



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Gabriel Peres

**BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA
NA RECIDIVA LOCORREGIONAL DO
MELANOMA MALIGNO - Revisão
Sistemática**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Orientador: Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo
Co-orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Botucatu
2020

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

**BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA NA RECIDIVA
LOCORREGIONAL DO MELANOMA MALIGNO - Revisão Sistemática**

Doutorando: Gabriel Peres

Orientador: Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo

Co-orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Doutor em Cirurgia e Medicina Translacional.

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Peres, Gabriel.

Biópsia de linfonodo sentinela na recidiva
locorregional do melanoma maligno : revisão sistemática /
Gabriel Peres. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Antônio José Maria Cataneo
Coorientador: Juliano Vilaverde Schmitt
Capes: 40101029

1. Linfonodo sentinela. 2. Melanoma. 3. Recidiva.
4. Biópsia.

Palavras-chave: Biópsia de linfonodo sentinela; Linfonodo
sentinela; Melanoma; Recidiva.

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Lidiane,
Por todo amor, carinho, dedicação, incentivo e notável compreensão ao longo da minha caminhada pela Medicina.

Ao nosso filho, Bento,
Cuja chegada aguardamos maravilhados.

Aos meus avós, Heraldo e Cevandyr,
Por todo amor e todo esforço para que eu alcançasse meus sonhos.
Pelos ensinamentos de vida que levarei para sempre comigo.

Aos meus pais, familiares e amigos que sempre me incentivaram.

A Carminha, Tufão e Mick que, incondicionalmente, sempre nos proporcionaram alegria e descontração.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio José Maria Cataneo, exemplo de médico e professor, pela disponibilidade, pelo incentivo a que eu prosseguisse no doutorado, pela sua eficiência e por ter acreditado na viabilidade da nossa ideia.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt, por toda dedicação e incentivo à ciência, desde trabalhos anteriores que fizemos juntos, incluindo a ideia inicial deste trabalho, que partiu da discussão de um caso real do ambulatório oncológico, até as fases finais da tese.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes que sempre nos inspiram e motivam a estudar de forma a que busquemos novas alternativas, não apenas à cura, mas a redução do sofrimento.

A todos os meus professores, desde a alfabetização até o doutorado, pelas portas infinitas que me abriram com a educação.

À Sra. Marluci, eficiente colaboradora da Biblioteca da FMB-UNESP, pelo auxílio nas minhas buscas bibliográficas.

À Sra. Márcia, colaboradora do PPG Cirurgia e Medicina Translacional, pela eficiência e paciência, auxiliando-me desde antes da matrícula.

Aos amigos, colegas, funcionários, médicos e docentes do Departamento de Dermatologia e Radioterapia, pessoas através das quais reverencio a toda Faculdade de Medicina de Botucatu, por todas as oportunidades de crescimento pessoal e profissional que me proporcionaram continuamente desde a residência médica, mestrado até o doutorado.

Lista de abreviaturas e siglas

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BLS – biópsia de linfonodo sentinela

CEP - comitê de ética em pesquisa

EL – esvaziamento linfonodal

FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

HILP - infusão isolada com hipertermia e quimioterapia

IC – intervalo de confiança

IT – *in transit*

LN – linfonodo

LNS – linfonodo sentinela

p. ex. – por exemplo

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

RL – Recidiva locorregional

ROBINS-I - “*risk of bias in non-randomised studies - of interventions*”

SLMD - sobrevida livre de metástases a distância

SUS – Sistema Único de Saúde

Unesp – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Introdução: No melanoma primário, a aplicabilidade da biópsia de linfonodo sentinela (BLS), seguida ou não de esvaziamento linfonodal (EL) é conhecida. Na recidiva locorregional (RL) de melanoma, alguns serviços tendem a indicá-la, buscando estadiamento mais acurado para embasar condutas individualizadas aos pacientes, ainda que as evidências sejam insuficientes.

Objetivo: Avaliar o sucesso da BLS no encontro do linfonodo sentinela (LNS) e sua positividade na RL. Comparar a sobrevida entre os pacientes com LNS positivo e negativo. Verificar diferença na sobrevida pós EL.

