

• U

C •

FMUC

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CLÁUDIA SOFIA DOS SANTOS FERREIRA RODRIGUES

***Melanoma Cutâneo: Interesse da Biópsia do Gânglio Sentinela
e do Esvaziamento Ganglionar***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

JANEIRO/2019

Melanoma Cutâneo: Interesse da Biópsia do Gânglio Sentinela e do Esvaziamento Ganglionar

Artigo de Revisão

Cláudia Sofia dos Santos Ferreira Rodrigues¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(claudia-sofia@live.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Dermatologia

Orientador: Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira, professor auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra, janeiro de 2019

ÍNDICE

RESUMO	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3. DESENVOLVIMENTO.....	12
3.1. Melanoma cutâneo	12
3.2. Abordagens ganglionares em doentes com melanoma	12
3.2.1. Biópsia do gânglio sentinela	12
3.2.1.1. Técnica de biópsia do gânglio sentinela.....	16
3.2.2. Esvaziamento ganglionar	16
3.2.3. Observação com ecografia ganglionar frequente.....	17
3.3. Interesse da biópsia do gânglio sentinela	18
3.4. Papel do esvaziamento ganglionar	23
4. DISCUSSÃO	29
5. CONCLUSÃO.....	31
AGRADECIMENTOS	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXO	39
I. Definição de tumor primário (T)	39

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Fluxograma da seleção do estudo.....	11
Tabela I – Guidelines de prática clínica de realização de biópsia de gânglio sentinela.....	14
Tabela II – Características dos estudos biópsia do gânglio sentinela versus observação ganglionar	18
Tabela III – Resultados das taxas de sobrevivência e recorrência dos estudos biópsia do gânglio sentinela versus observação ganglionar	21
Tabela IV – Características dos estudos esvaziamento ganglionar completo versus observação ganglionar após BGS positiva	24
Tabela V – Resultados das taxas de sobrevivência e recorrência dos estudos esvaziamento ganglionar completo versus observação ganglionar após BGS positiva	27
Tabela VI – Definição de tumor primário (T).....	39

ABREVIATURAS E SIGLAS

AHR: *Adjusted Hazard Ratio*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ASCO/SSO: *American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology*

BAD: *British Association of Dermatology*

BGS: *Biópsia do Gânglio Sentinela*

DeCOG-SL: *German Dermatologic Oncology Cooperative Group*

DFI: *Disease-free interval*

DFS: *Disease-free survival*

DSS: *Disease-specific survival*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

ESV: *Esvaziamento ganglionar completo*

HMB-45: *Human Melanoma Black 45*

HR: *Hazard Ratio*

IC: *Intervalo de Confiança*

MSLT-I: *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*

MSLT-II: *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*

MSS: *Melanoma-specific survival*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

OBS: *Observação ganglionar*

RCT: *Randomized Controlled Trial*

SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results*

SLN: *Sentinel Lymph Node*

SLNB: *Sentinel Lymph Node biopsy*

SPECT/CT: *Single-photon emission computed tomography/Computed Tomography*

Introdução: A incidência de melanoma cutâneo aumentou significativamente nas últimas décadas e apesar de corresponder a menos de 10% dos tumores cutâneos, é responsável pela maioria das mortes por cancro de pele. A biópsia do gânglio sentinela permite a deteção de doença ganglionar clinicamente oculta e caso esta seja positiva está preconizada a realização de esvaziamento ganglionar do território linfático respetivo, procedimentos estes envoltos em controvérsia por não estar demonstrado terem impacto na sobrevivência.

Materiais e Métodos: Esta revisão sistemática tem como objetivos principais responder a duas questões clínicas principais – o interesse da biópsia do gânglio sentinela e do esvaziamento ganglionar. Para a sua elaboração foram consultadas as bases de dados *PubMed* e *Embase* com pesquisa confinada aos últimos 5 anos, obtendo-se 526 fontes bibliográficas, ficando 50 após critérios de exclusão. Foram ainda adicionadas 5 referências para melhor contextualizar o tema, perfazendo um total de 55 fontes bibliográficas finais.

Resultados: Em relação à biópsia do gânglio sentinela a maioria dos estudos comprova que esta não está associada a uma melhoria significativa em termos de sobrevivência mas está associada a uma melhoria significativa em relação ao tempo de recorrência ganglionar da doença por melhor controlo regional. Em relação ao esvaziamento ganglionar, também se constata, de uma forma geral, que os estudos não demonstram melhoria de taxas de sobrevivência, demonstrando menores taxas de recorrência ganglionar.

Conclusão: A biópsia do gânglio sentinela e o esvaziamento ganglionar devem ser recomendadas a subpopulações específicas com base em decisões individuais e apesar de não promoverem melhoria da sobrevida promovem melhor controlo regional da doença, ajuda no estadiamento, informação prognóstica e decisão terapêutica. Uma alternativa viável a estes procedimentos que acarretam morbilidade e custos é a observação ganglionar frequente com ecografia. No entanto, por falta de estudos com elevada evidência científica, aguarda-se por mais estudos randomizados e controlados que analisem várias subpopulações e afirmem o real valor da realização destes procedimentos nessas várias subpopulações consideradas, definindo critérios para renunciar a sua realização.

Palavras-chave: Melanoma, Gânglio sentinela, Biópsia do gânglio sentinela, Esvaziamento ganglionar, Sobrevivência.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of cutaneous melanoma has increased significantly in recent decades and although it accounts for less than 10% of cutaneous tumors, it accounts for the majority of skin cancer deaths. Sentinel lymph node biopsy allows the detection of clinically occult lymph node disease and, if this is positive, lymph node dissection of the lymphatic region is recommended. These procedures are involved in controversy because they don't show an impact on survival.

Materials and Methods: This systematic review has as main objectives answer two main clinical questions – the interest of the sentinel lymph node biopsy and the interest of lymph node dissection. In order to prepare this work, there have been consulted the databases PubMed and Embase with search confined to the last 5 years, obtaining 526 records, 50 after exclusion criteria. For better contextualize the theme 5 records were added, making a total of 55 final bibliographic sources.

Results: Most studies show that sentinel lymph node biopsy isn't associated with a significant improvement in survival but is associated with a significant improvement in disease nodal recurrence due to better regional control. About lymph node dissection is also generally observed that the studies don't show improvement in survival outcomes but they show lower rates of lymph node recurrence.

Conclusion: Sentinel lymph node biopsy and lymph node dissection should be recommended to specific subpopulations based on individual decisions, and although they don't improved survival, they promote better regional disease control, staging aid, prognostic information and support therapeutic decisions. A viable alternative to these procedures that cause morbidity and costs is frequent nodal observation with ultrasonography. However, due to lack of studies with high scientific evidence, we are expecting more randomized and controlled studies that analyse several subpopulations and point out the real value of performing these procedures in these several subpopulations considered, defining criteria to avoid their execution.

Key-words: Melanoma, Sentinel lymph node, Sentinel lymph node biopsy, Lymph node dissection, Survival.

1. INTRODUÇÃO

A incidência de melanoma cutâneo aumentou significativamente em todo o mundo ao longo das últimas décadas e apesar de corresponder a menos de 10% dos tumores cutâneos, é responsável pela maioria das mortes por cancro de pele, facto que é justificável pela sua capacidade metastática. Fatores estes que sublinham a atual importância desta patologia em termos de saúde pública.(1,2)

A biópsia do gânglio sentinela é um procedimento minimamente invasivo que permite a deteção de doença ganglionar clinicamente oculta. A sua utilização não tem impacto demonstrado na sobrevivência, facto pelo qual tem sido alvo de muita crítica. No entanto, tem evidente impacto prognóstico, já que o estado do gânglio sentinela é o principal fator preditivo da evolução da doença.(3,4)

A maior controversa assenta na atitude a optar caso a biópsia do gânglio sentinela seja positiva, tema que tem vindo a ser discutido no tratamento de vários tumores sólidos, particularmente no melanoma.(3,4)

A atitude a optar caso a biópsia do gânglio sentinela seja positiva tem sido, até à data, a realização sistemática do esvaziamento ganglionar do território linfático respetivo. Este procedimento está recomendado nas normas de orientação clínica da maioria das organizações. No entanto, para além de acarretar uma morbilidade significativa (linfedema, fístula linfática, seroma, infeção, entre outros efeitos), o seu impacto na sobrevivência não é suportado por estudos recentes (como o *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II – MSLT-II*). Assim, a observação com ecografia ganglionar frequente e esvaziamento apenas em doentes que desenvolvam recorrência ganglionar clinicamente evidente parece conduzir a resultados idênticos ao da linfadectomia sistemática, evitando a morbilidade associada ao esvaziamento na maioria dos doentes. O esvaziamento ganglionar conduziu, porém, a um estadiamento mais preciso e relacionou-se com melhor controlo regional da doença.(5)

Tendo em conta as descobertas recentes, é provável que o esvaziamento ganglionar deixe de ser recomendado por rotina, reservando-se para os casos em que seja previsível a existência de gânglios adicionais afetados (encontrando-se em curso estudos que tentam detetar estes doentes com maior precisão) e para os casos de gânglio sentinela positivo em que se considere a realização de tratamento adjuvante.(6,7)

Atendendo à importância destes dados, que poderão vir a acarretar uma mudança nas diretrizes de consenso atuais no tratamento do melanoma e assim oferecer aos doentes com gânglio sentinela positivo mais de uma opção viável, esta revisão propõe desenvolver este tema, realizando uma revisão sistematizada dos conteúdos disponíveis na literatura atual.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração desta revisão sistemática foram consultadas as bases de dados *PubMed* e *Embase* durante o período de 10/9/2017 a 18/9/2018, sendo a pesquisa limitada a estudos humanos nos últimos 5 anos (publicações entre 2013 e 2018) e em língua inglesa. Tendo sido utilizados os termos de pesquisa “*Sentinel Lymph Node Biopsy*” e “*Melanoma*”, com as seguintes equações de pesquisa: *PubMed* – “*Sentinel Lymph Node Biopsy*”[MAJR] AND “*Melanoma*”[MAJR]; *Embase* – ‘*sentinel lymph node biopsy*’/exp/mj AND ‘*melanoma*’/exp/mj.

