta avaliação caracteriza doença linfonodal e, portanto, estágio clínico III (BALCH et al. 2009; EGGER et al. 2013). Via de regra, esses pacientes prosseguem com a realização da linfadenectomia regional da cadeia estudada, uma vez que estima-se 20 a 30% de risco de pelo menos mais um linfonodo comprometido (PHAN et al. 2009; BAEHNER et al. 2012; NAGARAJA e ESLICK 2013).

Apesar de achados controversos na literatura, há uma tendência que os pacientes com linfonodo sentinela positivo se beneficiam mais da linfadenectomia do que aqueles que a realizam por doença linfonodal detectada clinicamente (KOSKIVUO et al. 2007; NOWECKI et al. 2008; FARIES 2010; KUNTE et al. 2010; LEONG et al. 2011). PASQUALI et al. (2010) mostraram em 2010 que, principalmente pacientes com Breslow entre 1,0 e 4,0 mm, terão ganhos estatisticamente significativos em sobrevida global e livre de doença quando realizam a linfadenectomia baseada no resultado do linfonodo sentinela.

Um dos estudos mais importantes já publicado a este respeito, o MSLT 1, em sua análise intermediária, comparou pacientes com sentinela positivo que eram submetidos à linfadenectomia contra aqueles que eram submetidos à cirurgia pela presença de doença linfonodal. Apesar de não haver benefício em sobrevida global, a sobrevida em 5 anos dos pacientes operados após o resultado de sentinela positivo foi de 72,3% contra 52,4% no grupo operado por doença clinicamente detectada (MORTON et al. 2006).

1.3 ANATOMIA PATOLÓGICA E CORRELAÇÃO CLÍNICA

O estudo anátomo patológico do linfonodo sentinela é bem estabelecido e envolve a análise com hematoxilina e eosina (HE) através de cortes finos, seguido da pesquisa imunoistoquímica (IHQ) dos marcadores HMB-45, proteína S 100 e Melan A (SPANKNEBEL et al. 2005; COCHRAN

et al. 2006, 2008; NICHOLL et al. 2011). Entretanto, a avaliação desse material varia de acordo com protocolos institucionais e não há consenso em literatura de qual a melhor maneira de realizá-la (COLE e FERRINGER 2013; DEKKER e DUNCAN 2013).

O achado de metástases no linfonodo sentinela pode ser mensurado. Alguns pacientes, apresentam as chamadas micrometástases, onde os depósitos de doença metastática medem menos de 0,2mm, ou células tumorais isoladas. Além disso, a presença de doença linfonodal pode ser avaliada quanto ao volume (FRANKEL et al. 2008; RIBER-HANSEN et al. 2011), localização e distribuição dos focos. Essas características podem interferir no prognóstico dos pacientes com linfonodo sentinela positivo.

Revisando a literatura, os fatores mais estudados são tamanho e profundidade dos depósitos de metástases. Entretanto não há consenso sobre um valor de corte para considerar quais pacientes apresentarão melhor prognóstico e que, eventualmente, poderiam ser poupados da linfadenectomia.

Alguns autores propõem que pacientes com focos menores que 0,2mm poderiam ser poupados da linfadenectomia pelo baixo risco de apresentarem linfonodos comprometidos além do sentinela (GOVINDARAJAN et al. 2007; FRANCISCHETTO et al. 2010; BOGENRIEDER et al. 2011). Em uma das maiores casuísticas relatadas na literatura, VAN AKKOOI et al. mostraram em 2008 que, em 388 pacientes com linfonodos sentinelas positivos, apenas aqueles com micrometástases menores que 0,1mm poderiam ser poupados da linfadenectomia. Em 40

pacientes com metástases menores que 0,1mm, somente 1 (3%) apresentou comprometimento linfonodal adicional à linfadenectomia, contra 10% de comprometimento no grupo com metástase acima de 0,2mm. A sobrevida global em 5 anos foi 91% nos pacientes com metástase < 0,1mm, 61% no grupo de 0,1 a 1mm e 51% naqueles com acometimento superior a 1mm ($p < 0,001$) e essa estratificação ficou conhecida como classificação de Roterdã.

A maioria dos estudos, apesar de reconhecer o valor prognóstico do tamanho das micrometástases, ainda considera a linfadenectomia como a conduta de eleição para todos os pacientes com linfonodo sentinela positivo. Independentemente do tamanho da metástase, o acometimento do linfonodo sentinela se mostrou como fator de pior prognóstico em várias casuísticas (DEBARBIEUX et al. 2007; SCHERI et al. 2007; COCHRAN et al. 2008; GUGGENHEIM et al. 2008; ROKA et al. 2008; CADILI et al. 2009; SANTINAMI et al. 2009; FARIES 2010; MURALI et al. 2010; BAEHNER et al. 2012). SCHERI et al. estudaram em 2007, 1382 pacientes submetidos ao estudo do linfonodo sentinela, dos quais 57 apresentaram metástases menores que 0,2mm. Destes, 12% apresentaram metástases adicionais à linfadenectomia. Esta taxa foi similar àqueles pacientes com comprometimento mais extenso do linfonodo sentinela, o que justifica a linfadenectomia como conduta de eleição.

A avaliação da profundidade do depósito tumoral (PDT) no linfonodo sentinela também foi descrita como fator prognóstico por STARZ et al. (2001, 2004, 2013) e ficou conhecido como a Classificação de Ausburg, ou

classificação S. A associação da medida do depósito tumoral com a PDT, que ficou conhecida na literatura como classificação AS, também mostrou relação desses achados com a evolução desses pacientes (VAN DER PLOEG et al. 2009a).

A caracterização das micrometástases pela sua localização dentro do linfonodo foi descrita detalhadamente por DEWAR et al. em 2004, podendo ser encontrada subcapsular, intra parenquimatosa, combinada, extensiva e multifocal. A forma subcapsular se caracteriza por metástases restritas ao seio subcapsular; a parenquimatosa por acometimento totalmente na área paracortical do parênquima e a combinada pela presença de ambas. Na forma multifocal encontram-se múltiplos discretos depósitos. A forma extensiva se caracteriza pela presença de depósitos maiores que 5mm ou de extravasamento extra-capsular.

Neste mesmo estudo, pacientes com acometimento na forma subcapsular normalmente apresentavam focos metastáticos menores (média de 0,18mm) e não houve comprometimento de outros linfonodos. Já nos pacientes onde foram encontradas as formas multifocal e extensiva, além de depósitos maiores (média de 2,93mm e 7,61mm; respectivamente, $p < 0,0001$) o comprometimento de linfonodos adicionais também foi maior (7 e 8%; respectivamente, $p 0,003$). Neste estudo, os autores não investigaram diferenças na evolução dos pacientes baseadas na localização das metástases (DEWAR et al. 2004)

Outros estudos também demonstraram o melhor prognóstico em pacientes com acometimento subcapsular (DENIS et al. 2007;

GOVINDARAJAN et al. 2007; GUTZMER et al. 2008). Na casuística de DENIS et al. (2007), em 35 pacientes com linfonodo sentinela positivo, 69,2% daqueles com acometimento subcapsular evoluíram sem metástases adicionais contra 30,8% dos pacientes com metástases intraparenquimatosas. GUTZMER et al. também mostraram em 2008 que pacientes com comprometimento subcapsular apresentam melhor prognóstico e que poderiam até ser considerados como linfonodo sentinela negativo.

Há poucos relatos sobre o impacto do número de focos metastáticos. GLUMAC et al. em 2008 mostraram que entre 39 pacientes com micrometástases no linfonodo sentinela, os 22 que possuíam um único foco de metástase linfonodal não apresentaram linfonodos não sentinela comprometidos e que assim poderiam ser poupados da linfadenectomia. O extravasamento extracapsular também é considerado um fator de mau prognóstico (DEBARBIEUX et al. 2007; FRANKEL et al. 2008; NOWECKI et al. 2008).

Há diversas publicações agrupando essas características de anatomia patológica na tentativa de estabelecer qual ou quais são os fatores com maior influência no prognóstico desses pacientes.

O já citado trabalho de VAN DER PLOEG em 2009a estudou 116 pacientes com linfonodos sentinela positivos, classificados de acordo com os critérios de Roterdã, Starz e Dewar (VAN DER PLOEG et al. 2009a). Tanto profundidade quanto diâmetro da lesão influenciaram na positividade de linfonodos adicionais. Entretanto, somente pacientes com profundidade

menor que 0,3mm tiveram ganho em SG (p 0,046), enquanto diâmetro da lesão (p 0,094) e localização (p 0,16) não foram significativas.

Em 2011, FINK et al. estudaram 121 pacientes com 124 linfonodos sentinelas positivos, em três centros austríacos, todos submetidos à linfadenectomia. Segundo os autores, pacientes com metástases subcapsulares, profundidade menor que 0,3mm ou diâmetro menor que 0,1mm apresentam taxas de linfonodos não sentinela positivos de 0 a 5%.

Existem modelos matemáticos na literatura que tentam prever a chance de comprometimento de linfonodos adicionais e o prognóstico de pacientes com linfonodos sentinelas positivos. O *Non Sentinel Node Risk Score* (N-SNORE), desenvolvido pelo grupo australiano em 2010 talvez seja um dos mais completos (MURALI et al. 2010).

A partir da estratificação em grupos de risco, baseada tanto em características clínicas do pacientes quanto em características do linfonodo, os autores estimam a chance de outros linfonodos não sentinela positivos, que varia de 0% até 80%. Nesse trabalho, os autores sugerem que essa possa ser uma ferramenta para decisão de terapias futuras que poderão influenciar no prognóstico desses pacientes (MURALI et al. 2010).

Em um trabalho multicêntrico recente, com uma casuística bastante robusta, VAN DER PLOEG et al. (2014) reuniram 1539 pacientes com linfonodos sentinelas positivos, dos quais 1381 foram submetidos à linfadenectomia. Os chamados parâmetros micromorfométricos (profundidade, localização e tamanho) foram todos fatores preditivos para a presença de linfonodos não sentinela positivos, sendo que os pacientes com

micro metástases menores que 0,1mm em localização subcapsular tiveram a menor porcentagem de acometimento (5,5%).

À avaliação de todos os parâmetros, idade, Breslow, ulceração, presença de linfonodos não sentinela positivos; além de profundidade e tamanho do depósito tumoral foram fatores independentes de pior sobrevida melanoma específica (SME). Os autores frisam entretanto, a diferença no processo de avaliação do linfonodo nos diversos centros envolvidos, e que isso pode afetar nas análises estatísticas (VAN DER PLOEG et al. 2014).

2 OBJETIVOS

O objetivo primário será avaliar o impacto das micrometástases e suas características, detectadas na pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes portadores de melanoma cutâneo, analisando quais fatores estão relacionados com o comprometimento de outros linfonodos não sentinela na linfadenectomia terapêutica.

O objetivo secundário será avaliar se esses fatores podem estar relacionados com sobrevida livre de recidiva, sobrevida câncer específica e sobrevida global.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 COLETA DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise retrospectiva dos pacientes submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela por melanoma cutâneo no Núcleo de Câncer de Pele do A.C. Camargo Cancer Center entre 2000 e 2010, por meio de levantamento de prontuários e registros internos do Departamento. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética desta instituição (Relatório 1633 / 11) (Anexo 1), e contou com o fomento da FAPESP (Processo 2013 / 01788-8).

Foram avaliados dados epidemiológicos dos pacientes, informações anátomo-patológicas do tumor primário e do linfonodo sentinela, tratamentos complementares e a evolução clínica desses pacientes (Anexo 2). Os dados foram compilados em planilha do software Microsoft Excel® for Mac 2011, versão 14.0.0. A análise estatística foi feita pelo software Estatístico Livre® versão 2.3.1 (www.r-project.org).

Numa primeira etapa foram avaliadas, dentre as características do melanoma primário, quais teriam impacto na evolução desses pacientes. Consideramos a necessidade dessa análise uma vez que a BLS em pacientes com melanomas abaixo de 1mm de espessura ou acima de 4mm ainda não é consensual na literatura.

A segunda parte da análise foi feita baseada nos achados microscópicos dos linfonodos sentinelas positivos. Foram avaliados os fatores já discutidos na literatura como medida da metástase, PDT, localização e número de focos; além de outros fatores ainda não relatados como área do depósito tumoral, razão entre a área da metástase sobre a área do linfonodo, morfologia das células metastáticas e quantidade de pigmento (Anexo 3). Nesta etapa da avaliação dos dados, como houve pacientes que apresentaram mais de um linfonodo sentinela positivo, foram considerados os dados do linfonodo com maior profundidade de invasão do tecido linfoide, a semelhança do critério adotado por DEWAR et al. (2004).

O desfecho primário foi a identificação dos possíveis fatores relacionados à presença de metástase em linfonodos não sentinelas, retirados durante a linfadenectomia. Os desfechos secundários foram sobrevida global (SG), sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida câncer específica (SCE).

Os testes de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher foram utilizados, na análise univariada, para verificar associação entre variáveis de interesse e a positividade de linfonodos não sentinela. Na análise múltipla foram utilizados modelos de regressão logística. Devido ao número reduzido de eventos, os modelos múltiplos foram compostos por apenas duas variáveis independentes, sendo ajustadas todas opções possíveis. Foram incluídas todas as variáveis significativas ao nível de 5% na análise univariada.

Com o intuito de encontrar pontos de corte que melhor classificassem os pacientes em relação à positividade de linfonodos não sentinela, foram

construídas curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para as variáveis profundidade de invasão do tecido linfoide, maior diâmetro e razão entre as áreas da(s) metástase(s) sobre a área do linfonodo. O ponto de corte foi escolhido tentando maximizar tanto a especificidade, classificando corretamente pacientes sem outros linfonodos acometidos; quanto a sensibilidade, classificando aqueles com outros linfonodos não sentinela positivos.

Para o estudo da sobrevida em suas análises univariada foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier e o teste não paramétrico de logrank, Na análise múltipla foram utilizados os modelos de Regressão de Cox.

3.2 PREPARO DOS LINFONODOS SENTINELAS

Apesar de algumas mudanças nas rotinas do Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center no período escolhido para análise, a metodologia do estudo dos linfonodos sentinelas está bem padronizada.

O processamento macroscópico inicia-se após a exérese do linfonodo sentinela, 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 150 μm entre elas. Em cada etapa são obtidos quatro cortes histológicos de 3 μm , sendo que um deles prosseguirá para coloração de rotina por HE e o outro guardado como reserva para posterior realização de IHQ caso necessário.

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

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

3.3 AVALIAÇÃO DAS LÂMINAS

Para melhor avaliação das micrometástases, foi realizada revisão de lâminas desses pacientes junto ao Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center. Todas as lâminas dos linfonodos sentinelas inicialmente considerados acometidos, foram revistas por dois patologistas com experiência na área de dermatopatologia (CALP e MPM) e foram escaneadas para captura digital de imagens pelo hardware 3D Histec Panoramic 250® (Figura 1).