Métodos: Revisão sistemática, através das bases MEDLINE via PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE e CENTRAL, buscando estudos experimentais e observacionais sobre BLS na RL de melanoma. Desfechos avaliados: sucesso na BLS pelo encontro do LNS, positividade para melanoma no LNS; sobrevida no subgrupo LNS positivo comparado com o negativo; sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com o negativo; sobrevida dos pacientes submetidos ao EL. Para metanálises, utilizaram-se *RevMan* 5.3 e *StatsDirect* 3.0.121.

Resultados: Foram identificados 1872 estudos, destes, seis estudos observacionais foram incluídos, totalizando 449 pacientes. O LNS foi encontrado em 98% das BLS (IC 95-100%, $I^2=53,7\%$ - seis estudos). LNS com 32% de positividade para melanoma (IC 19-47%, $I^2=84,6\%$ - seis estudos). A chance de sobrevida global em cinco anos foi 2,49 vezes maior no subgrupo com LNS negativo (IC 95% 1,41-4,38, $I^2=0\%$ - quatro estudos). Para os desfechos sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com o negativo e sobrevida de pacientes submetidos ao EL, não foram realizadas metanálises, por falta de dados.

Conclusão: A BLS na RL de melanoma apresenta alta taxa de sucesso no encontro do LNS, com positividade para o melanoma em um terço das BLS. Quando positivo, evidencia importante queda da sobrevida global. A falta de dados nos estudos primários não permitiram determinar efeito na sobrevida pós EL.

Palavras-chave: Melanoma; Recidiva; Linfonodo Sentinela; Biópsia de Linfonodo Sentinela

ABSTRACT

Background: In primary melanoma, the applicability of sentinel lymph node biopsy (SLB), followed or not by complete lymph node dissection (CLND) is known. In locoregional recurrence (LR) of melanoma, some groups may indicate it for more accurate staging to support individualized management, even with scarce evidence.

Objective: To evaluate success in SLB and its positivity in LR. Compare survival between patients with positive and negative sentinel lymph node (SLN). Check for survival modification after CLND.

Methods: Systematic review through databases such as MEDLINE via PUBMED, LILACS, SCOPUS, EMBASE and CENTRAL, searching for experimental and observational studies on SLB in melanoma LR. Outcomes assessed: success in SLB by finding the SLN, positivity for melanoma in the SLN; survival in the positive SLN subgroup compared to the negative one; disease-free survival in the positive versus negative SLN subgroup; survival of patients undergoing CLND. For meta-analyzes, RevMan 5.3 and StatsDirect 3.0.121 were used.

Results: The total number of patients in six observational studies was 449, over 1872 studies indentified. The SNL was found in 98% of SLB (95-100% CI, $I^2 = 53.7\%$, 6 studies). SLB detected 32% positivity for melanoma on SNL (CI 19-47%, $I^2 = 84.6\%$, 6 studies). The chance of five year overall survival was 2,49 higher in the negative SNL subgroup (95% CI 1.41-4.38, $I^2 = 0\%$, 4 studies). Meta-analyzes were not performed due to lack of objective data for disease-free survival in the positive SLN subgroup compared to the negative one, neither survival of patients undergoing CLND.

Conclusion: SLB in melanoma LR has a high success performance in finding the SLN, with melanoma positivity in one third of the SLB. When positive, it shows a significant drop in overall survival. The lack of data in the primary studies did not allow to determine effect on post CLND survival.