Ao realizar esta pesquisa obtiveram-se na *Pubmed* 290 artigos e na *Embase* 236 artigos perfazendo um total de 526 artigos, dos quais excluíram-se 70 repetidos e 305 pelo título e *abstract*, por não se relacionarem com o tema em desenvolvimento. Depois excluíram-se ainda artigos de opinião, estudos pediátricos, editoriais, correspondências e comunicações, recomendações, perspectivas, casos de estudo e revisões e metanálises, pelo que após estas exclusões foram selecionados 50 artigos. Estes artigos selecionados permitiram contextualizar o tema em questão, sendo que ainda foi realizada uma segunda seleção, de forma a estudar o interesse da biópsia do gânglio sentinela e do esvaziamento ganglionar, mostrando o papel da eventual observação com ecografia ganglionar frequente, optando pelo esvaziamento apenas em doentes que desenvolvam recorrência ganglionar clinicamente evidente, tendo sido selecionados 16 artigos para este efeito. A seleção destes artigos foi baseada nos seguintes critérios de inclusão:

- Interesse da biópsia do gânglio sentinela – Questão clínica 1:
 - População: Doentes com melanoma cutâneo primário sem evidência clínica de envolvimento ganglionar;
 - Subgrupos de interesse: Doentes com melanoma de espessura *Breslow* variada - pequena (≤ 1.0 mm), intermédia (> 1.0 mm a 4.0 mm) e grande (> 4.0 mm) (no geral são estes os *cut-offs* usados, mas ressalva-se que alguns autores podem fazer ligeiras especificações);
 - Intervenção: Excisão alargada do tumor primário e biópsia do gânglio sentinela;
 - Comparação: Excisão alargada do tumor primário e observação com ecografia ganglionar frequente;
 - Resultados: taxas de sobrevivência e recorrência.

- Papel do esvaziamento ganglionar – Questão clínica 2:
 - População: Doentes com melanoma cutâneo primário recentemente diagnosticado;
 - Intervenção: Esvaziamento ganglionar após biópsia do gânglio sentinela positiva;
 - Comparação: Observação (sem esvaziamento ganglionar) após biópsia do gânglio sentinela positiva;
 - Resultados: taxas de sobrevivência e recorrência.

Com a aplicação destes critérios de inclusão obtiveram-se 10 artigos para a questão clínica 1 e 6 para a questão clínica 2.

Para a realização da presente revisão foi ainda necessário acrescentar 5 referências bibliográficas que não constavam na pesquisa de base por forma a melhor contextualizar o tema – 4 *guidelines* de prática clínica e um artigo que descreve como é realizado atualmente o estadiamento do melanoma cutâneo. A Figura 1 sintetiza o processo de seleção das fontes de informação.

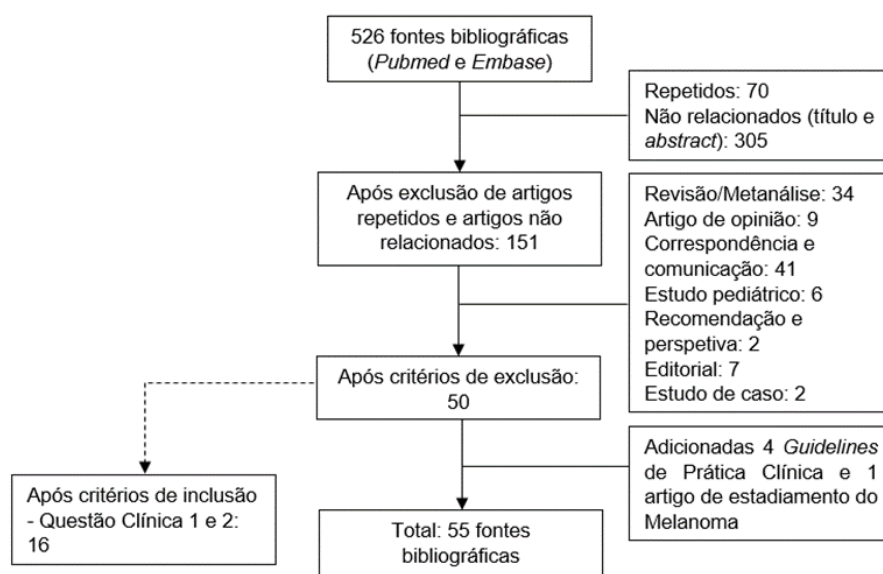


Figura 1 – Fluxograma da seleção do estudo.

Posto isto, após seleção das referências bibliográficas pesquisadas e a inclusão de outras adicionais necessárias, 55 fontes serviram de base para a elaboração da presente revisão: 39 estudos retrospectivos, 5 estudos prospetivos, 3 estudos randomizados e controlados, 1 artigo descritivo, 6 *guidelines* de prática clínica e ainda 1 artigo que descreve as alterações atuais no estadiamento do melanoma cutâneo.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Melanoma cutâneo

O melanoma cutâneo é um tumor resultante da transformação e proliferação maligna dos melanócitos (células na epiderme produtoras de melanina) que tem aumentado significativamente a sua incidência, sendo responsável por aproximadamente 75% de todas as mortes por cancro da pele.(1,2,8) Este aumento de incidência pode ser atribuído a vários fatores, tais como, ao aumento de comportamentos de risco, aumento da vigilância e ainda a existência de melhores meios de diagnóstico.(9)

Importantes fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo são: história de queimaduras solares, exposição intermitente a radiação ultravioleta, cabelo ruivo ou loiro e história familiar de melanoma.(2)

Apesar de poderem ocorrer metástases hematogêneas, a maioria dos doentes com melanoma apresentarão primeiramente metástases linfáticas. Portanto, tendo em conta a progressão típica da doença e as suas implicações prognósticas, uma abordagem lógica de estadiamento é primeiro avaliar a drenagem linfática regional, uma vez que é provavelmente o primeiro local de metastização e o prognóstico será bastante determinado pela existência ou não de envolvimento ganglionar.(9)

A sobrevivência neste tumor cutâneo agressivo está intimamente correlacionada com a espessura tumoral, apresentando taxas de sobrevivência a 10 anos de cerca de 92% em tumores T1, que diminui para 80% em T2, 63% em T3 e 50% em T4 (ANEXO - Definição de tumor primário (T)).(10,11)

3.2. Abordagens ganglionares em doentes com melanoma

3.2.1. Biópsia do gânglio sentinela

O gânglio sentinela é definido como o gânglio linfático para o qual os vasos linfáticos do tumor drenam diretamente, englobando todos os gânglios com risco direto de receberem células tumorais, assumindo-se assim que, se este for negativo, os outros gânglios da mesma área de drenagem linfática também estarão livres de tumor.(1,2,4,6,8) No entanto, é de referir que o melanoma pode drenar diretamente para mais que uma região linfática, o

que acontece frequentemente quando localizado na linha média do tronco ou na região da cabeça e pescoço.(2)

A biópsia do gânglio sentinela foi descrita pela primeira vez em 1992 por *Morton et al.* e desde 1999 é definida pela Organização Mundial de Saúde como o procedimento *standard* para o estadiamento patológico de doentes com melanoma cutâneo localizado, sendo um importante fator prognóstico de sobrevivência, permitindo a deteção de doença clinicamente oculta através de um método pouco invasivo que determina se células tumorais estão presentes no gânglio sentinela.(1,2,8,12–14) Sendo a biópsia do gânglio sentinela o fator prognóstico mais poderoso em melanomas localizados.(15–17) Posto isto, o conhecimento do estado ganglionar regional ajuda a determinar o prognóstico, facilita estratégias para controlo de doença regional e auxilia ainda na seleção de doentes que possam beneficiar de terapia adjuvante.(7,13)

Antes do advento da biópsia do gânglio sentinela, o esvaziamento ganglionar eletivo com remoção profilática de todos os gânglios linfáticos regionais em doentes sem doença ganglionar evidente era realizado, sendo que este é um procedimento muito mais invasivo, em que metástases ganglionares são detetadas em cerca de 20% dos casos.(2,4,9,16,18)

A biópsia do gânglio sentinela é geralmente oferecida em doentes com melanoma primário com espessura maior a 1 mm (melanomas de espessura intermédia, em geral, apresentam taxas de biópsia de gânglio sentinela positiva de 20%), sendo que geralmente se a espessura for menor (o que representa a maioria dos melanomas recém-diagnosticados – cerca de 50-59% (havendo estudos que afirmam mesmo uma incidência de até 70%)), o procedimento não é geralmente recomendado dada a baixa taxa global prevista de metástases ganglionares, acarretando riscos desnecessários, aos quais se associam custos significativos e ainda pouca informação prognóstica e benefício na sobrevivência. No entanto, é de referir que apesar de baixo risco de mortalidade, alguns desses doentes (<10%) irão eventualmente desenvolver doença metastática, que poderá afetar os gânglios regionais, pelo que estes poderão beneficiar da biópsia.(19–23) Assim sendo, as *guidelines* atuais de prática clínica nestes tumores de baixa espessura têm em conta outros potenciais fatores de alto risco para além da espessura tumoral.(19,20,23)

No entanto, é de ressaltar que o uso da biópsia do gânglio sentinela em melanomas com espessuras >4 mm também é controversa, uma vez que nestes casos existe uma elevada taxa de doença oculta sistémica (>70%) e envolvimento regional (>60%) no momento do diagnóstico, pelo que a biópsia pode ter um benefício limitado tendo em conta

estes aspetos. Porém, por outro lado pesa o facto desta técnica fornecer um estadiamento mais preciso, informação prognóstica e ainda auxiliar na decisão terapêutica, permitindo seleccionar doentes que beneficiam de terapia adjuvante.(7,10,11,19,24–26)

A Tabela I visa sintetizar o preconizado em algumas das principais *guidelines* de prática clínica.