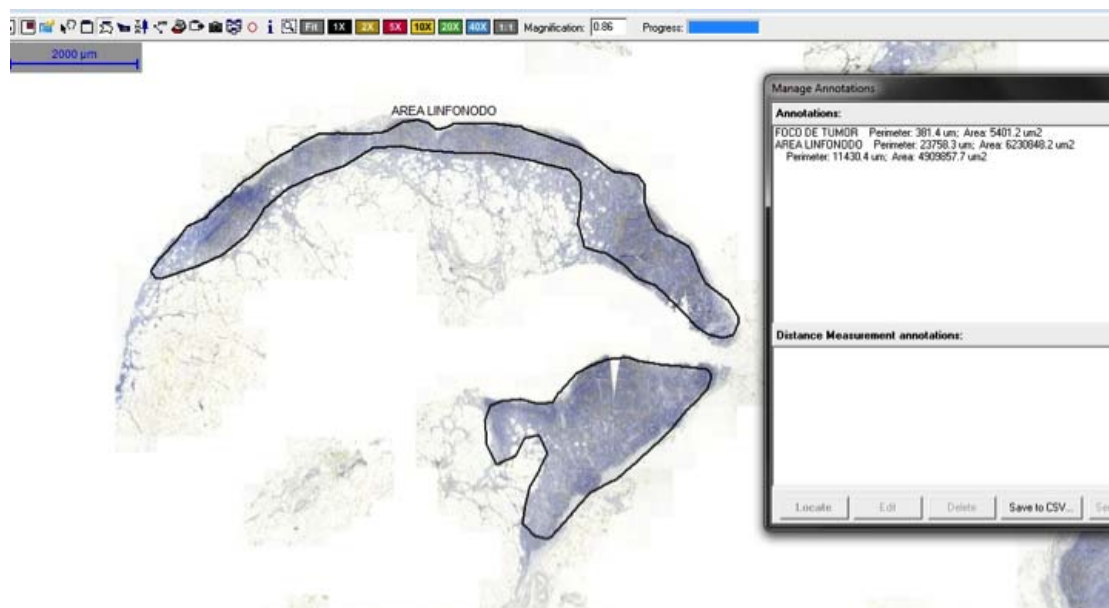


Figura 1 - Aspecto da área de trabalho do software Panoramic Viewer® com as medidas adquiridas a partir da avaliação do linfonodo sentinela

Uma vez obtidas as imagens, elas foram avaliadas digitalmente no software Panoramic Viewer®. Esse software calcula a medida dos eixos dos focos de metástase, a área dos focos de micrometástases e área total do linfonodo (Figura 2). Além disso, através da otimização da imagem, foram avaliados os demais aspectos de interesse como localização, distribuição, morfologia e pigmentação das células. As especificações de software e hardware podem ser obtidas na página da companhia na internet (www.3dhistec.com).

Na presença de mais de um foco de metástase, consideramos as medidas dos diâmetros do foco maior, a semelhança do proposto por VAN AKKOOI et al. em 2008. Foram realizadas duas medidas perpendiculares entre si para obtenção de dois diâmetros por foco metastático.

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, a semelhança do proposto por STARZ et al. em 2001.

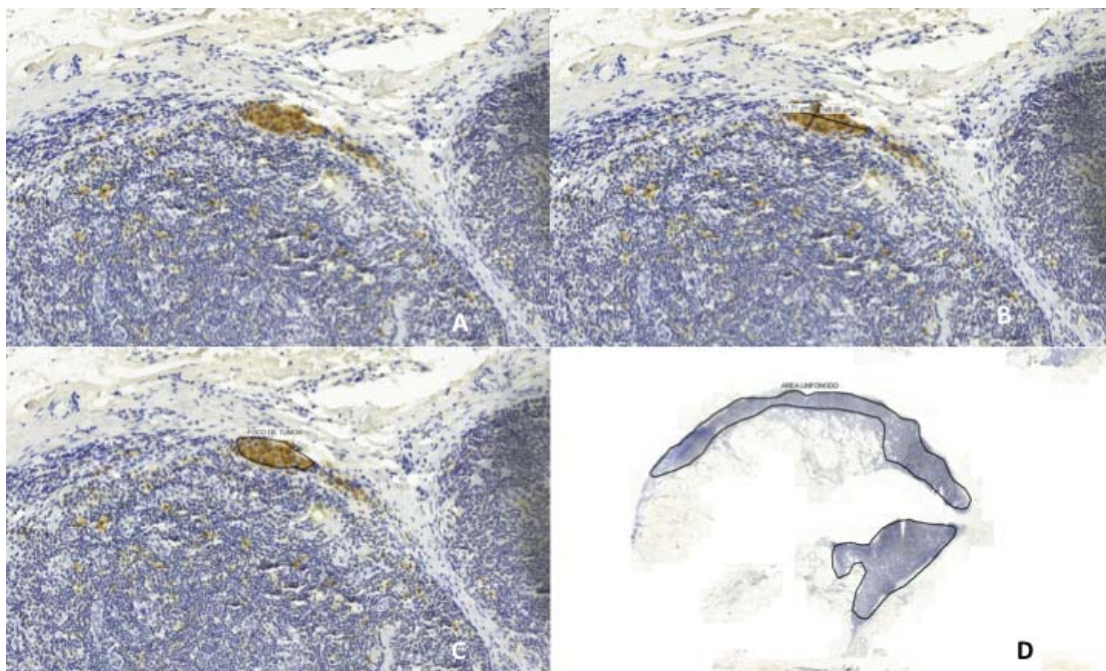


Figura 2 - Imagem de lâmina de linfonodo capturada pelo Panoramic Viewer®. A) Aspecto da micrometástase pela IHQ, B) Medida dos diâmetros da lesão, C) Aferição da área do foco de metástase, D) Aferição da área total do linfonodo.

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, intra parenquimatoso, 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.

Na tentativa de avaliar se há relação entre a área do foco metastático sobre a área total do linfonodo, optamos por realizar também a mensuração da área do linfonodo no corte estudado e calcular a razão entre esses valores que será tratada como razão de áreas (RA). Consideramos que a medida da área total do linfonodo é um valor difícil de ser obtido, já que depende da avaliação de todas as lâminas e, eventualmente, do material ainda em parafina. A avaliação a partir de um corte, apesar de poder subestimar o valor, é de reprodutibilidade mais adequada na rotina da Anatomia Patológica e já foi descrita anteriormente na literatura (FRANKEL et al. 2008).

Por fim, propomos duas outras classificações sem estudos prévios. Uma delas é a classificação quanto ao tipo de célula predominante no foco de metástase, entre epitelióide, fusiforme, ovalada e padrão misto. A outra é baseada na quantidade de pigmento no foco metastático, dividida em ausente, leve, moderada e intensa. Ambas as avaliações foram realizadas somente nos casos positivos em HE.

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO

No período referido, foram realizadas 711 cirurgias para pesquisa de linfonodo sentinela em pacientes com melanoma cutâneo. A rotina da marcação do linfonodo sentinela pelo Departamento de Medicina Nuclear e aspectos técnicos da cirurgia em nosso serviço já foram descritas anteriormente na literatura (DUPRAT et al. 2005).

Após avaliação dos prontuários, 14 pacientes apresentavam dados incompletos ou sumários, de modo que 697 foram incluídos na análise estatística. A análise descritiva das variáveis qualitativas e quantitativas estudadas está representada nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Características dos pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010, variáveis qualitativas.

Variável	categoria	n	(%)
Sexo	F	360	51.65
	M	337	48.35
Biópsia	Incisional	70	10.04
	Excisional	579	83.07
	não avaliado	48	6.89
Local do primário	não informado	8	1.15
	Couro cabeludo	17	2.44
	Face	19	2.73
	Pescoço	9	1.29
	Parede Torácica	53	7.6
	Parede Abdominal	40	5.74
	Dorso	165	23.67
	Braço e ombro	110	15.78
	Antebraço e Cotovelo	22	3.16
	Mão	14	2.01
	Coxa e Glúteo	81	11.62
	Perna e Joelho	75	10.76
	Pé e Tornozelo	84	12.05
Tipo histológico	Extensivo superficial	436	62.55
	Nodular	80	11.48
	Acral	70	10.04
	Lentigo maligno	14	2.01
	Demosplásico	8	1.15
	Spitzóide	18	2.58
	não avaliado	71	10.19
Crescimento	Vertical	591	84.79
	Radial	41	5.88
	não avaliado	65	9.33
Clark	I	1	0.14
	II	72	10.33
	III	367	52.65
	IV	166	23.82
	V	43	6.17
	não avaliável	48	6.89
Invasão vascular	não	620	88.95
	sim	4	0.57
	não avaliado	73	10.48

Cont/ Tabela 1

Variável	categoria	n	(%)
Ulceração	não	457	65.57
	sim	182	26.11
	não avaliado	58	8.32
Regressão	não	506	72.6
	sim	116	16.64
	não avaliado	75	10.76
Infiltrado inflamatório peritumoral	não	75	10.76
	discreto	270	38.74
	moderado	163	23.39
	franco	64	9.18
	não avaliado	125	17.93
Infiltrado inflamatório intratumoral	não	317	45.48
	discreto	190	27.26
	moderado	55	7.89
	franco	13	1.87
	não avaliado	122	17.5
Invasão linfática	não	598	85.79
	sim	19	2.73
	não avaliado	80	11.48
Invasão perineural	não	595	85.37
	sim	23	3.3
	não avaliado	79	11.33
Margens	livres	490	70.3
	comprometidas	129	18.51
	não avaliadas	78	11.19
Satelitose Microscópica	não	595	85.37
	sim	18	2.58
	não avaliado	84	12.05
Estadiamento T	Tx	7	1.00
	Tis	11	1.57
	T1	235	33.71
	T2	187	26.82
	T3	152	21.8
	T4	105	15.06
Linfonodo sentinela positivo	não	548	78.62
	sim	149	21.38

Tabela 2 - Características dos pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010, variáveis quantitativas.

Variáveis	n	média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo
Idade	697	52.44	15.87	4	52	89
Breslow	676	2.35	2.58	0	1.4	19.5
Índice mitótico (CGA)	647	4.39	6.62	0	2	77
Índice mitótico (mm2)	650	2.33	3.49	0	1.05	45
Seguimento (meses)	609	55.86	37.84	0.10	50.16	157.24

Em uma primeira análise, foram avaliados quais fatores inerentes ao tumor primário estariam associados com a positividade do linfonodo sentinela. A análise univariada (Tabelas 3 e 4) evidenciou que tipo histológico, Clark, Breslow, índice mitótico, ulceração, regressão, invasão linfática e perineural, além de satelitose foram estatisticamente significativos.

Tabela 3 - Análise univariada das variáveis qualitativas associadas com a positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.

Variável	categoria	Linfonodo sentinela			p
		negativo (%)	Positivo (%)	tota l	
Sexo	F	292 (81)	68 (19)	360	0.10
	M	256 (76)	81 (24)	337	
Biópsia	excisional	467 (81)	112 (19)	579	0.68
	incisional	55 (79)	15 (21)	70	
Local do primário	Membro_superior	121 (83)	25 (17)	146	0.25
	Tronco	208 (81)	50 (19)	258	
	Membro_inferior	181 (75)	59 (25)	240	
	Couro_Cabeludo	13 (76)	4 (24)	17	
	Cabeça_e_pescoço	25 (89)	3 (11)	28	
Tipo Histológico	Extensivo sup	361 (83)	75 (17)	436	0.000
	Nodular	56 (70)	24 (30)	80	
	Acral	42 (60)	28 (40)	70	
	Lentigo maligno	13 (93)	1 (7)	14	
	Demosplásico	8 (100)	0 (0)	8	
	Spitzóide	15 (83)	3 (17)	18	
Crescimento vertical	radial	36 (88)	5 (12)	41	0.13
	vertical	460 (78)	131 (22)	591	
Clark	II	68 (93)	5 (7)	73	<0.00
	III	311 (85)	56 (15)	367	
	IV	104 (63)	62 (37)	166	
	V	27 (63)	16 (37)	43	
Invasão vascular	negativo	485 (78)	135 (22)	620	0.051
	positivo	1 (25)	3 (75)	4	
Ulceração	negativo	387 (85)	70 (15)	457	<0.00
	positivo	113 (62)	69 (38)	182	
Regressão	negativo	378 (75)	128 (25)	506	<0.00
	positivo	110 (95)	6 (5)	116	
Infiltrado Inflamatório peritumoral	não	59 (79)	16 (21)	75	0.94
	sim	389 (78)	108 (22)	497	
Infiltrado Inflamatório intratumoral	franco	13 (100)	0 (0)	13	0.06
	não_franco	440 (78)	122 (22)	562	
Invasão Linfática	negativo	475 (79)	123 (21)	598	<0.00
	positivo	6 (32)	13 (68)	19	
Invasão perineural	negativo	473 (79)	122 (21)	595	<0.00
	positivo	10 (43)	13 (57)	23	
Margens	comprometidas	105 (81)	24 (19)	129	0.37
	livres	381 (78)	109 (22)	490	
Satelitose Microscópica	negativo	472 (79)	123 (21)	595	0.000
	positivo	8 (44)	10 (56)	18	

Tabela 4 - Análise univariada das variáveis quantitativas associadas com a positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Variáveis	LNS +	média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	p
Idade	não	52.22	15.55	4	53	89	0.51
	sim	53.23	17.04	5	52	84	
Breslow	não	1.92	2.19	0.06	1.2	19.5	<0.0
	sim	3.90	3.23	0*	3	19	001
Índice Mitótico (CGA)	não	3.40	5.10	0	2	47	<0.0
	sim	7.88	9.59	0	5	77	001
Índice Mitótico (mm ²)	não	1.89	2.63	0	1.05	24.74	<0.0
	sim	3.92	5.28	0	2.57	45	001

* Breslow 0: melanoma in situ em biópsia incisional. Neste caso foi indicado BLS por ainda haver lesão residual

Esses mesmos fatores estiveram associados, na análise univariada, com sobrevida livre de recidiva (SLR – Tabelas 5 e 6) e sobrevida câncer específica (SCE – Tabelas 7 e 8).

Tabela 5 - Sobrevida livre de recidiva (SLR), taxas em 5 e 10 anos, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.