Keywords: melanoma; recurrence; sentinel lymph node biopsy; sentinel lymph nodes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagens de corpo inteiro na projeção anterior, após uma (a) e quatro horas (b) das injeções do radiofármaco (fitato marcado com tecnécio 99) nas áreas pericicatriciais da ampliação de margem. Neste exemplo, observa-se o trajeto do radiofármaco nas vias linfáticas e sua concentração na projeção axilar dos LNS. Notam-se imagens na bexiga e no fígado, que correspondem a excreção do radiofármaco (evidente nas imagens a, c, d).....	19
Figura 2. Aparelho utilizado para detecção intraoperatória radioguiada do LNS (<i>gamma probe</i>).....	20
Figura 3. Biópsia de linfonodo sentinela - cadeia axilar.....	20
Figura 4. Linfonodo sentinela biopsiado.....	21
Figura 5. (a) Exemplo de recidiva local, representado por pápula hiperocrômica acometendo as adjacências da cicatriz cirúrgica de ampliação de margens do melanoma primário no membro inferior da paciente. (b) Detalhe macroscópico da lesão anteriormente descrita. (c) Dermatoscopia da lesão em questão	22
Figura 6. Fluxograma de elegibilidade dos artigos para metanálise.....	29
Figura 7. Gráfico em floresta de metanálise proporcional de efeitos aleatórios, evidenciando que o LNS foi encontrado em 98% dos pacientes (IC 95 a 100%, I ² = 53,7% - cinco estudos).....	35
Figura 8. Gráfico em floresta de metanálise proporcional de efeitos aleatórios, evidenciando que a positividade para melanoma no LNS foi de 32% (IC 19 a 47%, I ² = 84,6% - seis estudos).....	36
Figura 9. Gráfico em floresta de metanálise de razões de chance de efeitos fixos, evidenciando que a chance de sobrevida global em cinco anos foi 2,49 vezes maior no subgrupo LNS negativo (IC 95% 1,41 a 4,38, I ² = 0% - quatro estudos).....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela de classificação das categorias de tumor (T) - Tamanho da lesão primária (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	16
Tabela 2. Tabela de classificação das categorias de linfonodos (N) - metástase locorregional linfonodal e/ou extralinfonodal (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	16
Tabela 3. Tabela de classificação das categorias de metástases (M) - metástases à distância (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	17
Tabela 4. Estadiamentos clínico (cTNM) e clínico-patológico (pTNM) (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	18
Tabela 5. Estadiamento clínico-patológico (pTNM) (modificado de <i>AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition</i>).....	18
Tabela 6. Características dos estudos excluídos.	28
Tabela 7. Características gerais dos estudos incluídos.	30
Tabela 8. Desfechos avaliados nos estudos incluídos	31
Tabela 9. Risco de vieses (<i>ROBINS-I tool</i>).....	32

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	23
3. MÉTODOS	24
3.1. Critérios de inclusão	24
3.2. Bases de dados pesquisadas para identificação dos estudos	25
3.3. Seleção dos estudos	26
3.4. Parecer ético	27
3.5. Registro da revisão	27
4. RESULTADOS	28
4.1. Análise descritiva dos estudos incluídos	33
4.2. Efeitos da intervenção	35
4.2.1. Desfechos primários	35
4.2.1.1. Viabilidade (sucesso no encontro do LNS) da BLS	35
4.2.1.2. Positividade para melanoma no LNS	36
4.2.2. Desfechos secundários	36
4.2.2.1. Sobrevida no subgrupo LNS positivo comparado com BLS negativo	36
4.2.2.2. Sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com sobrevida livre de doença no subgrupo LNS negativo	37
4.2.2.3. Sobrevida dos pacientes submetidos a esvaziamento linfonodal	38
5. DISCUSSÃO	39
6. CONCLUSÃO	41
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
8. APÊNDICES E ANEXOS	46
8.1. Apêndice 1 – Ficha de extração de dados dos artigos	52
8.2. Anexo 1 - Apreciação do projeto pelo CEP – FMB/UNESP	46
8.3. Anexo 2 - Deliberação do CEP – FMB/UNESP nº 001/2015	47
8.4. Anexo 3 - Cadastro na Plataforma PROSPERO - CRD42018102181	48
8.5. Anexo 4 – <i>The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool</i>	53

1. INTRODUÇÃO

Melanoma, como um termo médico, foi definido de forma abrangente frente às lesões pigmentadas, no século XIX por Robert Carswell. Todavia, Hipócrates de Cós fizera menção a lesões sugestivas, entre os séculos IV e V a.C.¹

Segundo Armstrong (2004)², desde meados dos anos 1960, o diagnóstico de melanoma maligno aumentou cerca de 3-8% ao ano, principalmente em países de ascendência europeia, notavelmente em homens idosos. Apesar do consequente aumento da mortalidade absoluta por melanomas, houve concomitante aumento da sobrevida, em virtude do diagnóstico precoce. No transcorrer dos últimos 50 anos, ao diagnóstico, 60% morriam pela doença em comparação aos atuais 11%.²⁻³

Dentre os principais fatores de risco associados ao melanoma, devem ser destacados: histórico familiar (com destaque aos genes CDKN2A e CDK4), múltiplos nevos (sobretudo quando atípicos), câncer de pele prévio (melanoma principalmente, mas também cânceres de pele não-melanoma), imunossupressão, fototipo baixo e histórico de queimaduras solares.³