Tabela I – Guidelines de prática clínica de realização de biópsia de gânglio sentinela.

Referência	Guidelines	Ano
<i>American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology (ASCO/SSO) (27)</i>	<i>“Routine SLNB is not recommended for patients with thin melanomas that are T1a (nonulcerated lesions <0.8 mm in Breslow thickness). SLN biopsy may be considered for thin melanomas that are T1b (0.8 to 1.0 mm Breslow thickness or <0.8 mm Breslow thickness with ulceration) after a thorough discussion with the patient of the potential benefits and risk of harms associated with the procedure. SLNB is recommended for patients with intermediate thickness melanomas (T2 or T3; Breslow thickness of >1.0 to 4.0 mm). SLN biopsy may be recommended for patients with thick melanomas (T4; >4.0 mm in Breslow thickness), after a discussion of the potential benefits and risks of harm.”</i>	2018
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (28)</i>	<i>“In general, SLNB is not recommended for primary melanomas ≤0.75 mm thick, unless there is significant uncertainty about the adequacy of microstaging. For melanomas 0.76 to 1.0 mm thick, SLNB may be considered in the appropriate clinical context. Conventional risk factors for positive SLN, such as ulceration, high mitotic rate, and lymphovascular invasion, are very uncommon in melanomas ≤0.75 mm thick. When presente, SLNB may be considered on an individual basis.”</i>	2016
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO) (29)</i>	<i>“SLNB in melanoma with a tumour thickness of > 1 mm and > 0.75 mm and additional risk factors such as ulceration or mitotic rate (pT1b) are recommended for precise staging”.</i>	2015
<i>British Association of Dermatology (BAD) (30)</i>	<i>“SLNB is normally considered for patients with melanoma ≥1 mm, however, the risk of a positive SLNB in a melanoma <1.0 mm is still 5%. SLNB can be considered in stage IB melanoma (Breslow thickness ≤1.0 mm with ulceration or mitoses ≥1/mm²).”</i>	2010
<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC) (31)</i>	<i>“Recommends that SLNB be performed as a staging procedure in patients for whom the information will be useful in planning subsequent treatments and follow-up regimens. Specifically, the procedure should be discussed with (and recommended for) otherwise healthy patients who have T2, T3, and T4 melanomas and clinically uninvolved regional lymph nodes; the procedure should be recommended selectively for patients with T1b melanomas (Breslow thickness ≤1.0 mm with ulceration or mitoses ≥ 1/mm²).”</i>	2009
Abreviaturas e siglas: AJCC: American Joint Committee on Cancer; ASCO/SSO: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology; BAD: British Association of Dermatology; ESMO: European Society for Medical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SLN: Sentinel Lymph Node; SLNB: Sentinel Lymph Node biopsy.		

Apesar de diversos fatores terem sido identificados como preditores de gânglio sentinela positivo, em poucos se conseguiu provar serem fatores preditores independentes, sendo a espessura *Breslow* o preditor mais consistente.(8,24) Outros fatores preditores de gânglio sentinela positivo são: a idade (jovem ≤ 45 anos; permanecendo dúvida na utilidade em doentes com mais de 75 anos), género (masculino), localização primária do melanoma (tronco), tipo de melanoma (nodular), ulceração, taxa mitótica ($\geq 1/\text{mm}^2$), nível de *Clark* ($\geq \text{IV}$), invasão linfovascular (presença de células tumorais na pequena circulação ou vasos linfáticos) e margem excisional positiva.(6,8,9,12,16,18,32) Acrescentando-se ainda a estes: disseminação/extensão extracapsular, existência de microssatélites tumorais do tumor primário, mais de três gânglios linfáticos comprometidos, mais de duas áreas de drenagem ganglionar linfática envolvidas e ainda doente sob imunossupressão.(5)

Contraindicações à biópsia do gânglio sentinela incluem mau estado geral de saúde, metastização local ou sistémica conhecida e cirurgia prévia extensa na região do tumor primário ou dos gânglios linfáticos alvo. Sendo que a biópsia também não deve ser oferecida em doentes com melanoma primário e metástases satélite ou doença em trânsito pois neste caso já é estadio III e a informação dada pelo procedimento não altera o prognóstico e a abordagem terapêutica. De ressaltar ainda que se o local da biópsia estiver inflamado ou infectado, o procedimento deve ser adiado até sua resolução.(2)

Para além do papel da biópsia do gânglio sentinela na abordagem do melanoma cutâneo primário, depois da terapia apropriada deste, uma pequena percentagem de doentes sofrerá recorrência local, metástases satélite e/ou doença em trânsito, pelo que nestes casos, a biópsia poderá ajudar a identificar os doentes que poderão beneficiar de terapêutica sistémica ou linfadenectomia, tendo assim implicações prognósticas e terapêuticas.(2,33)

É ainda de referir que a biópsia do gânglio sentinela tem um efeito mínimo no fluxo linfático, não aumentando o risco de recorrência local ou metástases em trânsito, tendo implicações benéficas no desenvolvimento de estratégias de terapia adjuvante e resultando também em menor dano comparativamente ao esvaziamento ganglionar completo.(34)

Caso haja suspeita prévia de invasão ganglionar, quer pelo exame físico, quer por técnica imagiológica, uma citologia aspirativa por agulha fina deve ser considerada para diagnóstico anatomopatológico. Se esta não fornecer o diagnóstico, a biópsia do gânglio é então apropriada.(2)

3.2.1.1. Técnica de biópsia do gânglio sentinela

A prática atual de biópsia do gânglio sentinela consiste na injeção intradérmica de um colóide radioativo (Tecnésio-99m – $t_{1/2} = 6h$) na lesão primária ou no local da biópsia excisional no sentido de identificar a drenagem linfática, linfocintigrafia pré-operatória – com a possibilidade de uso complementar de imagens híbridas SPECT/CT (*Single-photon emission computed tomography/Computed Tomography*) que fornecem informação anatômica detalhada – e localização intra-operatória utilizando uma sonda gama, com ou sem o uso de técnica complementar com um corante azul (os canais linfáticos corados são seguidos cirurgicamente até se alcançar o gânglio linfático sentinela corado) ou mais recentemente com agentes fluorescentes como indocianina verde.(1,2,4,6) Já a técnica inicialmente descrita por *Morton et al.* em 1992 utilizava apenas o corante azul, sendo que a introdução do radioisótopo ocorreu em 1998 por *Gershenwald et al.*(3)

A combinação atual de linfocintigrafia pré-operatória, coloração perioperatória com corante azul e localização guiada por sonda gama intra-operatória é designada de técnica tripla.(18) A biópsia é depois realizada sob anestesia local ou geral cerca de 1-2 horas após a linfocintigrafia.(2,6)

A avaliação histopatológica envolve coloração com hemoxicilina-eosina e avaliação imunohistoquímica geralmente com proteína S100, melan-A e *Human Melanoma Black 45 (HMB-45)*.(2)

3.2.2. Esvaziamento ganglionar

Antes do advento da biópsia do gânglio sentinela, o esvaziamento ganglionar completo era rotineiramente realizado para o estadiamento de doentes sem doença ganglionar clinicamente evidente. Atualmente, o esvaziamento ganglionar está recomendado apenas em doentes com biópsia ganglionar positiva (em cerca de 12-25% é encontrado envolvimento ganglionar adicional), sendo que após este procedimento deve discutir-se atualmente a realização de tratamento adjuvante.(2,7,35–37)

No entanto, o benefício do esvaziamento ganglionar permanece incerto, sendo que aproximadamente 75-80% dos doentes não terão gânglios adicionais afetados, levantando a questão se o esvaziamento ganglionar será necessário em todos os doentes com biópsia

ganglionar positiva, podendo ser evitada em doentes de baixo risco obtidos através de estratificação de risco para gânglios não sentinela positivos.(38)

Assim sendo, só doentes com envolvimento adicional de gânglios linfáticos não sentinela poderiam beneficiar de esvaziamento ganglionar completo, havendo parâmetros que têm sido estudados como preditores de envolvimento de gânglios linfáticos não sentinela, podendo contribuir para seleção de subgrupos de doentes que realmente beneficiarão deste procedimento. Exemplos destes parâmetros são: diâmetro máximo do depósito, envolvimento subcapsular/parenquimatoso e profundidade da penetração tumoral. Vários estudos concluíram que, em doentes selecionados (pouca invasão tumoral no gânglio sentinela e depósitos subcapsulares), existe um baixo risco de invasão de gânglios linfáticos não sentinela, podendo assim beneficiar de observação ganglionar frequente com ecografia ou outra modalidade em vez de esvaziamento ganglionar.(35–37)

Apesar do exposto, a presença de micrometástases <0.1mm nos gânglios sentinelas, não invalida por completo a existência de metástases em gânglios adicionais.(39)

A taxa de complicações do esvaziamento ganglionar é significativamente maior que a da biópsia do gânglio sentinela: linfedema, hematoma, cicatriz hipertrófica, seroma, infecção, disfunção nervosa, dor, déficit funcional e trombose venosa profunda, as quais podem reduzir a qualidade de vida do doente.(2,4,9,35,40)

3.2.3. Observação com ecografia ganglionar frequente

Uma alternativa ao esvaziamento ganglionar após biópsia do gânglio sentinela positiva, ou mesmo à própria biópsia, é a observação ganglionar frequente com ecografia, podendo-se optar por diversos modelos de seguimento, por exemplo, a cada 2 ou 3 meses durante os primeiros 2 anos, cada 6 meses entre os 3-5 anos e depois anualmente.(5,35,41,42)