Variável	categoria	n	SLR - 5 anos	SLR - 10 anos
Sexo	F	300	83%	75%
	M	276	73%	62%
Biópsia	excisional	475	80%	71%
	incisional	62	66%	54%
Local do primário	Membro superior	125	84%	75%
	Tronco	209	80%	71%
	Membro inferior	205	75%	65%
	Couro Cabeludo	13	61%	61%
	Cabeça e pescoço	23	78%	78%
Tipo Histológico	Extensivo sup	366	83%	75%
	Nodular	63	68%	59%
	Acral	56	55%	22%
	Lentigo maligno	11	82%	82%
	Demosplásico	6	56%	56%
	Spitzóide	13	92%	92%
Crescimento vertical	radial	30	97%	97%
	vertical	495	77%	68%
Clark	II	57	98%	87%
	III	305	83%	72%
	IV	141	67%	64%
	V	38	54%	27%
Invasão vascular	negativo	511	78%	69%
	positivo	4	25%	25%
Ulceração	negativo	381	87%	80%
	positivo	150	55%	40%
Regressão	negativo	411	75%	66%
	positivo	104	90%	78%
Infiltrado Inflamatório peritumoral	não	60	85%	78%
	sim	423	77%	66%
Infiltrado Inflamatório intratumoral	franco	12	83%	83%
	não franco	471	78%	68%
Invasão Linfática	negativo	494	79%	69%
	positivo	16	56%	56%
Invasão perineural	negativo	489	80%	72%
	positivo	21	41%	21%
Margens	comprometidas	111	80%	61%
	livres	403	77%	69%
Satelitose Microscópica	negativo	495	79%	70%
	positivo	14	50%	50%
LNS	negativo	452	86%	75%
	positivo	124	51%	46%

Tabela 6 - Sobrevida livre de recidiva (SLR), risco relativo e intervalo de confiança, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Variável	categoria	n	RR*	IC**(95%)		p
Sexo	F	300	1.00			0.003
	M	276	1.69	1.19	2.40	
Biópsia	excisional	475	1.00			0.004
	incisional	62	1.93	1.22	3.04	
Local do primário	Membro superior	125	1.00			0.081
	Tronco	209	1.40	0.83	2.35	
	Membro inferior	205	1.74	1.05	2.88	
	Couro Cabeludo	13	3.30	1.24	8.76	
	Cabeça e pescoço	23	1.59	0.60	4.22	
Tipo Histológico	Extensivo sup	366	1.00			<0.001
	Nodular	63	1.94	1.18	3.20	
	Acral	56	3.29	2.08	5.19	
	Lentigo maligno	11	0.90	0.22	3.68	
	Demosplásico	6	2.14	0.52	8.76	
	Spitzóide	13	0.39	0.05	2.78	
Crescimento vertical	radial	30	1.00			0.013
	vertical	495	8.05	1.12	57.67	
Clark	II	57	1.00			<0.001
	III	305	5.60	1.37	22.93	
	IV	141	11.61	2.82	47.88	
	V	38	16.64	3.84	72.05	
Invasão vascular	negativo	511	1.00			<0.001
	positivo	4	3.67	1.16	11.60	
Ulceração	negativo	381	1.00			<0.001
	positivo	150	4.21	2.93	6.05	
Regressão	negativo	411	1.00			0.007
	positivo	104	0.47	0.27	0.82	
Infiltrado Inflamatório peritumoral	não	60	1.00	1.00	1.00	0.108
	sim	423	1.74	0.88	3.43	
Infiltrado Inflamatório intratumoral	franco	12	1.00			0.628
	não franco	471	1.41	0.35	5.72	
Invasão Linfática	negativo	494	1.00			0.030
	positivo	16	2.28	1.06	4.91	
Invasão perineural	negativo	489	1.00			<0.001
	positivo	21	3.97	2.22	7.08	
Margens	comprometidas	111	1.00			0.882
	livres	403	0.97	0.62	1.50	
Satelitose Microscópica	negativo	495	1.00			0.002
	positivo	14	3.10	1.44	6.67	
LNS	negativo	452	1.00			<0.001
	positivo	124	3.68	2.61	5.20	

*RR: risco relativo; **IC: intervalo de confiança)

Tabela 7 - Sobrevida câncer específica (SCE), taxas em 5 e 10 anos, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Variável	categoria	n	SCE - 5 anos	SCE - 10 anos
Sexo	F	301	94%	88%
	M	279	90%	82%
Biópsia	excisional	477	93%	85%
	incisional	64	89%	89%
Local do primário	Membro superior	125	95%	87%
	Tronco	210	90%	86%
	Membro inferior	206	92%	84%
	Couro cabeludo	14	85%	85%
	Cabeça e pescoço	23	95%	95%
Tipo Histológico	Extensivo sup	368	94%	88%
	Nodular	64	89%	89%
	Acral	57	78%	40%
	Lentigo maligno	11	91%	91%
	Demosplásico	6	100%	100%
	Spitzóide	13	100%	100%
Crescimento vertical	radial	31	100%	100%
	vertical	498	92%	84%
Clark	II	58	100%	100%
	III	308	96%	90%
	IV	141	84%	73%
	V	38	77%	67%
Invasão vascular	negativo	515	92%	84%
	positivo	4	50%	50%
Ulceração	negativo	385	96%	93%
	positivo	150	81%	62%
Regressão	negativo	414	91%	84%
	positivo	104	99%	87%
Infiltrado Inflamatório peritumoral	não	60	98%	88%
	sim	425	91%	82%
Infiltrado Inflamatório intratumoral	franco	12	92%	79%
	não franco	473	93%	84%
Invasão Linfática	negativo	498	93%	85%
	positivo	16	69%	59%
Invasão perineural	negativo	493	93%	85%
	positivo	21	71%	62%
Margens	comprometidas	111	93%	91%
	livres	407	91%	82%
Satelitose Microscópica	negativo	498	93%	85%
	positivo	14	64%	64%
LNS	negativo	455	97%	92%
	positivo	125	73%	62%

Tabela 8 - Sobrevida câncer específica (SCE), risco relativo e intervalo de confiança, entre os pacientes submetidos a biópsia de linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Variável	categoria	n	RR	IC(95%)		p
Sexo	F	301	1.00			0.11
	M	279	1.57	0.90	2.74	
Local do primário	Membro superior	125	1.00			0.38
	Tronco	210	2.06	0.88	4.82	
	Membro inferior	206	1.75	0.74	4.17	
	Couro Cabeludo	14	3.42	0.71	16.51	
	Cabeça e pescoço	23	0.97	0.12	7.89	
Tipo Histológico	Extensivo sup	368	1.00			<0.001
	Nodular	64	1.69	0.73	3.91	
	Acral	57	4.73	2.48	9.00	
	Lentigo maligno	11	0.98	0.13	7.29	
	Demosplásico	6	0.00	0.00	Inf	
	Spitzóide	13	0.00	0.00	Inf	
Crescimento vertical	radial	31	1.00			0.07
	vertical	498	26889130.00	0.00	Inf	
Clark	II	58	1.00			<0.001
	III	308	23752900.00	0.00	Inf	
	IV	141	85968870.00	0.00	Inf	
	V	38	139436200.00	0.00	Inf	
Invasão vascular	negativo	515	1.00			0.01
	positivo	4	5.39	1.29	22.56	
Ulceração	negativo	385	1.00			<0.001
	positivo	150	5.28	2.91	9.58	
Regressão	negativo	414	1.00			0.03
	positivo	104	0.33	0.12	0.92	
Infiltrado Inflamatório peritumoral	não	60	1.00	1.00	1.00	0.22
	sim	425	2.05	0.63	6.61	
Infiltrado Inflamatório intratumoral	franco	12	1.00			0.36
	não franco	473	0.52	0.13	2.16	
Invasão Linfática	negativo	498	1.00	1.00	1.00	<0.001
	positivo	16	4.78	2.02	11.34	
Invasão perineural	negativo	493	1.00			<0.001
	positivo	21	4.99	2.23	11.20	
Margens	comprometidas	111	1.00			0.28
	livres	407	1.54	0.69	3.44	
Satelitose Microscópica	negativo	498	1.00			<0.001
	positivo	14	6.01	2.36	15.31	
LNS	negativo	455	1.00			<0.001
	positivo	125	8.13	4.54	14.56	

Na análise múltipla, apenas Breslow, índice mitótico, ulceração, regressão, invasão linfática e satelitose microscópica estiveram relacionadas com a positividade do linfonodo sentinela. À análise estatística, foi necessário a avaliação a partir de dois modelos para que Breslow e índice mitótico fossem avaliados separadamente (Tabelas 9 e 10).

Tabela 9 - Análise múltipla dos fatores relacionados à positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do índice mitótico

Variáveis	categoria	RC*	IC**(95%)		p
Índice Mitótico	0	1			
	>=1	2.20	1.09	4.93	0.0378
Invasão Linfática	negativo	1			
	positivo	7.86	2.76	24.89	0.0002
Ulceração	negativo	1			
	positivo	2.72	1.75	4.23	0.00001
Regressão	positivo	1			
	negativo	4.48	2.00	12.04	0.0009
Satelitose Microscópica	negativo	1			
	positivo	4.73	1.59	14.59	0.0054

*RC: razão de chances; **IC: intervalo de confiança)

Tabela 10 - Análise múltipla dos fatores relacionados à positividade do linfonodo sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do Breslow.

Variáveis	categoria	RC*	IC**(95%)		p
Breslow		1.18	1.09	1.28	0.0001
Invasão Linfática	negativo	1			
	positivo	6.71	2.32	21.63	0.0007
Ulceração	negativo	1			
	positivo	2.14	1.32	3.44	0.0018
Regressão	positivo	1			
	negativo	4.07	1.82	10.94	0.0018
Satelitose Microscópica	negativo	1			
	positivo	3.57	1.15	11.46	0.0281

*RC: razão de chances; **IC: intervalo de confiança)

Na avaliação múltipla dos fatores associados a SLR, ao invés de invasão linfática, a invasão perineural foi estatisticamente significativa, com a mesma ressalva que foi necessária a avaliação em dois modelos estatísticos diferentes, baseados no Breslow e no índice mitótico (Tabelas 11 e 12). Na avaliação de SCE, tanto a invasão linfática quanto a perineural foram significativas (Tabelas 13 e 14).

Tabela 11 - Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida livre de recidiva (SLR) nos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do índice mitótico.

Variáveis	categorias	RR	IC(95%)		p
Invasão Perineural	negativo	1			
	positivo	4.76	2.57	8.82	0.000001
Índice Mitótico (mm ²)	0	1			
	>=1	2.14	1.11	4.14	0.024
Ulceração	positivo	1			
	negativo	1.92	1.07	3.44	0.02931
Satelitose Microscópica	negativo	1			
	positivo	2.43	1.11	5.32	0.027

Tabela 12 - Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida livre de recidiva (SLR) no pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do Breslow

Variáveis	categorias	RR	IC(95%)		p
Breslow		1.10	1.04	1.15	0.000306
Invasão Perineural	negativo	1			
	positivo	2.01	1.08	3.75	0.028
Ulceração	negativo	1			
	positivo	3.24	2.15	4.88	0.00000002
Satelitose Microscópica	negativo	1			
	positivo	2.29	1.05	4.99	0.037

Tabela 13 - Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida câncer específica (SCE) nos pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do índice mitótico

Variáveis	categorias	RR	IC(95%)		p
Invasão Perineural	negativo	1			
	positivo	2.87	1.23	6.74	0.015
Índice Mitótico (mm ²)	0	1			
	>=1	7.49	1.02	55.02	0.048
Ulceração	negativo	1			
	positivo	4.08	2.17	7.66	0.00001
Satelitose Microscópica	negativo	1			
	positivo	4.35	1.67	11.33	0.003

Tabela 14 - Análise múltipla dos fatores relacionados à sobrevida câncer específica (SCE) no pacientes submetidos à biópsia do linfonodo sentinela no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010, a partir do Breslow

Variáveis	categorias	RR	IC(95%)		p
Breslow		1.147	1.078	1.221	0.000014
Invasão linfática	negativo	1			
	positivo	3.25	1.34	7.86	0.009
Ulceração	negativo	1			
	positivo	3.47	1.81	6.64	0.00017
Satelitose Microscópica	negativo	1			
	positivo	3.46	1.31	9.15	0.012

4.2 AVALIAÇÃO DOS LINFONODOS SENTINELAS POSITIVOS

Em 155 pacientes (22%) o linfonodo sentinela foi considerado positivo para doença metastática. Entre os pacientes com linfonodo sentinela positivo, 146 foram submetidos à linfadenectomia regional, sendo que em 23 pacientes (16%) houve comprometimento de outro(s) linfonodo(s) além do sentinela.

Foram resgatadas as lâminas de 116 pacientes junto aos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center.

Seis pacientes foram excluídos, dois por apresentarem discordância com o diagnóstico inicial após a revisão das lâminas e quatro por apresentarem menos de um ano de seguimento após a cirurgia. Dos 110 pacientes estudados, 108 foram submetidos a linfadenectomia regional.

A partir deste grupo, foram realizadas as avaliações quanto aos desfechos primário e secundário previamente estabelecidos. No caso de pacientes com mais de um linfonodo sentinela positivo, foi selecionado para análise aquele que apresentasse foco de maior profundidade, a semelhança do critério adotado por DEWAR et al. (2004).

A avaliação descritiva das características clínicas dos pacientes com linfonodo sentinela positivo está representada na Tabela 15. A Tabela 16 representa as características de anatomia patológica dos linfonodos avaliados.

Tabela 15 - Características clínicas dos pacientes com linfonodo sentinela positivo, operados no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010

Variável	categoria	n	(%)
Sexo	F	46	41,82
	M	64	58,18
Local do primário	Membro superior	22	20,00
	Tronco	42	38,18
	Membro inferior	40	36,36
	Couro Cabeludo	5	4,55
	Cabeça e pescoço	1	0,91
Tipo Histológico	Extensivo superficial	59	53,64
	Nodular	19	17,27
	Acral	17	15,45
	Lentigo Maligno	1	0,91
	Desmoplásico	1	0,91
	Spitzóide	2	1,82
	Não avaliável	11	10
Crescimento	Vertical	102	92,73
	Radial	3	2,73
	Não avaliável	5	4,54
Clark	II	4	3,64
	III	40	36,36
	IV	45	40,91
	V	16	14,55
	Não se aplica	5	4,54
Invasão vascular	Ausente	102	92,73
	Presente	2	1,82
	Não avaliável	6	5,45
Ulceração	Ausente	54	49,09
	Presente	49	44,55
	Não avaliável	7	6,36
Regressão	Ausente	94	85,45
	Presente	7	6,36
	Não avaliável	9	8,19
Infiltrado inflamatório peritumoral	Ausente	8	7,26
	Leve	58	52,73
	Moderado	27	24,55
	Intenso	5	4,55
	Não avaliável	12	10,91
Infiltrado inflamatório intratumoral	Ausente	51	46,36
	Leve	35	31,82
	Moderado	11	10
	Não avaliável	13	11,82
Invasão linfática	Ausente	90	81,82
	Presente	13	11,82
	Não avaliável	7	6,36

Cont/Tabela 15

Variável	categoria	n	(%)	
Invasão Perineural	Ausente	90	81,82	
	Presente	12	10,91	
	Não avaliável	8	7,27	
Margens	Livres	87	79,09	
	Comprometidas	14	12,73	
	Não avaliável	9	8,18	
Satelitose Micro	Ausente	94	85,46	
	Presente	8	7,27	
	Não avaliável	8	7,27	
Local do sentinela	Axila direita	22	20	
	Axila e inguinal direita	1	0,91	
	Axila bilateral e inguinal bilateral	2	1,82	
	Axila bilateral e cervical	1	0,91	
	Axila bilateral	10	9,09	
	Axila bilateral e inguinal esquerda	1	0,91	
	Inguinal direita	20	18,18	
	Inguinal e poplítea direita	3	2,73	
	Inguinal bilateral	1	0,91	
	Cervical	7	6,36	
	Cervical e axila direita	1	0,91	
	Cervical e axila esquerda	2	1,82	
	Axila esquerda	19	17,27	
	Inguinal esquerda	19	17,27	
	Inguinal e poplítea esquerda	1	0,91	
	Número de linfonodos dissecados	1	36	32,73
		2	31	28,17
3		24	21,82	
4		9	8,18	
5		4	3,64	
6		4	3,64	
8		2	1,82	
Número de LNS positivos	1	90	81,81	
	2	16	14,55	
	3	3	2,73	
	5	1	0,91	
Número de LNS coletados	1	88	80,00	
	2	17	15,45	
	3	5	4,55	
Linfonodo não sentinela positivo*	Ausente	91	84,26	
	Presente	17	15,74	

*dois pacientes com linfonodos sentinelas positivos não foram submetidos à linfadenectomia.

Tabela 16 - Características de anatomia patológica dos linfonodos sentinelas positivos, dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, no período de 2000 a 2010

	categoria	n	(%)
Localização	Subcapsular	42	38,18
	Intra parenquimatoso	16	14,55
	Combinado	25	22,73
	Multifocal	14	12,73
	Extensivo	13	11,81
Número de focos	1	60	54,55
	Acima de 1	50	45,45
Invasão extracapsular	Ausente	98	89,09
	Presente	12	10,91
Invasão vascular perilinfonodal	Ausente	104	94,55
	Presente	6	5,45
Invasão perineural perilinfonodal	Ausente	110	100,00
Morfologia das células *	Epitelióide	49	50,00
	Fusiforme	5	5,10
	Células ovais	3	3,06
	Misto	19	19,39
	Não avaliável	22	22,45
Pigmentação *	Ausente	2	2,04
	Leve	43	43,88
	Moderada	17	17,35
	Intensa	14	14,29
	Não avaliável	22	22,45

*morfologia e pigmentação foram avaliadas somente nos casos positivos em HE.

Na análise univariada nos fatores associados à positividade de outros linfonodos não sentinela durante a linfadenectomia, local do tumor primário, Clark e Breslow maior que 2 mm foram os dados clínicos estatisticamente significativos (Tabela 17). Entre os dados de anatomia patológica, invasão vascular perilinfonodal, maior diâmetro do foco metastático, área da metástase e RA apresentaram significância (Tabelas 18 e 19).

Tabela 17 - Análise univariada das variáveis clínicas qualitativas associadas com a positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

		Não LS		total	p
		Negativo (%)	Positivo (%)		
Sexo	F	41 (45)	5 (29)	46	0,2312
	M	50 (55)	12 (71)	62	
Biópsia	Incisional	8 (11)	1 (6)	9	0,5814
	Excisional	66 (89)	15 (94)	81	
Local do primário	Membro superior	21 (23)	1 (6)	22	0,03
	Tronco	36 (40)	5 (29)	41	
	Membro inferior	31 (34)	8 (47)	39	
	Couro Cabeludo	2 (2)	3 (18)	5	
	Cabeça e pescoço	1 (1)	0 (0)	1	
Tipo Histológico	Extensivo sup	52 (64)	7 (44)	59	0,1651
	Nodular	14 (17)	4 (25)	18	
	Acral	12 (15)	4 (25)	16	
	Lentigo Maligno	0 (0)	1 (6)	1	
	Desmoplásico	1 (1)	0 (0)	1	
	Spitzóide	2 (2)	0 (0)	2	
Crescimento	Vertical	85 (97)	15 (100)	100	0,9165
	Radial	3 (3)	0 (0)	3	
Clark	II	4 (5)	0 (0)	4	0,0421
	III	36 (42)	3 (18)	39	
	IV	36 (42)	8 (47)	44	
	V	10 (12)	6 (35)	16	
Invasão vascular	Ausente	86 (99)	14 (93)	100	0,678
	Presente	1 (1)	1 (7)	2	
Ulceração	Ausente	48 (56)	6 (38)	54	0,1628
	Presente	37 (44)	10 (62)	47	
Regressão	Ausente	77 (92)	15 (100)	92	0,2461
	Presente	7 (8)	0 (0)	7	
Infiltrado Inflamatório peritumoral	Ausente	8 (10)	0 (0)	8	0,2423
	Presente	75 (90)	13 (100)	88	
Infiltrado Inflamatório intratumoral	Ausente	42 (51)	8 (62)	50	0,4888
	Presente	40 (49)	5 (38)	45	
Invasão Linfática	Ausente	76 (88)	12 (80)	88	0,3716
	Presente	10 (12)	3 (20)	13	
Invasão peritumoral	Ausente	77 (90)	11 (79)	88	0,2417
	Presente	9 (10)	3 (21)	12	

Cont/Tabela 17

Margens	Livres	74 (87)	12 (80)	86	0,4676
	Comprometidas	11 (13)	3 (20)	14	
Satelitose Microscópica	Ausente	80 (94)	12 (80)	92	0,0631
	Presente	5 (6)	3 (20)	8	
Índice Mitótico	0	8 (9)	1 (6)	9	0,7186
	Maior que 0	81 (91)	15 (94)	96	
Breslow	<1 mm	8 (9)	0 (0)	8	0,2013
	>=1 mm	82 (91)	17 (100)	99	
Breslow	<2 mm	27 (30)	1 (6)	28	0,038
	>=2 mm	63 (70)	16 (94)	79	

Tabela 18 - Análise univariada das variáveis de anatomia patológica qualitativas associadas com a positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

		Não LS			p
		negativo	positivo	total	
Localização	Subcapsular	36 (38)	6 (29)	42	0,5703
	Intra parenquimatoso	13 (14)	3 (18)	16	
	Cominado	22 (24)	3 (18)	25	
	Multifocal	12 (13)	2 (12)	14	
	Extensivo	9 (10)	4 (24)	13	
Número de focos	1	46 (51)	12 (71)	58	0,1283
	Acima de 1	45 (49)	5 (29)	50	
Invasão extracapsular	Ausente	83 (91)	13 (76)	96	0,0759
	Presente	8 (9)	4 (24)	12	
Invasão vascular perilinfonodal	Ausente	88 (97)	14 (82)	102	0,0177
	Presente	3 (3)	3 (18)	6	
Morfologia das células	Epitelióide	37 (64)	10 (62)	47	0,3446
	Fusiforme	5 (9)	0 (0)	5	
	Células ovais	3 (5)	0 (0)	3	
	Misto	13 (22)	6 (38)	19	
Pigmentação	Ausente	2 (3)	0 (0)	2	0,3948
	Leve	33 (57)	8 (50)	41	
	Moderada	11 (19)	6 (38)	17	
	Intensa	12 (21)	2 (12)	14	
Pigmentação (categorizada)	Ausente ou leve	35 (60)	8 (50)	43	0,4578
	Moderada ou intensa	23 (40)	8 (50)	31	
Número de sentinelas positivos	1	75 (82)	12 (71)	87	0,258
	>1	16 (18)	5 (29)	21	

Tabela 19 - Análise univariada das variáveis de anatomia patológica quantitativas associadas com a positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

	Não LS	n	média	desvio padrão	mediana	p
Profundidade de invasão do tecido linfóide	negativo	91	1605,30	3046,14	471,6	0,2994
	positivo	17	3001,27	5203,22	707,73	
Maior diâmetro do foco metastático (µm)	negativo	91	2331,92	3572,63	1185,43	0,042
	positivo	17	4437,10	5342,71	2181,81	
Área da meta (µm ²)	negativo	86	6434790,00	23338001,00	173249,6	0,027
	positivo	17	27075125,00	57554103,00	1150744,4	
Razão de áreas	negativo	86	0,23	1,04	2,29E-09	0,041
	positivo	17	0,27	0,45	7,50E-02	

Na análise múltipla, Breslow maior que 2mm, invasão vascular perilinfonodal, área da metástase e RA foram fatores de risco estatisticamente significativos para comprometimento de linfonodos não sentinela na linfadenectomia (Tabela 20).

Tabela 20 - Modelos possíveis de análise múltipla dos fatores relacionados à positividade de linfonodos não sentinela nos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Modelo 1		n	Razão de Chances	IC(95%)		p
(Intercepto)			0,024	0,001	0,125	0,00044663
Diâmetro						
	<2mm	28				
	>=2mm	81	3,543	1,200	10,995	0,023
Breslow						
	<2mm	103				
	>=2mm	6	5,971	1,091	111,579	0,094

Modelo 2		n	Razão de Chances	IC(95%)		p
(Intercepto)			0,022	0,001	0,123	0,000473382
Razão						
	<2e-08	54				
	>=2e-08	48	6,380	1,173	118,995	0,082
Breslow						
	<2mm	27				
	>=2mm	75	2,988	0,989	10,264	0,062

Modelo 3		n	Razão de Chances	IC(95%)		p
(Intercepto)			0,015	0,000	0,105	0,001066533
Invasão_vascular perilinfonodal						
	não	101				
	sim	6	17,361	2,009	374,869	0,018
Breslow						
	<2mm	28				
	>=2mm	79	14,383	1,965	437,703	0,038

Modelo 4		n	Razão de Chances	IC(95%)		p
(Intercepto)			0,090	0,031	0,209	5,50811E-07
Razão						
	<2e-08	70				
	>=2e-08	33	1,907	0,477	7,792	0,356
Diâmetro I						
	<2mm	55				
	>=2mm	48	2,711	0,760	10,599	0,133

Cont/ Tabela 20

Modelo 5	n	Razão de Chances	IC(95%)		p
(Intercepto)		0,092	0,037	0,192	9,2372E-09
Invasão_vascular perilinfonodal					
não	102				
sim	6	3,792	1,276	11,830	0,017
Diâmetro					
<2mm	74				
>=2mm	34	5,582	0,878	35,835	0,059
Modelo 6	n	Razão de Chances	IC(95%)		p
(Intercepto)	(Intercept)	0,072	0,021	0,1824549	9,57918E-07
Invasão_vascular perilinfonodal					
não	97				
sim	6	8,767	1,333	62,517	0,022
Razão					
<2e-08	55				
>=2e-08	48	4,109	1,302	15,802	0,023

Para avaliação das variáveis quantitativas, a saber diâmetro do maior foco metastático, profundidade e RA; procuramos valores de corte baseados em especificidade, sensibilidade, acurácia, VPN e VPP para a presença de linfonodos não sentinela positivos.

Quanto ao maior diâmetro do foco metastático, encontramos em 2mm uma especificidade de 59%, sensibilidade de 73%, acurácia de 70% e um VPN de 90%; de modo que consideramos este como o valor de corte (Figura 3).

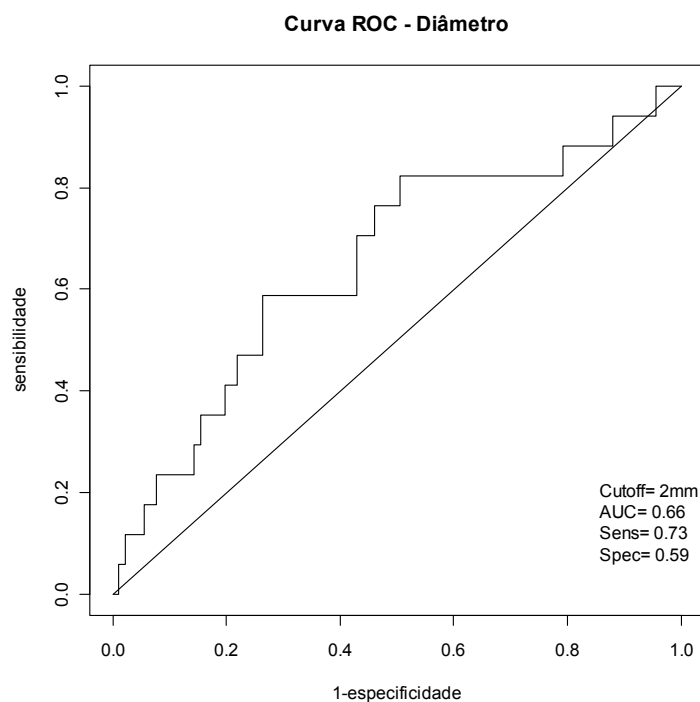


Figura 3 - Curva ROC baseada no diâmetro do maior foco metastático em linfonodo sentinela positivo dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Para a medida de profundidade, o valor de 0,7mm apresentou especificidade de 56%, sensibilidade de 53%, acurácia de 56% e VPN de 86% (Figura 4). Se considerássemos o valor de 0,3mm proposto por VAN DER PLOEG et al. (2009a) teríamos 71% de sensibilidade, 40% de especificidade, 44% de acurácia e 88% de VPN.

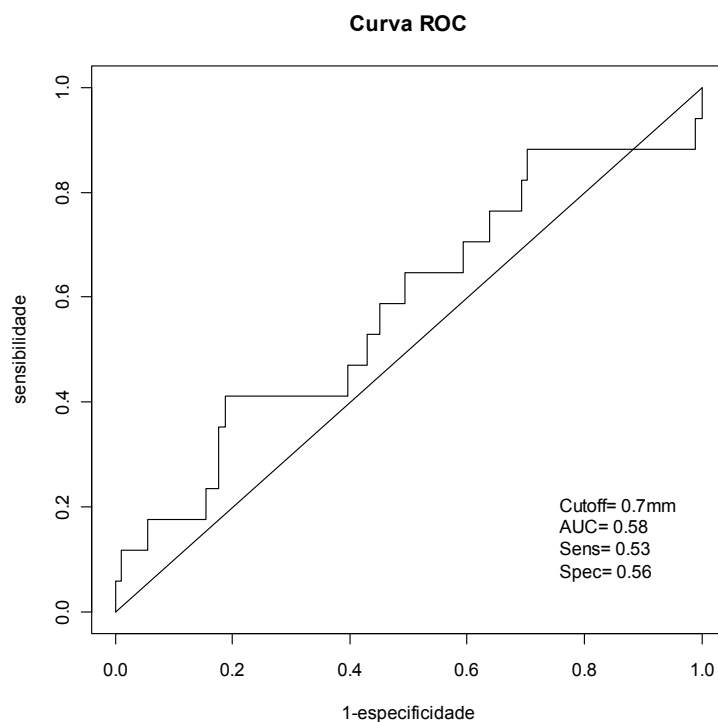


Figura 4 - Curva ROC baseada maior profundidade do foco metastático em linfonodo sentinela positivo dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Na avaliação de RA, se considerarmos a razão de 1% a semelhança de FRANKEL et al. (2008), teremos 59% de sensibilidade, 71% de especificidade, 69% de acurácia e 90% de VPN (Figura 5).

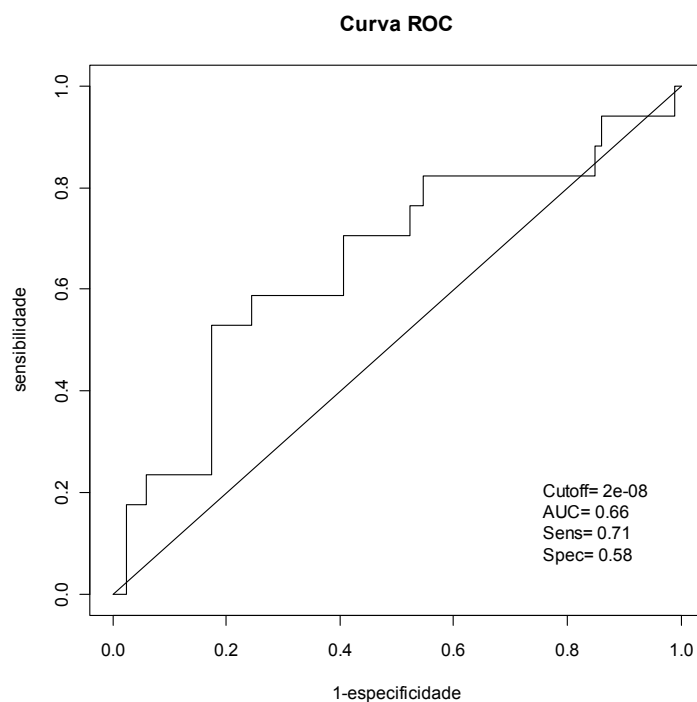


Figura 5 - Curva ROC baseada na razão de áreas do(s) foco(s) metastático(s) pela área total do linfonodo sentinela positivo dos pacientes operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

4.3 AVALIAÇÃO DE PROGNÓSTICO

A partir dos registros encontrados em prontuário até o mês de outubro de 2013, foram calculados os valores de SLR, SCE e SG em 5 e 10 anos desses pacientes (Tabelas 21, 22 e 23).