A presença de doença em gânglios não sentinela é o fator preditor mais importante de baixa sobrevida em doentes que fazem esvaziamento ganglionar após biópsia do gânglio sentinela positiva. Por outro lado, alguns doentes não terão doença em gânglios não sentinela, embora mantenham risco significativo de desenvolver doença à distância, o que pode argumentar contra o esvaziamento ganglionar por rotina, a somar à morbidade associada e ao controverso impacto na sobrevivência.(41)

De referir que a resolução da ecografia na deteção de metástases ganglionares é de 3 mm na região do pescoço, 4 mm na região inguinal e 5 mm na axila – áreas em que o exame físico apenas deteta adenopatias com pelo menos 1 cm de tamanho.(43) Em relação à sensibilidade e especificidade, a sensibilidade da ecografia é de 92-99% com uma especificidade de 98% (sensibilidade de 46% e especificidade de 76% na deteção de metástases ganglionares não clinicamente evidentes), enquanto o exame físico apresenta uma sensibilidade de 25-51% com uma especificidade de 91-98%.(41,43)

3.3. Interesse da biópsia do gânglio sentinela

Seguindo os critérios de inclusão para a seleção de artigos que nos permitem aferir o interesse da biópsia do gânglio sentinela (descritos na secção de MATERIAIS E MÉTODOS – Questão Clínica 1) apuraram-se 10 estudos que cumprem esses critérios de inclusão, permitindo comparar taxas de sobrevivência e/ou recorrência entre os 2 grupos de estudo (Intervenção: excisão local alargada (do tumor primário) e biópsia do gânglio sentinela; Comparação: excisão local alargada (do tumor primário) e observação ganglionar). Procedendo-se a esvaziamento ganglionar caso a biópsia do gânglio sentinela seja positiva ou haja evidência de desenvolvimento de metástases ganglionares.

A Tabela II sintetiza as características dos estudos.

Tabela II – Características dos estudos biópsia do gânglio sentinela *versus* observação ganglionar.

Artigo	Tipo de Estudo	Nº de doentes	Idade (anos)	Sexo (% homens)	Espessura Breslow (mm)	Localização primária do melanoma (%)	Follow-up
<i>Beger et al.</i> , 2013 (44)	Retrospectivo (instituição única) (1999-2009)	977 (419 com espessura ≥ 1 mm). Foram excluídos tumores da cabeça \rightarrow 364 (BGS: 201; OBS: 163)	18-85 (pico aos 60-70)	BGS: 57.7 OBS: 52.8	≥ 1 mm (1-2: 157; >2-4: 130; >4: 77)	BGS: Pescoço: 1.99 M.sup.: 15.42 Tronco ant.: 13.93 Tronco post.: 30.35 M. inf.: 38.31 OBS (exclusão de tumores >4mm): Pescoço: 0 M. sup.: 24.79 Tronco ant.: 17.94 Tronco post.: 24.79 M. inf.: 32.48	10 anos

<i>Morton et al., 2014 (MSLT-I)</i> (45)	Fase III RCT	Espessura intermédia (1.2-3.50 mm) – BGS: 805; OBS: 522 Espessura grande (>3.50 mm) – BGS: 185; OBS: 126	Mediana: BGS: 53 OBS: 53	BGS: 58 OBS: 55	Mediana: SLNB: 1.8 OBS: 1.9	BGS: Membros: 46.5 Outra: 53.5 OBS: Membros: 42.6 Outra: 57.4	10 anos
<i>Kachare et al., 2014</i> (46)	Coorte retrospectivo – SEER (2003-2008)	15274 <i>Unmatched cohort:</i> 15274 (BGS: 10605; OBS: 4669) <i>Matched cohort:</i> 7910 (BGS: 3955; OBS: 3955)	Mediana: 71 (18-103) BGS: 70 (18-96) OBS: 71 (18-103)	62.3 BGS: 61.8 OBS: 62.8	BGS: 1.01-2.00: 63.6% 2.01-4.00: 36.4% OBS: 1.01-2.00: 64.5% 2.01-4.00: 35.5%	BGS: Extremidades: 41.7 Tronco: 26.6 Cabeça e pescoço: 31.7 OBS: Extremidades: 43.0 Tronco: 27.4 Cabeça e pescoço: 29.7	Dados de <i>follow-up</i> até 2010. Mediana - 45 meses (0-95)
<i>Sperry et al., 2014</i> (47)	Coorte retrospectivo – SEER (2004-2011)	<i>Pre-Matching:</i> 7266 BGS: 3885 OBS: 3381 <i>Post-Matching:</i> 5102 BGS: 2551 OBS: 2551	Média: BGS: 66.2±13.8 OBS: 66.2±14.3	BGS: 50 OBS: 50	Média: BGS: 2.4±1.8 OBS: 2.3±2.1	Cabeça e pescoço: 100	–
<i>van der Ploeg et al., 2014</i> (48)	Retrospectivo (instituição única; 1992-2008)	5840 BGS: 2909 OBS: 2931	Média: BGS: 56.1±0.3 OBS: 60.2±0.3	BGS: 59.9 OBS: 57.3	Mediana: BGS: 1.8 (74.6% intermédio) Obs: 1.5 (58.9% intermédio) Média: BGS: 2.47±0.03 OBS: 2.33±0.04	BGS: Extremidades: 45.5 Tronco: 39.1 Cabeça e Pescoço: 15.4 OBS: Extremidades: 39.7 Tronco: 35.2 Cabeça e pescoço: 25.1	Mediana: BGS – 44 meses (20-76); OBS: 40 meses (18-81)
<i>Kachare et al., 2015</i> (49)	Retrospectivo (SEER 2003-2010)	4571 BGS: 2746 (60.1%) OBS: 1825 (39.9%)	Mediana: 71 (18 - 106) BGS: 65 (18-99) OBS: 79 (18-106)	64.3 BGS: 65.2 OBS: 62.8	Grande espessura: >4 mm	BGS: Cabeça e pescoço: 22.1 Extremidades: 45.6 Tronco: 32.3 OBS: Cabeça e pescoço: 39.3 Extremidades: 37.9 Tronco: 22.8	Mediana - 23 meses (0-95) BGS: 26 meses (0-95) OBS: 19 meses (0-95)
<i>Ribero et al., 2015</i> (50)	Retrospectivo (instituição única; 1999-2011)	350 BGS: 178 (50.8%) OBS: 172 (49.2%)	Mediana: 65.4 (24.9-93) BGS: 60.9 OBS: 71	62.3 BGS: 70 OBS: 44.5	Grande espessura: >4 mm (média 7±3.42)	BGS: Cabeça/ pescoço: 11.6 Tronco: 40.4 Extremidades	Mediana - 30.6 meses (2.5 - 193.9)

						superiores: 6.7 Extremidades inferiores: 41.5 OBS: Cabeça/ pescoço: 17.4 Tronco: 38.4 Extremidades sup.: 13.4 Extremidades inferiores:30.8	
<i>Chen et al., 2016</i> (51)	Retrospectivo (SEER 2004-2012)	56285 → 47351 elegíveis BGS 28443 (60.1%) OBS: 18908	Mediana: 63	BGS: 61.2 OBS: 59.8 61.6	> 1mm Mediana: 1.50	BGS: Cabeça/ pescoço: 17.58 Tronco: 32.10 Extremidades: 50.15 Desconhecido: 0.17 OBS: Cabeça/ pescoço: 31.71 Tronco: 28.18 Extremidades: 39.70 Desconhecido: 0.41	Mediana - 37 meses
<i>Ipenburg et al., 2017</i> (43)	Coorte retrospectivo (instituição única) (2000-2009)	3148 BGS: 2945 OBS: 203	Média: BGS: 57±15.3 OBS: 62±16.9	BGS: 59.7 OBS: 68.5	Mediana: BGS 1.80 (0.95-2.65) OBS: 1.65 (0.85-2.45)	BGS: Cabeça e pescoço: 15.8 M. sup.: 26.2 M. inf.: 25.1 Tronco: 32.8 OBS: Cabeça e pescoço: 37.9 M. sup.: 7.4 M. inf.: 22.2 Tronco: 32.5	Mediana-42 meses
<i>Boada et al., 2018</i> (52)	Retrospectivo multicêntrico (5 hospitais; 1997-2015)	1211 → 1109 <i>Before matching:</i> BGS: 660 OBS: 449 <i>After matching:</i> BGS: 376 OBS: 376	Média: BGS: 64.4±11.8 OBS: 66.6±16.1	BGS: 63 OBS: 60	>4 mm Mediana: BGS: 6 (5-8) OBS: 6 (5-9)	BGS: Cabeça/ pescoço: 21 Membros: 23 Tronco: 41 Mãos/pés: 14 Outra: 1 OBS: Cabeça/ pescoço: 23 Membros: 24 Tronco: 35 Mãos/pés:14 Outra:4	Mediana - 40 meses

Abreviaturas e siglas: BGS: Biópsia do Gânglio Sentinela; *MSLT-I: Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*; OBS: Observação ganglionar; *RCT: Randomized Controlled Trial*; *SEER: Surveillance Epidemiology and End Results*.

Em relação aos estudos apresentados, a idade mediana dos participantes dos estudos varia entre os 53 e 71 anos, sendo de referir que tendo em conta os dados disponibilizados há apenas um estudo em que se verifica uma maior diferença de medianas de idades entre os 2 grupos (BGS: 65; OBS: 79).(49)

Em ambos os grupos avaliados, na maioria dos estudos a percentagem de doentes do sexo masculino foi superior a 50% e a maioria inclui diversas localizações do melanoma primário (nomeadamente, cabeça e pescoço, tronco e membros), havendo um estudo que considera apenas localização exclusiva na cabeça e pescoço.(47)

De referir ainda que na maioria dos estudos, os melanomas apresentavam espessura *Breslow* intermédia (1-4 mm), sendo que em 3 estudos os melanomas considerados tinham exclusivamente >4 mm.(49,50,52) Não havendo nenhum estudo que considerasse exclusivamente melanomas com espessura <1mm.