Tabela 21 - Sobrevida livre de recidiva em 5 e 10 anos dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Variável	Categoria	n	5 anos	10 anos	Median a
Localização	combinado	23	47%	47%	38,68
	extensivo	11	45%	45%	19,11
	intra parenquimatoso	15	25%	25%	38,91
	multifocal	12	75%	50%	78,72
	subcapsular	40	65%	55%	NA
Número de focos	mais de um	44	52%	47%	78,72
	um	57	56%	49%	76,68
Invasão extracapsular	não	91	58%	51%	NA
	sim	10	20%	20%	10,21
Invasão vascular perilinfonodal	não	95	56%	50%	NA
	sim	6	0%	0%	32,60
Morfologia das células	epitelial	3	100%	100%	NA
	epitelióide	43	55%	46%	78,72
	fusiforme	5	60%	0%	76,68
	misto	18	15%	15%	21,78
Pigmentação	ausente	2	100%	100%	NA
	intensa	11	45%	45%	30,30
	leve	39	48%	33%	52,63
	moderada	17	38%	38%	29,01
Pigmentação cat	ausente_ou_leve	41	50%	36%	61,38
	moderada_ou_intensa	28	41%	41%	30,30
Linfonodo não sentinela positivo	não	84	60%	53%	NA
	sim	16	25%	25%	16,78
Número de sentinelas positivos	1	82	57%	50%	NA
	>1	19	42%	42%	32,60
Índice Mitótico CGA	negativo	7	86%	64%	NA
	positivo	91	51%	47%	61,38
Breslow	<2	25	83%	83%	NA
	>=2	75	43%	36%	38,68

Tabela 22 - Sobrevida câncer específica em 5 e 10 anos dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

		n	5 anos	10 anos	Mediana
Localização	combinado	24	64%	64%	146,28
	extensivo	12	58%	58%	136,35
	intra parenquimatoso	15	43%	32%	59,70
	multifocal	12	83%	83%	NA
	subcapsular	40	75%	71%	133,72
Número de focos	mais de um	45	67%	67%	133,72
	um	58	67%	60%	136,35
Invasão extracapsular	não	93	68%	63%	146,28
	sim	10	56%	56%	133,72
Invasão vascular perilinfonodal	não	97	66%	62%	146,28
	sim	6	75%	75%	135,03
Morfologia das células	epitelial	3	100%	100%	NA
	epitelióide	45	61%	57%	133,72
	fusiforme	5	38%	38%	57,04
	misto	18	48%	36%	31,32
Pigmentação	ausente	2	100%	100%	NA
	intensa	11	60%	60%	NA
	leve	41	57%	53%	133,72
	moderada	17	56%	48%	69,64
Pigmentação cat	ausente_ou_leve	43	59%	55%	133,72
	moderada_ou_intensa	28	58%	50%	136,35
Linfonodo não sentinela positivo	não	85	73%	68%	146,28
	sim	17	38%	38%	36,88
Número de sentinelas positivos	1	83	72%	67%	146,28
	>1	20	46%	46%	59,70
Índice Mitótico CGA	negativo	7	100%	100%	133,72
	positivo	93	64%	60%	136,35
Breslow	<2	25	96%	96%	NA
	>=2	77	56%	51%	133,72

Tabela 23 - Sobrevida global em 5 e 10 anos dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

		n	5 anos	10 anos	Median a
Localização	combinado	24	64%	64%	146,28
	extensivo	12	58%	58%	136,35
	intra parenquimatoso	15	43%	32%	59,70
	multifocal	12	83%	83%	NA
	subcapsular	40	71%	54%	133,72
Número de focos	mais de um	45	67%	61%	133,72
	um	58	64%	55%	136,35
Invasão extracapsular	não	93	66%	55%	146,28
	sim	10	56%	56%	133,72
Invasão vascular perilinfonodal	não	97	64%	54%	146,28
	sim	6	75%	75%	135,03
Morfologia das células	epitelial	3	100%	100%	NA
	epitelióide	45	61%	50%	133,72
	fusiforme	5	38%	38%	57,04
	misto	18	45%	34%	31,32
Pigmentação	ausente	2	100%	100%	NA
	intensa	11	60%	60%	NA
	leve	41	57%	46%	105,23
	moderada	17	53%	45%	69,64
Pigmentação cat	ausente_ou_leve	43	59%	47%	105,23
	moderada_ou_intensa	28	56%	49%	69,64
Linfonodo não sentinela positivo	não	85	71%	60%	146,28
	sim	17	38%	38%	36,88
Número de sentinelas positivos	1	83	70%	59%	133,72
	>1	20	46%	46%	59,70
Índice Mitótico CGA	negativo	7	100%	100%	133,72
	positivo	93	62%	52%	136,35
Breslow	<2	25	96%	80%	NA
	>=2	77	55%	48%	69,64

Na análise univariada, Breslow maior que 2mm no tumor primário, diâmetro maior que 2mm no maior foco metastático, extravasamento extracapsular, morfologia das células e presença de outros linfonodos não sentinela positivos na linfadenectomia foram estatisticamente significativos em SLR (Tabela 24).

Destes, Breslow maior que 2mm, maior diâmetro da metástase acima de 2mm e acometimento de outros linfonodos influenciaram também a SCE (Tabela 25). Na avaliação de SG, permaneceram apenas o Breslow maior que 2mm e o acometimento de linfonodos adicionais com significância estatística (Tabela 26).

Tabela 24 - Análise univariada de sobrevida livre de recidiva dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Variável	Categorias	n	RR	IC(95%)		p
Localização	combinado	23	1,00			0,494
	extensivo	11	1,36	0,51	3,62	
	intra					
	parenquimatoso	15	1,36	0,59	3,16	
	multifocal	12	0,60	0,19	1,85	
	subcapsular	40	0,75	0,35	1,61	
Número de focos	mais de um	44	1,00			0,681
	um	57	0,91	0,51	1,61	
Invasão extracapsular	não	91	1,00	1,00	1,00	0,0002
	sim	10	3,35	1,56	7,19	
Invasão vascular perilinfonodal	não	95	1,00			0,206
	sim	6	1,95	0,69	5,51	
Morfologia das células	Células ovais	3	1,00			0,010
	epitelióide	43	0	0,00	Inf	
	fusiforme	5	0	0,00	Inf	
	misto	18	0	0,00	Inf	
Pigmentação	ausente	2	1,00			0,581
	intensa	11	0	0,00	Inf	
	leve	39	0	0,00	Inf	
	moderada	17	0	0,00	Inf	
Pigmentação cat	ausente_ou_leve	41	1,00			0,612
	moderada_ou_inte	28	1,24	0,65	2,37	
Linfonodo não sentinela positivo	não	84	1,00			0,002
	sim	16	2,78	1,43	5,38	
Número de sentinelas positivos	1	82	1,00			0,349
	>1	19	1,40	0,71	2,76	
Índice Mitótico CGA	negativo	7	1,00			0,164
	positivo	91	2,50	0,60	10,32	
Breslow	<2	25	1,00			0,0002
	>=2	75	5,33	1,91	14,87	

Tabela 25 - Análise univariada de sobrevida câncer específica dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

		n	RR	IC(95%)		p
Localização	combinado	24	1,00			
	extensivo	12	1,53	0,53	4,40	
	intra parenquimatoso	15	1,65	0,63	4,30	0,204
	multifocal	12	0,49	0,11	2,28	
	subcapsular	40	0,67	0,27	1,65	
Número de focos	mais de um	45	1,00			
	um	58	1,09	0,55	2,16	0,790
Invasão extracapsular	não	93	1,00			
	sim	10	1,59	0,61	4,14	0,342
Invasão vascular perilinfonodal	não	97	1,00			
	sim	6	0,95	0,27	3,37	0,941
Morfologia das células	epitelial	3	1,00			
	epitelióide	45	0,00	0,00	Inf	
	fusiforme	5	0,00	0,00	Inf	0,364
	misto	18	0,00	0,00	Inf	
Pigmentação	ausente	2	1,00			
	intensa	11	0,00	0,00	Inf	
	leve	41	0,00	0,00	Inf	0,677
	moderada	17	0,00	0,00	Inf	
Pigmentação cat	ausente_ou_leve	43	1,00			
	moderada_ou_intensa	28	1,30	0,64	2,64	0,470
Linfonodo não sentinela positivo	não	85	1,00			0,000
	sim	17	3,57	1,74	7,30	2
Número de sentinelas positivos	1	83	1,00			
	>1	20	1,75	0,83	3,68	0,134
Índice Mitótico CGA	negativo	7	1,00			
	positivo	93	3,39	0,46	24,86	0,202
Breslow	<2	25	1,00			0,000
	>=2	77	16,62	2,26	122,3 3	2

Tabela 26 - Análise univariada de sobrevida global dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

		n	RR	IC(95%)		p
Localização	combinado	24	1,00			0,401
	extensivo	12	1,52	0,53	4,34	
	intra parenquimatoso	15	1,69	0,65	4,43	
	multifocal	12	0,49	0,10	2,26	
	subcapsular	40	0,94	0,41	2,17	
Número de focos	mais de um	45	1,00			0,520
	um	58	1,23	0,64	2,36	
Invasão extracapsular	não	93	1,00			0,550
	sim	10	1,34	0,52	3,44	
Invasão vascular perilinfonodal	não	97	1,00			0,769
	sim	6	0,83	0,24	2,89	
Morfologia das células	epitelial	3	1,00			0,292
	epitelióide	45	23575990,00	0,00	Inf	
	fusiforme	5	27857760,00	0,00	Inf	
	misto	18	40368970,00	0,00	Inf	
Pigmentação	ausente	2	1,00			0,620
	intensa	11	24980090,00	0,00	Inf	
	leve	41	23670360,00	0,00	Inf	
	moderada	17	32016310,00	0,00	Inf	
Pigmentação cat	ausente_ou_leve	43	1,00			0,420
	moderada_ou_intensa	28	1,33	0,67	2,64	
Linfonodo não sentinela positivo	não	85	1,00			0,001
	sim	17	2,98	1,49	5,97	
Número de sentinelas positivos	1	83	1,00			0,234
	>1	20	1,55	0,75	3,21	
Índice Mitótico CGA	negativo	7	1,00			0,151
	positivo	93	3,84	0,53	28,12	
Breslow	<2	25	1,00	1,00	1,00	0,0003
	>=2	77	8,99	2,15	37,61	

À análise múltipla, Breslow maior que 2mm e acometimento de outros linfonodos não sentinela foram significativos na análise múltipla de SLR, SCE e SG (Tabela 27).

Tabela 27 - Análise múltipla de sobrevida livre de recidiva, global e câncer específica dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010.

SLR						
	n	Risco Relativo	IC(95%)		p	
Linfonodo não sentinela						
negativo	83	1				
positivo	16	2,11	1,08	4,12	0,03	
Breslow						
<2	25	1				
>=2	74	4,63	1,64	13,07	0,00	
SG						
		Risco Relativo	IC(95%)		p	
Linfonodo não sentinela						
negativo	84	1				
positivo	17	2,14	1,06	4,33	0,03	
Breslow						
<2	25	1				
>=2	76	7,53	1,77	31,99	0,01	
SCE						
		Risco Relativo	IC(95%)		p	
Linfonodo não sentinela						
negativo	84	1				
positivo	17	2,51	1,219	5,166	0,013	
Breslow						
<2	25	1				
>=2	76	13,42	1,80	100,20	0,01	

5 DISCUSSÃO

A BLS deve ser oferecida a todos pacientes com Breslow entre 1mm e 4mm quando não houver evidência de doença linfonodal clínica; e em casos selecionados de espessuras menores ou maiores (MORTON et al. 2006; BALCH et al. 2009; WONG et al. 2012). Um dos estudos mais importantes sobre linfonodo sentinela em melanoma, o MSLT 1, mostrou em uma de suas análises preliminares que a BLS fornece informações prognósticas importantes e identifica pacientes com metástases linfonodais cuja sobrevida pode ser melhorada com a linfadenectomia (MORTON et al. 2006).

Discute-se muito na literatura a indicação da BLS em melanomas finos, ou seja, com Breslow menor que 1mm. Há quem proponha a indicação a partir de 0,76mm, como HAN et al. (2012, 2013) que encontraram 91% de linfonodos sentinelas positivos acima deste valor, sendo 8,4% entre 0,76 e 1mm. Esse mesmo grupo, em outra publicação, observou que casos com Breslow menor que 0,75 mm tiveram uma positividade de BLS menor que 5%.

Esses valores são muito variáveis. Em um trabalho multicêntrico italiano, MOZZILLO et al. (2013) encontraram apenas 4,9% de linfonodos sentinelas positivos em pacientes com melanomas finos. Este e outros trabalhos sugerem que no melanoma fino, o índice mitótico é um fator que

deve ser levado em conta na tomada da decisão (PHAN et al. 2009; ROACH et al. 2010; SEKULA-GIBBS e SHEARER 2011).

Essa observação é corroborada em nossos achados, já que índice mitótico foi fator estatisticamente significativo para positividade do sentinela e no prognóstico desses pacientes. Localização do tumor primário em cabeça e pescoço, que foi outro fator de pior prognóstico em nossa amostra, também já foi reportado anteriormente na literatura (CALLENDER et al. 2011; ETTL et al. 2013).

A importância da positividade do linfonodo sentinela, a longo prazo, foi demonstrada por DE VRIES et al. em 2011 a partir do estudo de 450 pacientes, 140 dos quais apresentavam linfonodos sentinelas positivos. O seguimento por mais de dez anos destes pacientes mostrou que SLR ($p < 0,001$), SCE ($p 0,001$) e SG ($p 0,005$) são significativamente piores no grupo de pacientes com sentinela positivo.

Torna-se também importante a avaliação do comprometimento metastático nos casos positivos. Na última revisão do estadiamento para melanoma da AJCC, o valor de corte de 0,2mm para considerar a presença de metástases no linfonodo sentinela deixou de ser considerado. Mesmo depósitos menores que 0,1mm ou presença de células isoladas já são suficientes para caracterizar doença linfonodal e, conseqüentemente, estágio clínico III (BALCH et al. 2009).

Apesar da mudança proposta pela AJCC, o tamanho do depósito metastático também é fator de controvérsias na literatura. Advoga-se que depósitos pequenos teriam prognóstico semelhante aos pacientes com

sentinela negativo, de modo que poder-se-ia poupá-los da linfadenectomia (VAN AKKOOI et al. 2010).

Um estudo holandês de 2006 sugeriu a existência de sub micrometástases, menores que 0,1mm, que se comportam clinicamente da mesma maneira que um linfonodo sentinela negativo (VAN AKKOOI et al. 2006). Dois anos após, o mesmo grupo holandês comandou um estudo multicêntrico europeu com 388 pacientes com linfonodo sentinela positivo, utilizou-se a chamada classificação de Roterdã para separar os pacientes em três grupos, de acordo com o tamanho do depósito metastático no linfonodo: < 0,1mm; entre 0,1 a 1mm e maior que 1mm (VAN AKKOOI et al. 2008).

Nesse segundo trabalho, houve apenas um caso (3%) de linfonodo não sentinela comprometido em pacientes com depósitos menores que 0,1mm. A SG em 5 anos nesse grupo foi de 91%, comparável a SG de pacientes com sentinela negativo reportada em outras séries (90 – 94%). Concluiu-se assim que esse pacientes não necessitariam a linfadenectomia (VAN AKKOOI et al. 2008).

Essa conclusão não foi reproduzida na Austrália. Em uma revisão de pacientes operados no *Melanoma Institute Australia* (MIA), localizou-se o material de todos os pacientes diagnosticados como metástases menores que 0,1mm para reprocessamento. Em 20 casos recuperados, houve aumento do diâmetro da metástase em oito casos após o novo estudo do material. Ainda que nenhum desses pacientes tenha apresentado outros linfonodos positivos na linfadenectomia, quatro morreram de melanoma e

dois morreram de causas desconhecidas. Dessa maneira, o trabalho conclui que esses doentes não devem ser considerados de maneira similar àqueles com linfonodo sentinela negativo (MURALI et al. 2012).

Outros trabalhos propõem que mesmo pacientes com depósitos tumorais pequenos devem ser submetidos à linfadenectomia. Em uma série retrospectiva norte americana de 214 casos de sentinela positivo, considerou-se que depósitos menores que 0,2mm poderiam corresponder a células isoladas (SCHERI et al. 2007). Nesse grupo, houve seis casos (12%) de linfonodos não sentinela comprometidos e a SLD em 5 e 10 anos foi estatisticamente diferente quando comparada ao grupo com sentinela negativo.

Em nossa casuística, 10 pacientes com sentinela positivo apresentavam depósitos menores que 0,2mm, sendo que em quatro casos, as medidas foram inferiores a 0,1mm. Somente um paciente (10%) evidenciou comprometimento de linfonodo não sentinela na linfadenectomia. Nesse caso, o depósito metastático mediu 109,3 μ m (0,109 mm).

Dois desses pacientes apresentaram recidivas e um evoluiu a óbito por doença metastática. Ambos apresentavam focos menores que 0,1mm. Como a medida do diâmetro foi significativa na análise univariada (p 0,042) para a presença de outros linfonodos não sentinela positivos, consideramos que este critério não deve ser visto de forma isolada no momento de definir a conduta subsequente.

Há uma comparação interessante entre nossos dados e a literatura. Os trabalhos de CADILI et al. propuseram, em 2009 e 2010, um score para

avaliar quais pacientes teriam menor chance de apresentar linfonodos não sentinela positivos na linfadenectomia.

Após a revisão de 349 pacientes em quatro centros canadenses, observaram que o maior diâmetro do depósito metastático (p 0,045), tamanho total da metástase (p 0,023) e instituição na qual foi realizada a linfadenectomia foram os fatores que implicaram na positividade de novos linfonodos. Entretanto, a estratificação de risco acabou restrita a dimensão tumoral no linfonodo sentinela, e os pacientes foram divididos entre aqueles com metástases < 2mm, entre 2 a 5mm e acima de 5mm; com um VPN de 0,964 para o primeiro grupo (CADILLI et al. 2010). A nossa semelhança, 2mm foi o valor de corte com maior sensibilidade e especificidade, com significância estatística para SLR e SCE (Figura 6).

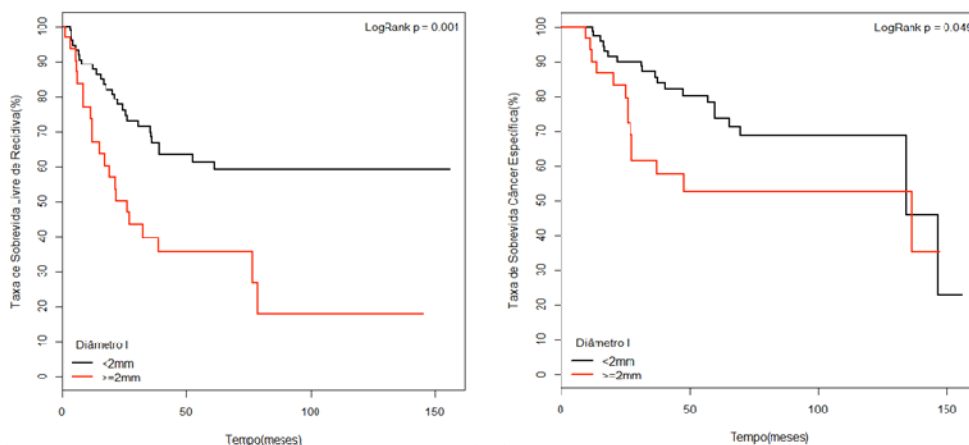


Figura 6 - Curvas de Kaplan Meier de SLR e SCE a partir do diâmetro do foco metastático maior que 2mm nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

A localização da metástase dentro do linfonodo também é descrita na literatura como um fator prognóstico. O trabalho clássico que descreveu as principais localizações propõe a classificação em subcapsular (metástases restritas ao seio subcapsular), combinado (metástase subcapsular e parenquimatosa), parenquimatosa (metástase totalmente rodeada por parênquima linfonodal), multifocal (múltiplos discretos depósitos, sendo obrigatoriamente alguns parenquimatosos) e extensivo (qualquer metástase maior que 5mm ou qualquer linfonodo com extravasamento extracapsular) (DEWAR et al. 2004). Esse mesmo trabalho mostra que o comprometimento de linfonodos não sentinela é significativamente maior no grupo de comprometimento extensivo e que, no grupo de acometimento subcapsular, é possível evitar com segurança a linfadenectomia.

Ainda que com uma casuística menor, DENIS et al. (2007) sugerem que a localização subcapsular possa ser um fator de melhor prognóstico. Diferente do já citado trabalho de VAN AKKOOI et al. (2008) onde o grupo com maior porcentagem de linfonodo não sentinela comprometido foi aquele com localização multifocal.

Em nosso grupo foram 42 casos de localização subcapsular (38,18%), 16 parenquimatosos (14,55%), 25 combinados (22,73%), 14 multifocais (12,73%) e 13 extensivos (11,82% - Figura 7). Houve 6 pacientes com linfonodos não sentinela comprometidos no primeiro grupo (14,28%), 3 no segundo (18,75%), 3 no terceiro (12%), 1 no quarto (7,14%) e 1 no último grupo (7,69%); o que foi bastante discordante da literatura.

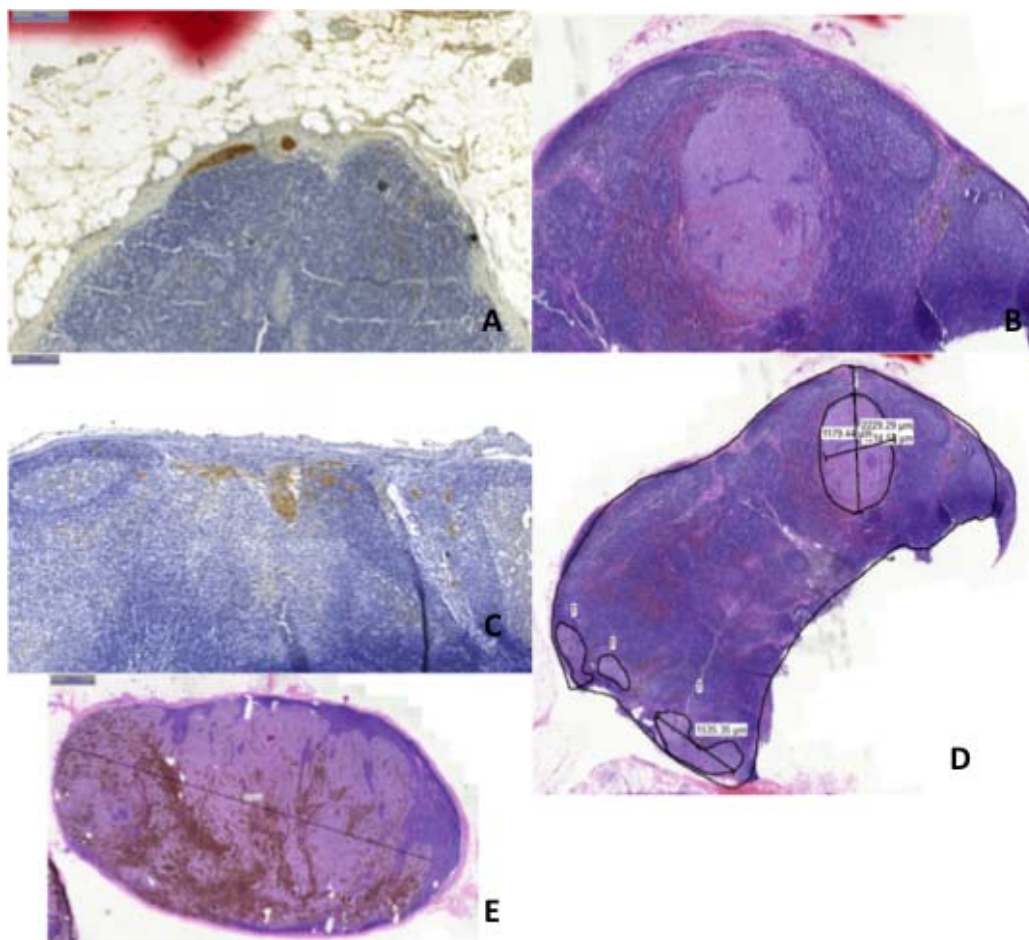


Figura 7 - A) focos subcapsulares, B) foco intra parenquimatoso, C) combinado, com presença de focos subcapsulares e intraparenquimatosos; D) multifocal e E) extensivo (Pannoramic Viewer ®)

A localização das metástases não foi significativa em nenhuma das análises para comprometimento de linfonodos adicionais. Apesar de se observar que o acometimento extensivo representa um cenário desfavorável ao paciente, não houve diferença estatística com os outros grupos quanto a evolução clínica dos pacientes (Figura 8). Dessa maneira, refutamos com esses dados a opção de Dewar em poupar pacientes com acometimento subcapsular da linfadenectomia.

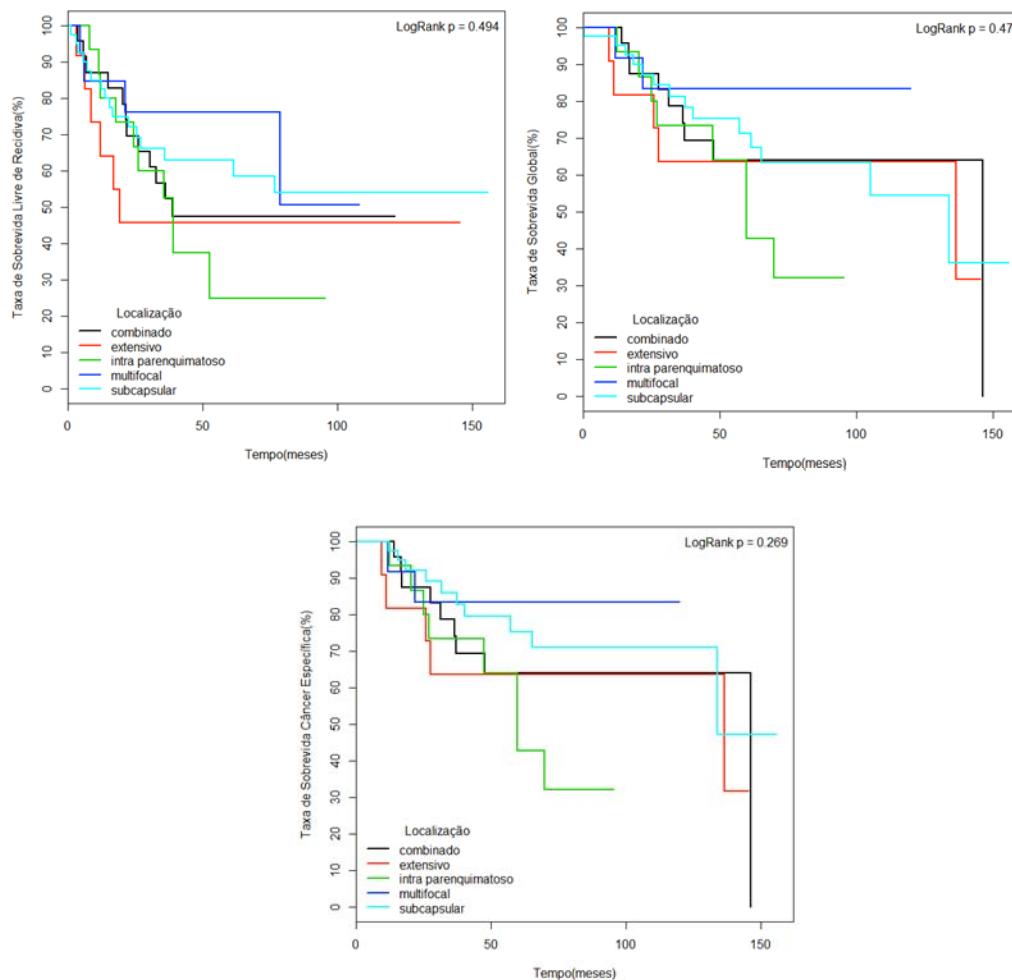


Figura 8 - Curvas de Kaplan Meier de SLR, SG e SCE a partir da localização do depósito metastático nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Algumas observações são importantes nesse cenário. A avaliação anatomopatológica da localização dos depósitos metastáticos por vezes é um processo um tanto quanto subjetivo. Em alguns casos houve depósito subcapsular mas com expansão do seio. Não é improvável que, em outro corte do linfonodo, essa mesma metástase poderia ser interpretada como um depósito combinado.

Mesmo a diferenciação entre combinado e multifocal pode ser tênue e carece da interpretação do patologista, já que não há um número de focos

que limita uma situação ou outra. Assim sendo, a intersecção entre as categorias poderia explicar os achados discordantes àqueles da literatura.

Uma avaliação mais simplificada, levando em consideração apenas o número de focos, também já foi descrita. Em uma análise retrospectiva de 74 linfonodos sentinelas positivos, os 22 que apresentaram somente um foco de metástase no linfonodo não apresentaram outros comprometidos e poderiam ser poupados da linfadenectomia (GLUMAC et al. 2008).

Em nossa avaliação, em 58 pacientes com um único foco de metástase no linfonodo sentinela, 12 (20,69%) apresentaram comprometimento de outros linfonodos numa segunda cirurgia. Ainda que essa diferença não seja estatisticamente significativa ($p = 0,12$), consideramos que mesmo pacientes com apenas um foco são candidatos à linfadenectomia.

Previamente a este tipo de avaliação, uma descrição bastante interessante sobre o número de depósitos associado com a profundidade centrípeta da metástase foi realizada (STARZ et al. 2001). Esse trabalho propõe a chamada “Classificação S”, onde S0 equivale ao sentinela negativo, S1 à presença de menos de dois focos cuja profundidade seja ≤ 1 mm, S2 à presença de mais de dois focos e S3 à profundidade > 1 mm.

Posteriormente, o mesmo grupo simplificou a “Classificação S” levando em consideração apenas a profundidade de invasão (STARZ et al. 2004). Nesse novo modelo, S0 permanece como sentinela negativo, S1 significa profundidade de até 0,3mm (depósitos subcapsulares), SII

depósitos de 0,31mm a 1mm de profundidade, e SIII profundidade superior a 1mm.

Na tentativa de agregar esses dados, um grupo holandês propôs a avaliação combinada de profundidade (Classificação de Starz), localização (Classificação de Dewar) e diâmetro (Classificação de Roterdã) em 116 pacientes (VAN DER PLOEG et al. 2009b).

Nesta análise de 2009, a Classificação de Dewar também foi pouco preditiva na avaliação de linfonodos não sentinela positivos e SG; provavelmente por ser uma classificação observador dependente, na opinião dos autores. A avaliação de diâmetro e profundidade seriam os dados mais importantes e aventa-se ser factível evitar a linfadenectomia em pacientes com profundidade de invasão de até 0,4mm; ou com diâmetros inferiores a este valor (VAN DER PLOEG et al. 2009b).

Em nossa casuística, 53 pacientes apresentavam profundidade menor que 0,4mm. Destes, oito tiveram outros linfonodos comprometidos na linfadenectomia. Chama a atenção também que neste grupo, 13 pacientes evoluíram a óbito por melanoma.

Há duas explicações para esses achados. A medida da profundidade foi feita em cima do foco mais profundo, de modo que essa medida avaliada isoladamente não distingue metástases de localização combinada ou multifocal. Em segundo lugar, nove destes pacientes apresentaram um segundo linfonodo sentinela positivo. Ainda que esse dado não tenha sido estatisticamente significativo, isso pode denotar um prognóstico pior nesse subgrupo, independente da profundidade.

Extravasamento extracapsular também é um dado associado com prognóstico desfavorável (DEBARBIEUX et al. 2007). Em nossa amostra esse achado se deu em apenas 12 pacientes. Destes, quatro (33,33%) tiveram linfonodos não sentinela comprometidos. É possível que esse valor não tenha sido estatisticamente significativo (p 0,0759) pelo número reduzido da amostra. Entretanto, essa característica foi estatisticamente significativa na análise univariada de SLR (p 0,0002) e deve ser valorizada na evolução desses pacientes (Figura 9).