Salienta-se o estudo de *Morton et al. (MSLT-I)*, pelo maior tempo de seguimento (10 anos) e pelo facto de ser o único destes estudos que é controlado e randomizado.

Dos artigos acima mencionados, a Tabela III sintetiza os resultados das taxas de sobrevivência e de recorrência.

Tabela III – Resultados das taxas de sobrevivência e recorrência dos estudos biópsia do gânglio sentinela versus observação ganglionar.

Artigo	Sobrevivência <i>MSS (Melanoma-specific survival)</i> <i>/ DSS (Disease-specific survival)</i>	Recorrência <i>DFS (Disease-free survival)</i> <i>/ DFI (Disease-free interval)</i>	Conclusões
<i>Beger et al., 2013 (44)</i>	Mortes relacionadas com melanoma são menos frequentes no grupo BGS (8.8%) versus grupo de controlo (17.1%) (P<0.001) <i>10-year survival</i> – 86.4% BGS versus 64.5% OBS (Analisar estes achados com cuidado – grupo de controlo com mais comorbilidades e mais tumores >4mm)	BGS – menor taxa de recorrência (10.6% versus 33.3%; P<0.001)	BGS com efeito positivo na <i>DFS</i> . Relativamente à <i>MSS</i> , a análise dos achados deve ser cuidadosa – necessário estudos multicêntricos prospectivos randomizados.
<i>Morton et al., 2014 (MSLT-I) (45)</i>	Melanoma de espessura intermédia – <i>10-year MSS</i> : BGS: 81.4±1.5% OBS: 78.3±2.0% (HR 0.84; IC 95%, 0.64-1.09; P=0.18) Melanoma de grande espessura – <i>10-year MSS</i> :	Melanoma de espessura intermédia – <i>10-year DFS</i> : BGS: 71.3±1.8% OBS: 64.7±2.3% (HR 0.76; IC 95%, 0.62-0.94; P=0.01) Melanoma de grande espessura <i>10-year DFS</i> :	Sem diferença significativa em <i>MSS</i> , mas <i>DFS</i> foi significativamente melhor no grupo de biópsia para ambas as espessuras (intermédia e grande).

	BGS: 58.9±4.1% OBS: 64.4±4.6% (HR 1.12; IC 95%, 0.76-1.67; P=0.56)	BGS: 50.7±4.0% OBS: 40.5±4.7% (HR 0.70; IC 95%, 0.50-0.96; P=0.03)	
<i>Kachare et al.</i> , 2014 (46)	5-year MSS: BGS: 85.7% versus OBS: 84.0% (P=0.02) MSS (análise multivariada): HR 1.18; IC 95%, 1.04-1.34; P=0.009	Não avaliado (informação sobre recorrência não disponível no registo <i>SEER</i>)	BGS está associada a uma modesta vantagem de sobrevivência.
<i>Sperry et al.</i> , 2014 (47)	5-year DSS: Melanoma – espessura pequena (0.75-1mm): BGS: 95%, OBS: 97% (P=0.25); intermédia (1- 4mm): BGS: 89%, OBS: 88% (P=0.30), grande (>4mm): BGS: 73%, OBS: 68% (P=0.22) DSS (<i>Cox proportional-hazards model</i>): baixa espessura – HR 1.53 (IC 95%, 0.75-3.13; P=0.24); intermédia – HR 0.87 (IC 95%, 0.66-1.14; P=0.31); grande – HR 0.80 (IC 95%, 0.56-1.15; P=0.23)	Não avaliado (informação sobre recorrência não disponível no registo <i>SEER</i>)	Não demonstrou associação significativa entre melhoria de sobrevivência e BGS.
<i>van der Ploeg et al.</i> , 2014 (48)	5-year MSS - Análise univariada: BGS: 85.0%; OBS: 85.8% (P=0.560) Análise multivariada - MSS: HR 1.04 (IC 95%, 0.88-1.22; P=0.642)	Análise multivariada - DFS: HR 1.40 (IC 95%, 1.23-1.58, P<0.001)	MSS sem diferença significativa entre os grupos, mas BGS melhorou DFS e assim o controlo regional da doença.
<i>Kachare et al.</i> , 2015 (49)	5-year DSS: Análise univariada: BGS: 65% versus OBS: 62% (P=0.008) Análise multivariada: HR 1.09; IC 95%, 0.95-1.25; P=0.20	Não avaliado (informação sobre recorrência não disponível no registo <i>SEER</i>)	BGS em tumores de grande espessura tem valor para estadiamento, mas não está associada a melhoria de DSS.
<i>Ribero et al.</i> , 2015 (50)	DSS (análise multivariada): HR 0.77; IC 95%, 0.53-1.12; P=0.176	DFI (análise multivariada): HR 0.59; IC 95%, 0.43-0.79; P=0.001	Papel protetor da BGS em termos da DFI, mas não da DSS.
<i>Chen et al.</i> , 2016 (51)	5-year MSS: BGS 91.5%, OBS 90.3% (P<0.001)	Não avaliado (informação sobre recorrência não disponível no registo <i>SEER</i>)	BGS com significativa melhoria de MSS.
<i>Ipenburg et al.</i> , 2017 (43)	5-year MSS - Análise univariada: BGS 84%, OBS 87% (P=0.73) MSS - Análise multivariada: HR 0.88; IC 95%, 0.53-1.48; P=0.64	5-year recurrence-free survival - Análise univariada: BGS 74%, OBS 63% (P=0.003) Recurrence free-survival - Análise multivariada: HR 1.59; IC 95%, 1.16-2.18, P=0.004	MSS similar entre os 2 grupos, mas recurrence - free survival pior no grupo de observação.
<i>Boada et al.</i> , 2018 (52)	Análise multivariada - MSS: HR 0.84; IC 95%, 0.65-1.08, P=0.165	Análise multivariada - DFS: HR 0.74; IC 95%; 0.61-0.90; P=0.002	BGS está associada a melhor DFS mas não MSS em melanomas espessos, após ajustamento com fatores de prognóstico clássicos.
Abreviaturas e siglas: BGS: Biópsia do Gânglio Sentinela; DFI: Disease-free interval (tempo de recorrência na região do tumor primário); DFS: Disease-free survival; DSS: Disease-specific survival; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; MSLT-I: Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I; MSS: Melanoma-specific survival (sobrevivência desde diagnóstico até morte por melanoma); OBS: Observação ganglionar.			

Como demonstrado na Tabela III, e tendo em conta o anteriormente referido de que o estudo de *Morton et al. (MSLT-I)* é de todos os estudos o que apresenta uma melhor qualidade em termos de grau de evidência dos resultados obtidos, pode-se verificar que neste estudo não se demonstrou uma diferença significativa em termos de sobrevivência (*MSS – Melanoma-specific survival* → *MSS* aos 10 anos: Melanoma de espessura intermédia – HR: 0.84 (IC 95%, 0.64-1.09; P=0.18); Melanoma de grande espessura – HR: 1.12 (IC 95%, 0.76-1.67; P=0.56)), mas a sobrevivência livre de doença (*DFS – Disease-free survival*) foi significativamente melhor no grupo de biópsia para ambas as espessuras consideradas (*DFS* aos 10 anos: Melanoma de espessura intermédia – HR: 0.76 (IC 95%, 0.62-0.94; P=0.01); Melanoma de grande espessura – HR: 0.70 (IC 95%, 0.50-0.96; P=0.03)). Resultados estes congruentes com a maioria dos outros estudos que mostraram também uma melhoria significativa em relação ao tempo de recorrência da doença (*DFS/DFI – Disease-free interval*) no grupo da biópsia relativamente ao de observação ganglionar, mas estes resultados não se reproduziram nas taxas de sobrevivência (*MSS/DSS – Disease-specific survival*).

No entanto, há 2 estudos que mostram uma diferença significativa na sobrevivência específica (*MSS*) entre os 2 grupos em comparação – o estudo de *Kachare et al.* de 2014 em que apenas foram considerados melanomas de espessura intermédia e o de *Chen et al.* em que foram incluídos melanomas de espessura intermédia e de grande espessura. Sendo que em nenhum destes estudos foram avaliadas taxas de recorrência.

De referir que não foram encontradas diferenças significativas entre os 2 grupos em comparação para qualquer espessura de melanoma no único estudo (o de *Sperry et al.*, 2014) que inclui doentes com melanoma primário exclusivamente localizados na cabeça e pescoço.

3.4. Papel do esvaziamento ganglionar

A outra questão clínica em que a presente revisão se foca prende-se com o procedimento a seguir caso a biópsia do gânglio sentinela tenha um resultado positivo, colocando-se as hipóteses de esvaziamento ganglionar ou de observação ganglionar (sem esvaziamento). Assim sendo, seguindo os critérios de inclusão para a seleção de artigos que nos permitem aferir o papel do esvaziamento ganglionar (descritos na secção de MATERIAIS E MÉTODOS – Questão Clínica 2) apuraram-se 6 estudos que comparam taxas de sobrevivência e/ou recorrência entre os 2 grupos – Esvaziamento ganglionar

completo após biópsia ganglionar positiva *versus* Observação ganglionar (sem esvaziamento) após biópsia ganglionar positiva. Sendo que no grupo de observação apenas se procede ao esvaziamento ganglionar se recorrência da doença.

A Tabela IV sintetiza as características dos estudos.

Tabela IV – Características dos estudos esvaziamento ganglionar completo *versus* observação ganglionar após BGS positiva.