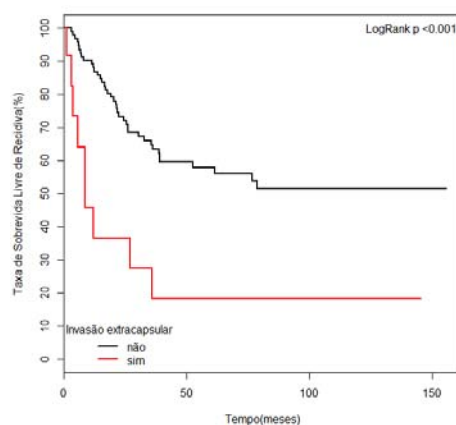


Figura 9 - Curvas de Kaplan Meier de SLR a partir do extravasamento extracapsular nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Invasão vascular perilinfonodal também é uma relatada como fator de pior prognóstico (MURALI et al. 2010; NAGARAJA e ESLICK 2013; FELDMANN et al. 2014). Em nossa casuística, esteve presente em apenas seis pacientes. Entretanto, metade destes apresentaram outros linfonodos comprometidos na linfadenectomia (p 0,017). Diferente de extravasamento

extracapsular, essa característica não afetou nenhum tipo de sobrevida. Apesar do reduzido número de eventos, isso pode ser interpretado como um dado importante loco regionalmente, mas com pouca repercussão sistêmica.

Dois parâmetros sem relatos prévios na literatura foram avaliados em nossa amostra, pigmentação e morfologia das células dentro dos focos metastáticos. Nenhuma delas se mostrou estatisticamente significativa na positividade de outros linfonodos. Curiosamente, morfologia das células foi fator significativo na análise univariada de SLR (p 0,01 – Figura 10). Essas características foram avaliadas apenas nos casos de linfonodos sentinelas positivos ao exame de HE. Estudos subsequentes, ou adaptados para os casos de IHQ poderão oferecer novos dados em pesquisas futuras.

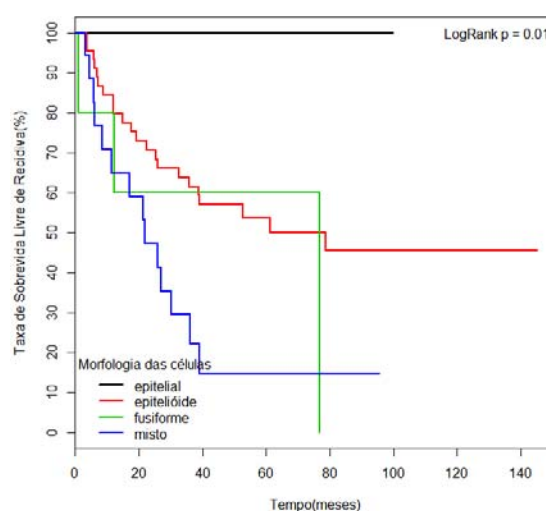


Figura 10 - Curvas de Kaplan Meier de SLR a partir da morfologia das células nos depósitos metastáticos nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Algumas considerações devem ser feitas frente aos resultados discordantes da nossa amostra com a literatura. Primeiro, a avaliação do

linfonodo sentinela, por mais que tenha princípios bem estabelecidos, ainda é praticada de formas diferentes entre os serviços.

Estudos baseados em questionários aplicados em centros cuja residência de Patologia é credenciada pelos órgãos competentes norte americanos e em centros credenciados pela *American Society of Dermatopathology* (ASD) mostraram discordâncias entre as metodologias aplicadas nestas instituições durante a avaliação do linfonodo sentinela em casos de melanoma (COLE e FERRINGER 2013; DEKKER e DUNCAN 2013). Isso talvez possa sugerir que a avaliação dos dados publicados nem sempre seja comparável, visto que estes podem estar atrelados a metodologias diversas.

Segundo, em nosso trabalho, a revisão de lâminas foi feita por software que permite magnificação de imagens e uma mensuração muito mais precisa do que o habitualmente praticado na rotina da maioria dos serviços. Além disso, todas as lâminas foram avaliadas por patologistas com experiência em oncologia dermatológica, e que sabiam previamente que o linfonodo era positivo, o que aumenta a detecção de pequenos focos metastáticos.

Em terceiro lugar, observamos que o modelo atual de avaliação do linfonodo sentinela é extremamente subjetivo. Em diversas situações, o processamento das lâminas pode induzir um determinado diagnóstico, principalmente no que tange localização e número de focos, o que já foi inclusive relatado em literatura (MURALI et al. 2009). Além disso, por vezes a configuração da metástase torna difícil essa avaliação, principalmente em

casos de acometimento multifocal. Doravante, deve se acrescentar a discussão quanto a uma metodologia de avaliação tridimensional ou por análise de fractais.

Não se deve esquecer que a avaliação do linfonodo está inserida dentro de um contexto logístico na rotina hospitalar. Aumentar o tempo necessário para esta avaliação, e/ou agregar custos adicionais nem sempre será possível.

Por exemplo, se considerarmos um linfonodo de 1cm; com cortes para as lâminas de 5 µm, seriam necessárias 2000 lâminas para avaliar todo o linfonodo. Se levarmos em consideração que uma lâmina preparada com HE custa cerca de R\$ 2,00; o custo de um linfonodo sentinela seria de R\$ 4.000,00.

Toda essa discussão sobre fatores prognósticos existe na tentativa de responder se há algum paciente que possa ser poupado da linfadenectomia. Em um questionário para cirurgiões do mundo inteiro, 7,1% dos respondedores somente indicam a cirurgia em casos selecionados e 1,1% não a indicam de rotina para nenhum paciente. É importante salientar que alguns dos cirurgiões entrevistados têm a opção de referenciar seus pacientes para estudos multicêntricos como o MSLT 2 ou o Estudo da EORTC (PASQUALI et al. 2012).

O paciente que não for submetido a linfadenectomia corre o risco de, no futuro, evoluir com doença linfonodal clínica. Nesse cenário, não se discute a realização da linfadenectomia. Porém, diversos autores sugerem

que quando a cirurgia é realizada neste momento, o resultado é pior (ROKA et al. 2008; FARIES et al. 2010).

PASQUALI et al. (2010) mostraram em uma meta análise retrospectiva de 2633 pacientes que há uma redução do risco de morte nos pacientes submetidos a linfadenectomia após o resultado positivo da BLS quando comparados com aqueles que a realizam por doença clínica.

SPILLANE et al. (2014) compararam quatro grupos de pacientes submetidos à linfadenectomia em diferentes momentos: imediatamente após BLS positivo (ICL), na recorrência após BLS positivo quando não fora realizada ICL ou após um falso negativo da BLS (DCL), na metástase linfonodal sem BLS prévia (DTL) e na apresentação inicial do paciente com doença em linfonodos (ITL).

Os autores observaram que SLD ($p < 0,001$) e SG ($p < 0,001$) foram estatisticamente diferentes entre os grupos. O estadiamento linfonodal foi o único fator preditor de SG na análise multivariada, obviamente com melhores resultados nos pacientes N1 (SPILLANE et al. 2014).

Dentro deste contexto, surgem diversos nomogramas e algoritmos na tentativa de responder quais pacientes seriam de maior ou menor risco e, conseqüente, poderiam ou não ser poupados da linfadenectomia.

GERSHENWALD et al. (2008) do MD Anderson Cancer Center (MDACC) propuseram um modelo estatístico com essa finalidade. Foram estudados 359 pacientes com linfonodos sentinelas positivos do MDACC, dos quais 343 realizaram linfadenectomia regionais. A partir da análise de dados clínicos, foram dados pontos conforme algumas características como

Breslow (0 ponto se menor ou igual a 2mm, 1 ponto se maior que 2mm), diâmetro do maior foco metastático (0 ponto se menor ou igual a 0,5mm; 1 ponto se entre 0,5 a 2mm; 2 pontos entre 2 a 10mm e 3 pontos se maior que 10mm) e número de sentinelas acometidos (0 ponto se um linfonodo, 1 ponto se dois linfonodos e 2 pontos se três ou mais linfonodos sentinelas positivos).

Quando a soma foi igual a 0, nenhum paciente teve outros linfonodos comprometidos na linfadenectomia. Pacientes com 1 ou 2 pontos tiveram linfonodos não sentinela positivos em 4% dos casos. Aqueles que somaram 3 ou 4 pontos apresentaram outros linfonodos comprometidos em 22% das linfadenectomias. Por fim, quando a soma foi 5 ou 6, quase metade dos pacientes (46,7%) apresentaram linfonodos adicionais comprometidos (GERSHENWALD et al. 2008).

O N-SNORE proposto por MURALI et al. em 2010 é um outro desses modelos. Após revisão de 409 pacientes com linfonodos sentinelas positivos do MIA, os autores sugerem um pontuação baseada no sexo (0 ponto para feminino, 1 ponto para masculino); regressão (0 ponto se ausente, 2 pontos se presente), porcentagem de linfonodos sentinelas dissecados com doença metastática (0 ponto se menor que 50%, 2 pontos se maior ou igual a 50%), invasão linfática perilinfonodal (0 ponto se ausente, 3 pontos se presente) e diâmetro do foco metastático (0 ponto se menor ou igual a 0,5; 1 ponto se entre 0,51 a 2mm; 2 pontos se entre 2,01 a 10mm e 3 pontos se maior que 10mm).

A partir da soma dessa pontuação, cujo valor máximo será 11, os pacientes são divididos em cinco grupos. Quando a soma for 0, considera-se muito baixo risco e 0% chance de outros linfonodos não sentinela positivos. A soma entre 1 a 3 caracteriza risco baixo, com 5 a 10% de positividade de outros linfonodos. N-SNORE 4 ou 5 significa risco intermediário, com 15 a 20% de chance de acometimento linfonodal na linfadenectomia. Quando paciente apresenta 6 ou 7 pontos, o risco é alto, de 40 a 50% e, o score acima de 8 configura muito alto risco, com 70 a 80% de possibilidade de linfonodos não sentinela acometidos (MURALI et al. 2010).

Recentemente, WEVERS et al. (2013) validaram o uso do N-SNORE com pequenas modificações ao estudarem 130 pacientes holandeses com linfonodo sentinela positivo. Entre os fatores associados à positividade de linfonodos não sentinela na linfadenectomia estiveram tipo histológico do primário (p 0,03), regressão (p 0,01) e o maior diâmetro do depósito metastático no linfonodo sentinela positivo (p 0,008). Pela estratificação de risco proposta pelo N-SNORE, esta coorte também encontrou um valor preditivo significativo (p 0,003). Cabe a ressalva que, diferentemente do N-SNORE original, esse trabalho não avaliou invasão linfática perilinfonodal, que em nossa análise se mostrou um dado importante.

Também em 2013, um grupo austríaco comprovou a acurácia do N-SNORE em 106 pacientes com linfonodos sentinelas positivos. Após a estratificação dos grupos de risco, a porcentagem de linfonodos não sentinela positivos variou de 7,7% no grupo de baixo risco à 80% no grupo de alto risco (p 0,025). Entre os parâmetros considerados, porcentagem de

sentinelas acometidos (p 0,003), invasão linfática perilinfonodal (p 0,001) e carga tumoral no linfonodo sentinela (p 0,011) foram considerados os melhores preditores de positividade de outros linfonodos (FELDMANN et al. 2014).

Em metanálise recente, NAGARAJA e ESLICK (2013) revisaram 54 trabalhos para analisar 8388 pacientes, cuja prevalência de linfonodos não sentinela positivos variou de 8% a 38%. Entre os fatores de risco identificados estão ulceração, satelitose, neurotropismo, acima de 1 sentinela comprometido, grau III na classificação de Starz, invasão linfática perilinfonodal, localização tipo extensivo pelos critérios de Dewar, metástases maiores que 2mm, extensão extra nodal ou envolvimento de cápsula.

Observa-se que apesar de haver alguma concordância entre os trabalhos, os resultados dificilmente são exatamente reproduzidos entre os serviços, o que sugere a necessidade de buscar uma outra ferramenta na avaliação dos linfonodos sentinelas positivos.

Nossos dados sugerem outra maneira de avaliar essas medidas através do cálculo da área. Neste trabalho analisamos tanto a área total da metástase, com a soma dos focos quando necessário; quanto a área total do linfonodo. Dessa maneira, foi possível criar uma razão entre esses dois valores.

Tanto área da metástase quanto a RA foram significativas na análise univariada (p 0,027 e 0,041; respectivamente) e em alguns modelos da

análise múltipla para positividade de linfonodos não sentinelas. Esse dado talvez possa sintetizar várias das outras avaliações previamente discutidas.

Quando se diz que pacientes com metástases de pequenos diâmetros podem ter comportamento melhor, é possível extrapolar que esse paciente também terá uma área pequena de depósito metastático e, conseqüentemente, menor RA. O mesmo raciocínio se aplica ao número de focos, pois se espera que quanto mais focos, maior será a área e maior a RA, conseqüentemente com maior risco de comprometimento de outros linfonodos.

Mesmo na avaliação de localização, a avaliação de área e RA pode oferecer um dado mais objetivo. Uma vez que existe uma dificuldade para estabelecer esta classificação em alguns casos, já discutida anteriormente, a utilização de uma ferramenta matemática poderia ser uma opção. Em se pensando que lesões subcapsulares normalmente são subcentimétricas, enquanto lesões extensas estariam na outra ponta do espectro, fica fácil entender a importância da área e da RA como ferramentas prognósticas.

A porcentagem de área em um corte do linfonodo sentinela foi descrita como fator prognóstico no N-SNORE. Entretanto, pela dificuldade de reprodutibilidade desta medida, os autores acabaram utilizando apenas o maior diâmetro tumoral na elaboração deste modelo de risco (MURALI et al. 2010). Achado semelhante foi encontrado por FRANKEL et al. em 2008, onde pacientes com mais de 1% de superfície do linfonodo comprometida apresentaram maior chance de comprometimento de outros linfonodos (OR 7,08 / IC 95% 1,86 – 26,90).

Usando uma metodologia mais elaborada, mas com características semelhantes à nossa, RIBER-HANSEN et al. (2011) estudaram a medida do volume das metástases nos linfonodos sentinelas. Ainda que trabalhosa, essa medida se mostrou um marcador independente de progressão de doença ($p < 0,0001$), com a vantagem de eliminar erros sistemáticos em aferições semi quantitativas.

Quando observamos as análises elaboradas para os desfechos secundários do trabalho, que dizem respeito ao prognóstico dos pacientes com linfonodos sentinelas positivos, temos apenas o Breslow maior que 2mm e a presença de outros linfonodos não sentinela positivos na linfadenectomia como estatisticamente significativos para SLR, SCE e SG (Figuras 11 e 12).

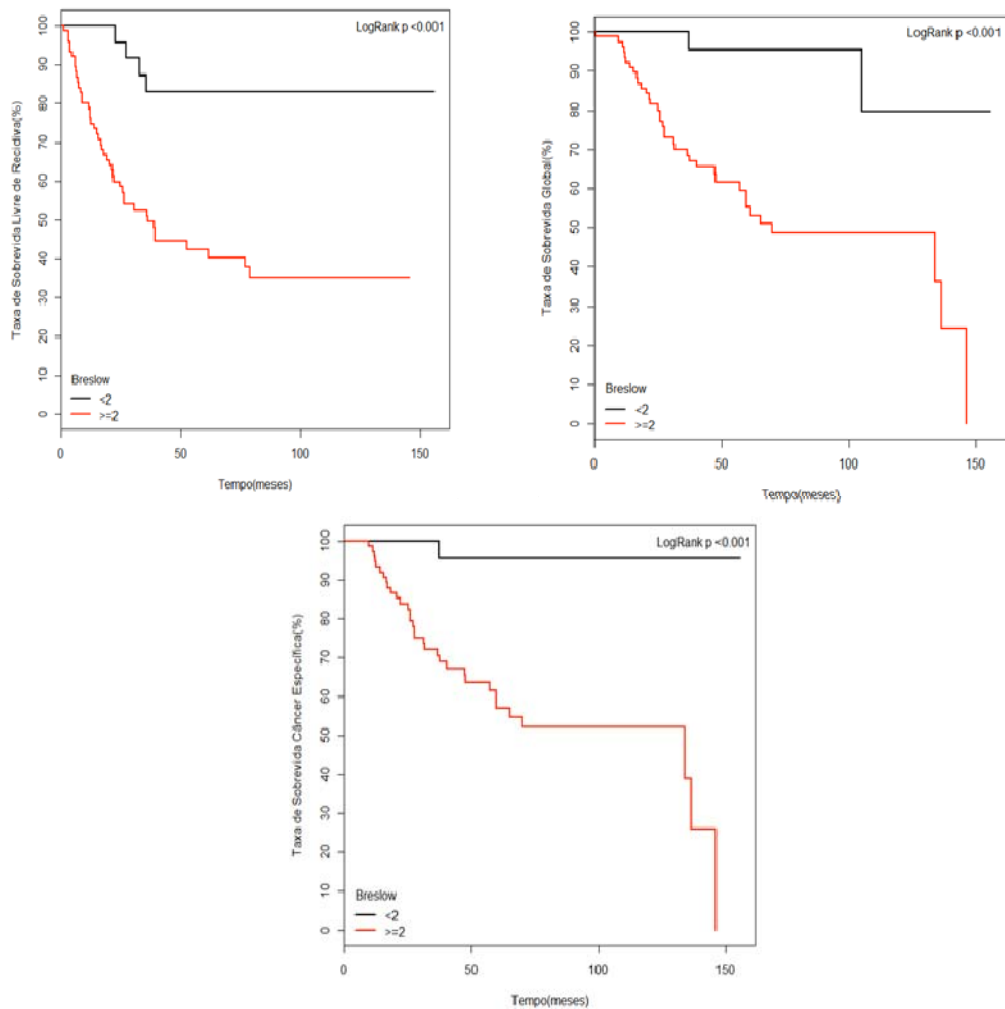


Figura 11 - Curvas de Kaplan Meier de SLR, SG e SCE a partir do Breslow maior que 2mm nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

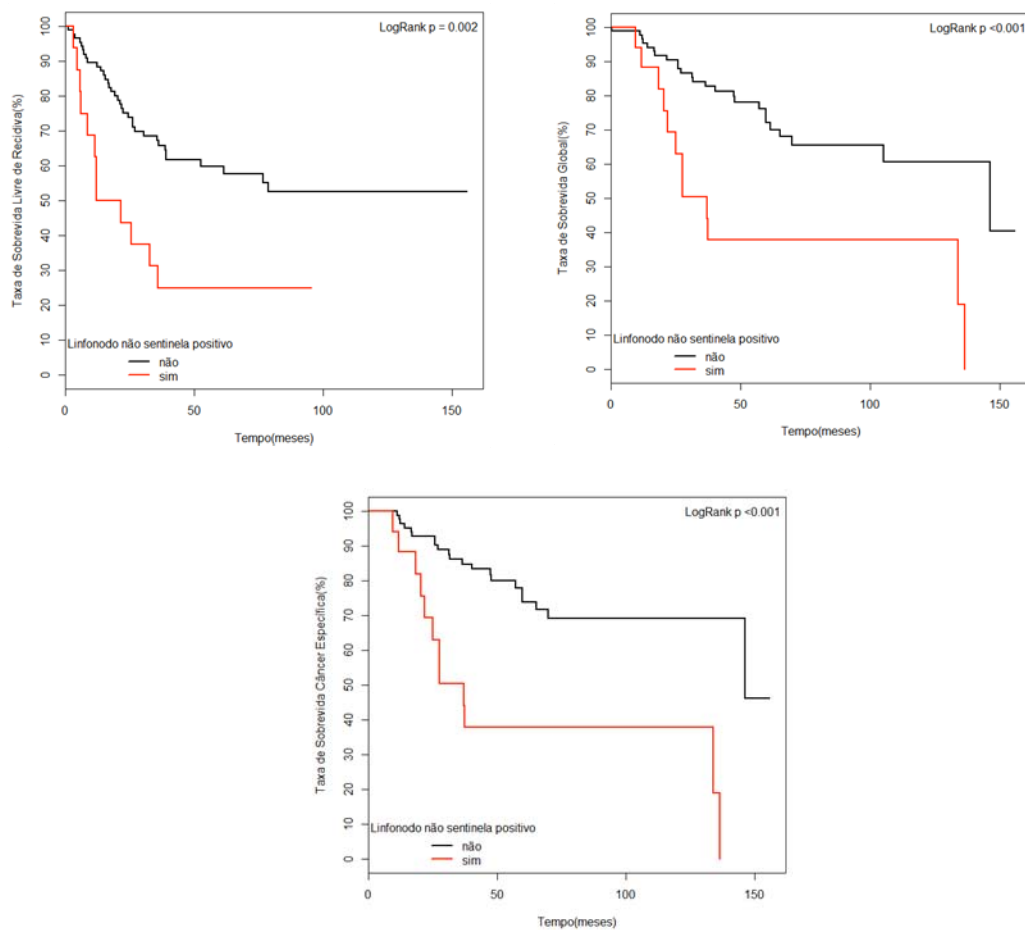


Figura 12 - Curvas de Kaplan Meier de SLR, SG e SCE a partir da presença de linfonodos não sentinela positivos nos pacientes com linfonodo sentinela positivo operados no A.C. Camargo Cancer Center, 2000 a 2010

Assim sendo, nos parece que a linfadenectomia regional deva ser oferecida nos casos de linfonodo sentinela positivo, pois esse dado poderá estratificar o paciente quanto a seu prognóstico. Fatores previamente citados como diâmetro, área e RA poderiam auxiliar na decisão de casos extremos, como em pacientes com risco cirúrgico elevado para uma cirurgia de maior porte.

É preciso considerar a grande heterogeneidade de características que existe nos pacientes com melanoma estágio III (EGGER et al. 2013). Mas também é preciso reforçar a importância do cenário atual, onde estão surgindo grandes descobertas no tratamento do melanoma (EGGERMONT e ROBERT 2011). Descobrir quais são os pacientes de alto risco, poderá leva-los cada vez mais a tratamentos adjuvantes. Todavia, também cabe a reflexão sobre a metodologia atualmente utilizada na avaliação do linfonodo e que outras técnicas poderiam ser agregadas na anatomia patológica.

6 CONCLUSÕES

Em pacientes com melanoma cutâneo submetidos a BLS no A.C. Camargo Cancer Center entre 2000 a 2010, Breslow maior que 2mm no tumor primário, invasão vascular perilinfonodal, área da metástase e RA foram fatores de risco estatisticamente significativos para comprometimento de linfonodos não sentinela na linfadenectomia.

Neste mesmo grupo de pacientes, Breslow maior que 2mm e acometimento de outros linfonodos não sentinela foram fatores estatisticamente significativos associados a SLR, SCE e SG.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Averbook BJ. Mitotic rate and sentinel lymph node tumor burden topography: integration into melanoma staging and stratification use in clinical trials. **J Clin Oncol** 2011; 29:2137-41.

Baehner FL, Li R, Jenkins T, et al. The impact of primary melanoma thickness and microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes on melanoma patient survival. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:1034-42.

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

Bartlett EK, Gimotty PA, Sinnamon AJ, et al. Clark level risk stratifies patients with mitogenic thin melanomas for sentinel lymph node biopsy. **Ann Surg Oncol** 2013 Oct 12. [Epub ahead of print]

Bogenrieder T, van Dijk MR, Blokx WA, et al. No non-sentinel node involvement in melanoma patients with limited Breslow thickness and low sentinel node tumour load. **Histopathology** 2011; 59:318-26.

Cadili A, Smylie M, Danyluk J, Dabbs K. Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in malignant melanoma. **J Surg Res** 2009; 154:324-9.

Cadili A, McKinnon G, Wright F, et al. Validation of a scoring system to predict non-sentinel lymph node metastasis in melanoma. **J Surg Oncol** 2010; 101:191-4.

Callender GG, Egger ME, Burton AL, et al. Prognostic implications of anatomic location of primary cutaneous melanoma of 1 mm or thicker. **Am J Surg** 2011; 202:659-64; discussion 664-5.

Cochran AJ, Starz H, Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Haas CJ, Binder S. Pathologic reporting and special diagnostic techniques for melanoma. **Surg Oncol Clin N Am** 2006; 15:231-51.

Cochran AJ, Ohsie SJ, Binder SW. Pathobiology of the sentinel node. **Curr Opin Oncol** 2008; 20:190-5.

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

de Vries M, Speijers MJ, Bastiaannet E, et al. Long-term follow-up reveals that ulceration and sentinel lymph node status are the strongest predictors for survival in patients with primary cutaneous melanoma. **Eur J Surg Oncol** 2011; 37:681-7.

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 MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. **J Clin Oncol** 2004; 22:3345-9.

Duprat JP, Silva DC, Coimbra FJ, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: analysis of 240 consecutive cases. **Plast Reconstr Surg** 2005; 115:1944-51; discussion 1952-3.

Egger ME, Callender GG, McMasters KM, et al. Diversity of stage III melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:956-63.

Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. **Eur J Cancer** 2011; 47:2150-7.

Ettl T, Irga S, Müller S, et al. Value of anatomic site, histology and clinicopathological parameters for prediction of lymph node metastasis and overall survival in head and neck melanomas. **J Craniomaxillofac Surg** 2013 Oct 7. [Epub ahead of print]

Faries M. Survival and the sentinel lymph node in melanoma. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:18-20.

Faries MB, Thompson JF, Cochran A, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). **Ann Surg Oncol** 2010; 17:3324-9.

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** 2014; 40:73-6.

Fink AM, Weihsengruber F, Duschek N, et al. Value of micromorphometric criteria of sentinel lymph node metastases in predicting further nonsentinel lymph node metastases in patients with melanoma. **Melanoma Res** 2011; 21:139-43.

Francischetto T, Spector N, Neto Rezende JF, et al. Influence of sentinel lymph node tumor burden on survival in melanoma. **Ann Surg Oncol** 2010; 17:1152-8.

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; 15:2403-411.

Gershenwald JE, Andtbacka RH, 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.

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.

Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:906-12.

Guggenheim M, Dummer R, Jung FJ, et al. The influence of sentinel lymph node tumour burden on additional lymph node involvement and disease-free survival in cutaneous melanoma--a retrospective analysis of 392 cases. **Br J Cancer** 2008; 98:1922-8.

Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (≥ 4 mm) melanomas. **J Dtsch Dermatol Ges** 2008; 6:198-203.

Han D, Yu D, Zhao X, et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥ 0.76 mm. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:3335-42.

Han D, Zager JS, Shyr Y, et al. Clinicopathologic predictors of sentinel lymph node metastasis in thin melanoma. **J Clin Oncol** 2013; 31:4387-93.

Koskivuo I, Talve L, Vihinen P, Mäki M, Vahlberg T, Suominen E. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: a case-control study. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:3566-74.

Kunte C, Geimer T, Baumert J, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. **Melanoma Res** 2010; 20:330-7.

Leong SP, Zuber M, Ferris RL, et al. Impact of nodal status and tumor burden in sentinel lymph nodes on the clinical outcomes of cancer patients. **J Surg Oncol** 2011; 103:518-30.

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

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. **N Engl J Med** 2006; 355:1307-17.

Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:2780-6.

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 RA. 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; 28:4441-9.

Murali R, DeSilva C, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. Sentinel lymph nodes containing very small (<01 mm) deposits of metastatic melanoma cannot be safely regarded as tumor-negative **Ann Surg Oncol** 2012; 19:1089-99.

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.

Nicholl MB, Elashoff D, Takeuchi H, Morton DL, Hoon DS. Molecular upstaging based on paraffin-embedded sentinel lymph nodes: ten-year follow-up confirms prognostic utility in melanoma patients. **Ann Surg** 2011; 253:116-22.

Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The survival benefit to patients with positive sentinel node melanoma after completion lymph node dissection may be limited to the subgroup with a primary lesion Breslow thickness greater than 10 and less than or equal to 4 mm (pT2-pT3). **Ann Surg Oncol** 2008; 15:2223-34.

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, Spillane AJ, de Wilt JH, et al. Surgeons' opinions on lymphadenectomy in melanoma patients with positive sentinel nodes: a worldwide web-based survey. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:4322-9.

Phan GQ, Messina JL, Sondak VK, Zager JS. Sentinel lymph node biopsy for melanoma : indications and rationale. **Cancer Control** 2009; 16:234-9.

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.

Roach BA, Burton AL, Mays MP, et al. Does mitotic rate predict sentinel lymph node metastasis or survival in patients with intermediate and thick melanoma? **Am J Surg** 2010; 200:759-63 discussion 763-4.

Roka F, Mastan P, Binder M, et al. Prediction of non-sentinel node status and outcome in sentinel node-positive melanoma patients. **Eur J Surg Oncol** 2008; 34:82-8.

Rondelli F, Vedovati MC, Becattini C, et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma : a meta-analysis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26:560-5.

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

Santinami M, Carbone A, Crippa F, et al. Radical dissection after positive groin sentinel biopsy in melanoma patients: rate of further positive nodes. **Melanoma Res** 2009; 19:112-8.

Scheri RP, Essner R, Turner RR, Ye X, Morton DL. Isolated tumor cells in the sentinel node affect long-term prognosis of patients with melanoma. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:2861-6.

Sekula-Gibbs SA, Shearer MA. Sentinel node biopsy should be offered in thin melanoma with mitotic rate greater than one. **Dermatol Surg** 2011; 37:1080-8.

Spanknebel K, Coit DG, Bieligk SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology recommendations for standardizing pathologic analysis. **Am J Surg Pathol** 2005; 29:305-17.

Spillane AJ, Pasquali S, Haydu LE, Thompson JF. Patterns of recurrence and survival after lymphadenectomy in melanoma patients: clarifying the effects of timing of surgery and lymph node tumor burden. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:292-9.

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(3 Suppl):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.

van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, et al. Clinical relevance of melanoma micrometastases (<01 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? **Ann Oncol** 2006; 17:1578-85.

van Akkooi AC, 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 Nature reviews. **Clin Oncol** 2010; 7:446-54.

van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Haydu LE, et al. The prognostic significance of sentinel node tumour burden in melanoma patients: an international, multicenter study of 1539 sentinel node-positive melanoma patients. **Eur J Cancer** 2014; 50:111-20.

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

van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Nieweg OE. Is completion lymph node dissection needed in case of minimal melanoma metastasis in the sentinel node? **Ann Surg** 2009b; 249:1003-7.

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.

White RL Jr, Ayers GD, Stell VH, et al. Factors predictive of the status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:3593-600.

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.

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



Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

São Paulo, 10 de abril de 2012.

Ao
Dr. João Pedreira Duprat Neto.


Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1633/11
“Valor prognóstico da detecção de micrometástase em pacientes portadores de melanoma cutâneo submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 13/03/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 13/12/2011, **aprovaram** a realização do projeto do estudo em referência, datado de Fevereiro de 2012 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedades das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Oncologia Cutânea do Hospital A. C. Camargo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 – 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 HACCC: __ / __ / __

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

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

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

HMB 45: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

S 100: (0) Negativo (1) Positivo (9) Não avaliável

Melan A: (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(s) recidiva (s): __ / __ / __

Local: (1) Meta em trânsito (2) Pele (3) Linfonodos regionais (4) Linfonodos a distância (5) Sistema nervoso central (6) Pulmão (7) Fígado (8) Outros (9) Não avaliável

Tratamento da(s) recidiva(s): (0) Sem tratamento (1) Cirurgia (2) Perfusão / infusão isolada de membros (3) Radioterapia (4) Quimioterapia (5) Outros (9) Não avaliável

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: __ / __ / ____

Anexo 3 - 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			