Artigo	Tipo de Estudo	Nº de doentes	Idade (mediana - anos)	Sexo (% homens)	Espessura Breslow (mm)	Localização primária do melanoma (%)	Follow-up (mediana - meses)
<i>Satzger et al.</i> , 2014 (35)	Retrospectivo (instituição única, Abr 2000 – Dez 2009)	305 ESV: 247 OBS: 58	ESV: 60 (18-87) OBS: 64 (10-91)	ESV: 56 OBS: 47	Mediana: ESV: 2.6 (1.0-17.0) OBS: 2.3 (1.0-13.0)	ESV: Cabeça/ pescoço: 8 Tronco: 42 Extremidades: 50 OBS: Cabeça/ pescoço: 2 Tronco: 47 Extremidades: 51	44.2 (5.3-126.3)
<i>Bamboot et al.</i> , 2014 (41)	Retrospectivo (<i>melanoma database</i> ; 1994-2012)	495 ESV: 328 OBS: 167	ESV: 56 (7-90) OBS: 66 (8-95)	ESV: 63 OBS: 63	Mediana: ESV: 2.8 (0.7-38) OBS: 2.8 (0.7-18)	ESV: M. sup.: 10 M. inf.: 32 Cabeça/ pescoço: 11 Tronco: 42 Desconhecida/ Outra: 5 OBS: M. sup.: 14 M. inf.: 43 Cabeça/ pescoço: 13 Tronco: 28 Desconhecida/ Outra: 2	ESV: 80 OBS: 23
<i>Melstrom et al.</i> , 2014 (53)	Retrospectivo (3 centros – 1994-2010)	97 ESV: 76 OBS: 21	ESV: 53 (24-77) OBS: 58 (19-89)	ESV: 74 OBS: 76	Mediana: ESV: 3 (0.8-1.2) OBS: 4.2 (1.2-10.5)	ESV: Tronco: 71 Extremidades: 16 Cabeça e pescoço: 13 OBS: Tronco: 67 Extremidades: 19 Cabeça e pescoço: 14	–

<i>Lee et al.</i> , 2016 (42)	Retrospectivo (instituição única, Jan 1991 – Jun 2013) (doentes envolvidos no <i>MSLT-II</i> foram excluídos)	471 ESV: 375 OBS: 96	ESV: 53 (4-98) OBS: 56 (7-95)	ESV: 58.7 OBS: 66.7	Média: ESV: 3.0±3.6 OBS: 3.1±2.7	ESV: Cabeça/ pesçoço: 15.2 M. Sup.: 16.0 Tronco: 40.0 M. inf.:28.8 OBS: Cabeça/ pesçoço: 19.8 M. Sup.: 11.5 Tronco: 45.8 M. inf.: 22.9	76 ESV: 81.4 OBS: 45.4
<i>Leiter et al.</i> , 2016 (<i>DeCOG-SLT</i>) (54)	Multicêntrico (41 centros), RCT fase III (1 Jan 2006 – 1 Dez 2014; por dificuldades no recrutamento e baixa taxa de eventos o recrutamento acabou mais cedo)	473 ESV: 240 OBS: 233	ESV: 57 (47.0-67.8) OBS: 56 (45.0-66.0)	ESV: 59 OBS: 64	≥1mm Mediana: ESV: 2.4 (1.6-4.0) OBS: 2.4 (1.5-3.85)	ESV: Tronco: 53 M. sup.: 15 M. inf.: 32 OBS: Tronco: 51 M. sup.: 13 M. inf.: 36	35 (20-54) ESV: 33 (17-50) OBS: 35.5 (22.7-57)
<i>Faries et al.</i> , 2017 (<i>MSLT-II</i>) (5)	Multicêntrico (63 centros), RCT fase III (Dez 2004 – Mar 2014)	1755 ESV: 824 OBS: 931	ESV: 53.7 (18-76) OBS: 54.9 (19-76)	ESV: 58 OBS: 59	Mediana: ESV: 2.10 (0.34-28.0) OBS: 2.10 (0.35-30.0)	ESV: Membros: 39.7 Cabeça/ pesçoço: 13.7 Tronco: 46.6 OBS: Membros: 41.0 Cabeça/ pesçoço: 13.7 Tronco: 45.2	43
Abreviaturas e siglas: BGS: Biópsia do Gânglio sentinela; <i>DeCOG-SL</i> : <i>German Dermatologic Oncology Cooperative Group</i> ; ESV: Esvaziamento ganglionar completo; <i>MSLT-II</i> : <i>Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II</i> ; OBS: Observação ganglionar; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> .							

Para aferir a importância do papel do esvaziamento ganglionar comparando com a alternativa de observação ganglionar após biópsia do gânglio sentinela positiva, há 2 estudos multicêntricos randomizados e controlados até ao momento publicados – *DeCOG-SLT* e *MSLT-II*, sendo que o *DeCOG-SLT* inclui principalmente doentes com doença micrometastática. De referir que, em ambos os estudos, os grupos em comparação são equilibrados em termos de características dos doentes e características tumorais, sendo que a maioria dos melanomas neles considerados tem uma localização primária maioritariamente no tronco e apenas o *MSLT-II* inclui tumores da cabeça e pesçoço. Em relação às espessuras *Breslow* consideradas, no *DeCOG-SLT* todos os melanomas considerados têm espessura intermédia, enquanto que no outro estudo não há restrições em relação a este parâmetro de análise.

Em relação ao *DeCOG-SLT*, que foi o primeiro estudo randomizado e controlado nesta área, viu a sua potência diminuir por ter o seu recrutamento finalizado mais cedo do que o previsto por lentidão do processo com taxa de eventos mais baixa do que o inicialmente previsto e consequentemente ter obtido um número de eventos aquém do pretendido.

De referir ainda que, em ambos os estudos, foi limitado o número de doentes com grande carga tumoral no gânglio sentinela (nestes há maior probabilidade de afeção de gânglios não sentinela), o que limita a confiança estatística dos resultados para esta subpopulação específica.

Quanto aos restantes estudos, estes foram estudos retrospectivos com informação maioritariamente de uma única instituição ou com pouco número de centros incluídos, o que limita a qualidade dos resultados obtidos.

Analisando todos os estudos de uma forma geral, verifica-se que o *MSLT-II*, para além de todas as vantagens já discutidas, é também o que apresenta uma maior população de estudo, distinguindo-se bastante também neste parâmetro face aos restantes estudos. Em relação à idade mediana dos participantes dos estudos, esta varia entre os 53 e 66 anos, sendo de referir apenas um estudo em que há uma maior diferença de medianas de idades entre os 2 grupos (ESV: 56; OBS: 66).(41) Nos 2 grupos em comparação, na maioria dos estudos a percentagem de doentes do sexo masculino foi superior a 50% e a maioria dos estudos inclui diversas localizações do melanoma primário (nomeadamente, cabeça e pescoço, tronco e membros), havendo apenas o *DeCOG-SLT* que exclui os da cabeça e pescoço. No parâmetro de espessura *Breslow* não foram aplicadas grandes limitações, havendo apenas 2 estudos (*Satzger et al.* e *DeCOG-SLT*) que apenas incluíram melanomas ≥ 1 mm. Para finalizar, o seguimento não é muito diferenciador dos estudos, mas de salientar que tanto o *DeCOG-SLT* como o *MSLT-II* são estudos ainda ativos embora com recrutamento já finalizado.

Dos artigos acima mencionados, a Tabela V sintetiza os resultados das taxas de sobrevivência e de recorrência.

Tabela V – Resultados das taxas de sobrevivência e recorrência dos estudos esvaziamento ganglionar completo versus observação ganglionar após BGS positiva.

Artigo	Sobrevivência / Recorrência	Conclusões
Satzger et al., 2014 (35)	<p><i>Recurrence rates:</i> ESV 29% versus OBS 26% (P=1.000)</p> <p><i>Recurrence free-survival:</i> Sem diferença significativa (P=0.765)</p> <p><i>Overall survival:</i> Sem diferença significativa (P=0.844)</p>	Esvaziamento ganglionar sem evidência de benefício nas taxas.
Bamboot et al., 2014 (41)	<p><i>Melanoma-specific survival (MSS):</i> ESV 110 meses versus OBS ('not reached') (P=0.09) (MSS similar) (HR 1.51; IC 95%, 0.94-2.42; P=0.09)</p> <p><i>Median recurrence free-survival:</i> ESV 34.5 meses versus OBS 20.9 meses (P=0.02)</p> <p><i>Nodal recurrence:</i> ESV 6% versus OBS 15% (P=0.002)</p> <p><i>Systemic recurrence:</i> ESV 27% versus OBS 8% (P<0.001)</p>	Esvaziamento ganglionar relacionado com menores taxas de recorrência ganglionar mas similar MSS.
Melstrom et al., 2014 (53)	<p><i>Regional nodal recurrence:</i> ESV 16% versus OBS 19% (P=1.0)</p> <p><i>Distant recurrence:</i> ESV 43% versus OBS 43% (P=1.0)</p> <p><i>Overall survival:</i> Sem diferença significativa (sobrevivência mediana: ESV 45 meses versus OBS 30 meses; P=0.6)</p>	Esvaziamento ganglionar sem benefício nas taxas.
Lee et al., 2016 (42)	<p><i>5-year MSS:</i> ESV 73.7% versus OBS 65.5% (P=0.015) (HR 0.60; IC 95%, 0.40-0.89, P=0.011)</p> <p><i>5-year nodal recurrence free survival:</i> ESV 93.1% versus OBS 84.4% (P=0.005)</p> <p><i>5-year distant metastasis free survival:</i> ESV 66.4% versus OBS 55.2% (P=0.061)</p>	Esvaziamento ganglionar associado a melhor MSS e controlo da recorrência. Mas é necessário um <i>follow-up</i> maior para constatar se diferença significativa na MSS.
Leiter et al., 2016 (DeCOG-SLT) (54)	<p><i>Overall survival:</i> HR 1.02 (IC 90%, 0.68-1.52; P=0.95)</p> <p><i>Distant metastasis-free survival:</i> HR 1.19 (IC 90%, 0.83-1.69; P=0.43)</p> <p><i>Recurrence-free survival:</i> HR 0.959 (IC 90%, 0.70-1.31; P=0.83)</p>	Sem diferença signitiva na sobrevivência entre os 2 grupos de estudo. Esvaziamento ganglionar não recomendado em doentes com melanoma com micrometástases ganglionares (diâmetro ≤1mm).
Faries et al., 2017 (MSLT-II) (5)	<p><i>3-year MSS:</i> ESV 86±1.3% versus OBS 86±1.2% (P=0.42) (HR 1.08; IC 95%, 0.88-1.34, P=0.42)</p> <p><i>3-year Disease-free survival (tempo sem nenhuma recorrência):</i> ESV 68±1.7% versus OBS 63±1.7% (P=0.05)</p> <p><i>3-year Survival without recurrence of regional nodal metastases:</i> ESV 92±1.0% versus OBS 77±1.5% (P<0.001) (HR 0.31; IC 95%, 0.24-0.41; P<0.001)</p> <p><i>3-year Distant metastasis-free survival:</i> AHR 1.10; IC 95%, 0.92-1.31; P=0.31</p>	Os resultados secundários devem ser vistos cautelosamente por falta de significância no <i>end point</i> primário (MSS). Esvaziamento ganglionar não promove um benefício significativo na sobrevivência, mas tem outros potenciais valores como melhor estadiamento e melhor controlo regional da doença.
<p>Abreviaturas e siglas: AHR: adjusted hazard ratio; BGS: biópsia do gânglio sentinela; DeCOG-SL: German Dermatologic Oncology Cooperative Group; ESV: Esvaziamento ganglionar completo; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; MSS: <i>Melanoma-specific survival</i> (sobrevivência desde diagnóstico até morte por melanoma); OBS: Observação ganglionar.</p>		

Analisando os resultados apresentados na Tabela V, constata-se que, de uma forma geral, os estudos não mostraram superioridade do esvaziamento ganglionar completo *versus* observação ganglionar após biópsia do gânglio sentinela positiva, principalmente no que concerne a taxas de sobrevivência, ressaltando alguns resultados de superioridade do esvaziamento ganglionar no controlo regional da doença (menor taxas de recorrência ganglionar), a que se associa outros potenciais valores como no estadiamento e consequente informação prognóstica.

No entanto, é de referir resultados de estudos que contradizem o atrás afirmado, nomeadamente o *Lee et al.* que conclui que o esvaziamento ganglionar está associado a melhor sobrevivência específica (*MSS*) para além do controlo da recorrência, mas os próprios autores fazem a ressalva de que é necessário um maior seguimento para se poder constatar diferença significativa na *MSS*. E ainda o *MSLT-II*, em que foi mostrada vantagem do esvaziamento ganglionar na sobrevivência livre de doença (*DFS*), mas também neste os próprios autores ressaltam que resultados secundários, como é o caso, devem ser vistos cautelosamente por falta de significância no *end point primário* (*MSS*), atribuindo este resultado da *DFS* às diferenças nas taxas de controlo da doença nos gânglios linfáticos regionais.

4. DISCUSSÃO

Em relação ao interesse da biópsia do gânglio sentinela, em que se comparou a realização de biópsia do gânglio sentinela *versus* observação ganglionar, existe apenas um estudo randomizado e controlado, sendo que a generalidade dos estudos chegam à mesma conclusão deste – biópsia está associada a menor recorrência da doença (*DFS/DFI*), associada eventualmente a melhor controlo regional da mesma, mas não a melhor sobrevida (*MSS/DSS*). Em melanomas <1mm existe menos evidência, não existindo mesmo nenhum estudo que se foque nesta subpopulação de doentes, ao contrário de doentes com melanomas de espessuras intermédia (1-4 mm) e grande (>4 mm), sendo os melanomas de espessura intermédia de longe os mais incluídos nos estudos.

Nos únicos dois estudos que demonstraram uma melhor sobrevivência específica (*MSS*) no grupo de biópsia (de *Kachare et al.*, (2014) e de *Chen et al.*), os próprios autores ressalvam a pequena diferença entre os grupos em comparação (1.7% e 1.2% respetivamente) e as limitações associadas à colheita de dados (ambos são estudos retrospectivos baseados na mesma base de dados – *SEER (Surveillance Epidemiology and End Results)*).

Em relação ao papel do esvaziamento ganglionar, em que se comparou a realização de esvaziamento ganglionar completo *versus* observação ganglionar após biópsia ganglionar positiva, apenas existem dois estudos multicêntricos randomizados e controlados com resultados publicados até ao momento, sendo que no *DeCOG-SLT*, em que se considera doentes com melanoma e micrometástases ganglionares, não se provou haver superioridade do esvaziamento, e no *MSLT-II* concluiu-se que o esvaziamento não promove benefício significativo na sobrevivência (*MSS*), mas promove um melhor controlo regional da doença.

Estes estudos utilizam como grupo de comparação (grupo de observação ganglionar), doentes sujeitos a seguimento com uma periodicidade frequente, nomeadamente com ecografia ganglionar seriada. Consequentemente, a aplicabilidade dos resultados pode ser limitada caso os doentes não tenham disponibilidade para obter este seguimento frequente ou em casos em que os doentes sejam tratados em instituições não capazes de fornecer ecografia ganglionar de alta qualidade.

Para finalizar, refira-se ainda que os critérios de seleção para renunciar ao esvaziamento ganglionar continuam indefinidos, sendo que os seguintes podem ter um

papel importante: idade, comorbilidades, características patológicas do tumor primário e grau de invasão tumoral no gânglio sentinela.(41)

5. CONCLUSÃO

A biópsia do gânglio sentinela deve continuar a ser recomendada em subpopulações específicas, variando as recomendações consoante o risco de envolvimento ganglionar que, por sua vez, varia primordialmente com a espessura do melanoma, apesar de outros fatores preditores estarem também já bem estabelecidos. Ainda assim, constata-se grande heterogeneidade no número de estudos que incluem as diferentes espessuras, sendo os melanomas de espessura intermédia os mais incluídos nos estudos, ressaltando a necessidade de mais investigação ser necessária de modo a contemplar as diversas espessuras.

Ainda em relação à biópsia do gânglio sentinela, na presente revisão chegou-se à conclusão que este procedimento está associado a menor recorrência da doença, associada eventualmente a melhor controlo regional da mesma, mas não a melhor sobrevida. Se tivermos apenas em consideração a sobrevida dos doentes, associada também a um custo financeiro significativo e potenciais complicações, outras alternativas viáveis são desejáveis, ganhando aqui relevo a observação ganglionar frequente.

No entanto, é preciso fazer a ressalva que apesar da biópsia do gânglio sentinela não apresentar vantagem na sobrevida, acresce um melhor controlo regional da doença, auxílio no estadiamento e estabelecimento prognóstico e na decisão terapêutica de terapia adjuvante.

Quanto ao esvaziamento ganglionar completo, pode-se concluir que este procedimento pode não ser necessário em todos os doentes que tenham biópsia do gânglio sentinela positiva, pelo que observação ganglionar com protocolo de seguimento bem definido pode ser uma alternativa viável, considerando a inexistência de um benefício de sobrevivência associado ao esvaziamento ganglionar, para além de que, como é um procedimento invasivo, acarreta potenciais efeitos adversos e custos significativos.

O esvaziamento ganglionar, na atualidade, parece circunscrever-se aos casos em que se comprova um envolvimento ganglionar clínico ou radiológico, na ausência de metastização distante.(5,54)

Por último, a observação ganglionar para além de não acarretar os efeitos adversos da biópsia ganglionar ou do esvaziamento implica igualmente menores custos. Os clínicos devem discutir com os doentes alternativas mais baratas quando estas são práticas e

viáveis para a gestão da doença, desde que estas sejam comparáveis em termos de benefícios e riscos.(40,41)

AGRADECIMENTOS

O meu sincero e especial agradecimento:

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira pela orientação, disponibilidade, empenho e profissionalismo que sempre demonstrou, sendo pilar fundamental para a elaboração desta revisão.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e aos seus Professores por todos os conhecimentos transmitidos.

Aos meus colegas que partilharam comigo o curso e aprendizagens e valores de amizade que levo para a vida.

Aos meus pais por todo o amor, dedicação incondicional, apoio e incentivo. A eles tenho uma eterna gratidão.

A restantes familiares e amigos pela paciência, apoio e compreensão.

A todos que fizeram parte desta minha etapa,

O meu sincero obrigada,

Cláudia Rodrigues

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaukovic L, Sijan G, Rajović M, Sekulovic LK, Radulovic M, Mijuskovic Z, et al. Lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy, in cutaneous melanoma staging and treatment decisions. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(2):146–51.
2. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(11):1750–66.
3. Thomson DR, Rughani MG, Kuo R, Cassell OCS. Sentinel node biopsy status is strongly predictive of survival in cutaneous melanoma: Extended follow-up of Oxford patients from 1998 to 2014. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2017;70(10):1397–403.
4. Prieto VG. Sentinel Lymph Nodes in Cutaneous Melanoma. *Clin Lab Med*. 2017;37(3):417–30.
5. Faries MF, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2017;30(6):2211–22.
6. Konofaos P, Karypidis D, Chrisostomidis C, Kostopoulos E, Champsas G, Papadopoulos O. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a propos of 144 cases. *J BUON*. 2014;19(1):263–72.
7. Verver D, van Klaveren D, van Akkooi A, Rutkowski P, Powell B, Robert C, et al. Risk stratification of sentinel node–positive melanoma patients defines surgical management and adjuvant therapy treatment considerations. *Eur J Cancer*. 2018;96:25–33.
8. Soliveres SE, García MA, Díez MM, Nofuentes RC, Candela GA, Moragón GM, et al. Sentinel Node Biopsy for Melanoma. Analysis of our Experience (125 Patients). *Cirugía Española*. 2014 Nov 1;92(9):609–14.
9. Kjerkegaard U, Eldon M, Sjøgren P, Stolle LB. A single-center retrospective study on 659 re-excisions of melanoma and 769 sentinel node biopsies in 2008–2012. *Eur J Plast Surg*. 2015;38(6):471–8.
10. Bello DM, Han G, Jackson L, Bulloch K, Ariyan S, Narayan D, et al. The Prognostic Significance of Sentinel Lymph Node Status for Patients with Thick Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:938–45.
11. Yamamoto M, Fisher KJ, Wong JY, Koscsó JM, Konstantinovic MA, Govsyeyev N, et al. Sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with thick clinically lymph node-negative melanoma. *Cancer*. 2015 May 15;121(10):1628–36.

12. Teixeira V, Vieira R, Coutinho I, Cabral R, Serra D, Julião MJ, et al. Prediction of Sentinel Node Status and Clinical Outcome in a Melanoma Centre. *J Skin Cancer*. 2013;2013:1–7.
13. Doepker MP, Thompson ZJ, Harb JN, Messina JL, Puleo CA, Egan KM, et al. Dermal melanoma: A report on prognosis, outcomes, and the utility of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2016 Jan 1;113(1):98–102.
14. Nodiți G, Nica CC, Petrescu HP, Ivan C, Crăiniceanu ZP, Bratu T, et al. Pathological assessment of tumor biopsy specimen and surgical sentinel lymph node dissection in patients with melanoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):915–8.
15. Chang JM, Kosiorek HE, Dueck AC, Leong SPL, Vetto JT, White RL, et al. Stratifying SLN incidence in intermediate thickness melanoma patients. *Am J Surg*. 2018;215(4):699–706.
16. Murtha TD, Han G, Han D. Predictors for Use of Sentinel Node Biopsy and the Association with Improved Survival in Melanoma Patients Who Have Nodal Staging. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):903–11.
17. Bartlett EK, Peters MG, Blair A, Etherington MS, Elder DE, Xu XG, et al. Identification of Patients with Intermediate Thickness Melanoma at Low Risk for Sentinel Lymph Node Positivity. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan 28;23(1):250–6.
18. Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, Salamacha M, Goryn T, Mitrega-Korab B, et al. The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):1–10.
19. Mozzillo N, Pennacchioli E, Gandini S, Caracò C, Crispo A, Botti G, et al. Sentinel node biopsy in thin and thick melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2780–6.
20. Nguyen B, Karia P, Hills V, Besaw R, Schmults C. Impact of National Comprehensive Cancer Network Guidelines on Case Selection and Outcomes for Sentinel Lymph Node Biopsy in Thin Melanoma. *Dermatologic Surg*. 2018 Apr 1;44(4):493–501.
21. Herbert G, Karakousis GC, Bartlett EK, Zaheer S, Graham D, Czerniecki BJ, et al. Transected thin melanoma: Implications for sentinel lymph node staging. *J Surg Oncol*. 2018;117(4):567–71.
22. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, Thoms KM, Schön MP, Tronnier M, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2252–8.
23. Durham AB, Schwartz JL, Lowe L, Zhao L, Johnson AG, Harms KL, et al. The natural history of thin melanoma and the utility of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2017;116(8):1185–92.
24. Gyorki DE, Sanelli A, Herschtal A, Lazarakis S, McArthur GA, Speakman D, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in T4 Melanoma: An Important Risk-Stratification Tool.

- Ann Surg Oncol. 2016;23(2):579–84.
25. White I, Fortino J, Curti B, Vetto J. Clinical impact of sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4 mm) melanomas. *Am J Surg*. 2014;207(5):702–7.
 26. Egger ME, Callender GG, McMasters KM, Ross MI, Martin RCG, Edwards MJ, et al. Diversity of stage III melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):956–63.
 27. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in Melanoma: American society of clinical oncology and society of surgical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):399–413.
 28. NCCN Guidelines®. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 3.2016 [Internet]. 2018; Available from: <http://www.jnccn.org/content/14/8/945.full>
 29. Dummer R, Haucchild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO. *Ann Oncol*. 2015;26(5):126–32.
 30. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2010;63(9):1401–19.
 31. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–206.
 32. Kibrité A, Milot H, Douville P, Gagné ÉJ, Labonté S, Friede J, et al. Predictive factors for sentinel lymph nodes and non-sentinel lymph nodes metastatic involvement: A database study of 1,041 melanoma patients. *Am J Surg*. 2016;211(1):89–94.
 33. Beasley GM, Hu Y, Youngwirth L, Scheri RP, Salama AK, Rossfeld K, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Recurrent Melanoma: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2728–33.
 34. Yokota K, Sawada M, Matsumoto T, Hasegawa Y, Kono M, Akiyama M. Lymphatic flow is mostly preserved after sentinel lymph node biopsy in primary cutaneous malignant melanoma. *J Dermatol Sci*. 2015;78(2):101–7.
 35. Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res*. 2014 Oct 1;24(5):454–61.
 36. Sinnamon AJ, Song Y, Sharon CE, Yang YX, Elder DE, Zhang PJ, et al. Prediction of Residual Nodal Disease at Completion Dissection Following Positive Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3469–75.

37. Hewitt DB, Merkow RP, DeLancey JO, Wayne JD, Hynstrom JR, Russell MC, et al. National practice patterns of completion lymph node dissection for sentinel node-positive melanoma. *J Surg Oncol*. 2018;1-8.
38. Bertolli E, de Macedo MP, Pinto CAL, Damascena AS, Molina AS, Ueno PS, et al. Evaluation of Melanoma Features and Their Relationship with Nodal Disease: The Importance of the Pathological Report. *Tumori J*. 2015 Sep 29;101(5):501–5.
39. Holtkamp LHJ, Wang S, Wilmott JS, Madore J, Vilain R, Thompson JF, et al. Detailed Pathological Examination of Completion Node Dissection Specimens and Outcome in Melanoma Patients with Minimal (<0.1 mm) Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2972–7.
40. Morton RL, Tran A, Vessey JY, Rowbotham N, Winstanley J, Shannon K, et al. Quality of Life Following Sentinel Node Biopsy for Primary Cutaneous Melanoma: Health Economic Implications. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2071–9.
41. Bamboat ZM, Konstantinidis IT, Kuk D, Ariyan CE, Brady MS, Coit DG. Observation after a positive sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):3117–23.
42. Lee DY, Lau BJ, Huynh KT, Flaherty DC, Lee J-H, Stern SL, et al. Impact of Completion Lymph Node Dissection on Patients with Positive Sentinel Lymph Node Biopsy in Melanoma. *J Am Coll Surg*. 2016 Jul 1;223(1):9–18.
43. Ipenburg NA, Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. Outcome of Melanoma Patients Who Did Not Proceed to Sentinel Node Biopsy After Preoperative Lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):117–26.
44. Beger J, Hansel G, Krönert C, Fuchs M, Tanner C, Schönlebe J, et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol*. 2013 Feb;52(2):220–30.
45. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):599–609.
46. Kachare SD, Brinkley J, Wong JH, Vohra NA, Zervos EE, Fitzgerald TL. The influence of sentinel lymph node biopsy on survival for intermediate-thickness melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3377–85.
47. Sperry SM, Charlton ME, Pagedar NA. Association of sentinel lymph node biopsy with survival for head and neck melanoma: survival analysis using the SEER database. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Dec;140(12):1101–9.
48. van der Ploeg A, Haydu L, Spillane A, Quinn M, Saw R, Shannon K, et al. Outcome Following Sentinel Node Biopsy Plus Wide Local Excision Versus Wide Local Excision Only for Primary Cutaneous Melanoma: Analysis of 5840 Patients Treated at a Single

- Institution. *Ann Surg*. 2014 Jul 1;260(1):149–57.
49. Kachare SD, Singla P, Vohra NA, Zervos EE, Wong JH, Fitzgerald TL. Sentinel lymph node biopsy is prognostic but not therapeutic for thick melanoma. *Surg (United States)*. 2015;158(3):662–8.
 50. Ribero S, Osella-Abate S, Sanlorenzo M, Balagna E, Senetta R, Fierro MT, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Thick-Melanoma Patients (N=350): What is Its Prognostic Role? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(6):1967–73.
 51. Chen J, Xu Y, Zhou Y, Wang Y, Zhu H, Shi Y. Prognostic role of sentinel lymph node biopsy for patients with cutaneous melanoma: A retrospective study of surveillance, epidemiology, and end-result population-based data. *Oncotarget*. 2016;7(29):45671–7.
 52. Boada A, Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Moreno-Ramírez D, Descalzo-Gallego MA, et al. Sentinel lymph node biopsy versus observation in thick melanoma: A multicenter propensity score matching study. *Int J Cancer*. 2018;142(3):641–8.
 53. Melstrom LG, Taylor E, Kuk D, Frankel TL, Panageas K, Haydu L, et al. International Multi-institutional Management and Outcome of Melanoma Patients with Positive Sentinel Lymph Nodes in More than One Nodal Basin. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4324–9.
 54. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757–67.
 55. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):245–53.

I. Definição de tumor primário (T)

Tabela VI – Definição de tumor primário (T) [Adaptado de *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*] (55)

Categoria T	Espessura	Ulceração
TX (espessura do tumor primário não pode ser avaliada)	Não aplicável	Não aplicável
T0 (sem evidência do tumor primário)	Não aplicável	Não aplicável
Tis (melanoma <i>in situ</i>)	Não aplicável	Não aplicável
T1	≤1.0 mm	Desconhecida ou não especificada
T1a	<0.8 mm	Sem ulceração
T1b	<0.8 mm	Com ulceração
T2	>1.0-2.0 mm	Desconhecida ou não especificada
T2a	>1.0-2.0 mm	Sem ulceração
T2b	>1.0-2.0 mm	Com ulceração
T3	>2.0-4.0 mm	Desconhecida ou não especificada
T3a	>2.0-4.0 mm	Sem ulceração
T3b	>2.0-4.0 mm	Com ulceração
T4	>4.0 mm	Desconhecida ou não especificada
T4a	>4.0 mm	Sem ulceração
T4b	>4.0 mm	Com ulceração