A fisiopatogenia do melanoma é complexa, tendo a radiação ultravioleta papel desencadeador importante, mas não exclusivo, por provocar mutações diretas ao DNA celular dos melanócitos e supressão dos mecanismos de apoptose. Tais fenômenos ocorrem através do estímulo a fatores de crescimento, redução da imunidade local, e indução de espécies reativas de oxigênio à partir da melanina. Tais respostas levam a seleção de células de comportamento maligno (desde etapas iniciais, como a neovascularização, até a metástase).⁴

Nesse sentido, o principal enfoque da prevenção primária consiste na fotoproteção solar, tanto UVA, quanto UVB, primordialmente na infância e na adolescência. Para tal, os meios físicos são os mais efetivos, todavia o uso de fotoprotetores tópicos modernos também são efetivos (ainda que considerados adjuvantes na fotoproteção solar).⁵

Uma vez que se considere a hipótese clínica de melanoma, indica-se biópsia excisional com 2mm de margem, de tal forma a não comprometer as propostas de tratamento seguintes. Admitem-se também biópsias incisionais (embora menos acuradas) de lesões grandes quando não for possível a remoção imediata da lesão toda e/ou esteja em locais que possam resultar em defeito funcional ou estético, especialmente na face ou extremidades. A dermatoscopia, além de importante para corroborar com o diagnóstico clínico, é útil para guiar o local mais sugestivo para amostragem nos casos em que se opte pela biópsia incisional.⁶

Uma vez diagnosticado o melanoma, faz-se necessário o estadiamento clínico, conforme esquematizado nas *tabelas 1 a 5*. É interessante mencionar que a determinação de fatores prognósticos remonta a Clark, que, em 1969, otimizou o sistema de micro estadiamento quanto à invasão da pele.

Seguindo-se a ele, Breslow, demonstrou a importância da aferição da espessura do melanoma primário, ainda sendo este o índice mais utilizado na atualidade.^{1,7}

Tabela 1. Tabela de classificação das categorias de tumor (T) - Tamanho da lesão primária (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

T		
pTx	Espessura tumoral não avaliável	
pT0	Sem evidência de tumor primário	
pTis	Melanoma in situ	
pT1	≤ 1,0 mm de espessura	pT1a < 0,8 mm sem ulceração pT1b < 0,8 mm com ulceração 0,8 - 1 mm com ou sem ulceração
pT2	> 1,0 - 2,0 mm de espessura	pT2a > 1,0 - 2,0 mm sem ulceração pT2b > 1,0-2,0 mm com ulceração
pT3	> 2,0 - 4,0 mm de espessura	pT3a > 2,0-4,0 mm sem ulceração pT3b > 2,0-4,0 mm com ulceração
pT4	> 4,0 mm de espessura	pT4a > 4,0 mm sem ulceração pT4b > 4,0 mm com ulceração

Tabela 2. Tabela de classificação das categorias de linfonodos (N) - metástase locorregional linfonodal e/ou extralinfonodal (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

N		
Nx	Linfonodos regionais não avaliados	
N0	Sem evidência de metástase linfonodal	
N1	N1a - 1 linfonodo envolvido (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N1b - 1 linfonodo envolvido e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N1c - Presença de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose, sem envolvimento linfonodal.	
N2	2 a 3 linfonodos envolvidos, ou 1 linfonodo envolvido em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.	N2a - 2 ou 3 linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N2b - 2 ou 3 linfonodos envolvidos e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N2c - 1 linfonodo envolvido (sentinela ou não) em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
N3	4 ou mais linfonodos envolvidos, ou 2-3 linfonodos envolvidos em	N3a - 4 ou mais linfonodos envolvidos (sentinela) e ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N3b - 4 ou mais linfonodos envolvidos ou linfonodos coalescentes e

associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.	ausência de satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose. N3c - Ao menos 2 ou 3 linfonodos envolvidos (ou coalescentes) em associação a satelitose, metástase em trânsito ou microssatelitose.
---	---

Tabela 3. Tabela de classificação das categorias de metástases (M) - metástases à distância (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

M	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância.
M1a	M1a (0) - Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1a (1) - Metástases em pele, partes moles, músculos ou linfonodos não regionais, e níveis séricos de DHL elevados.
M1b	M1b (0) - Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1b (1) - Metástases em pulmão (com ou sem sítios incluídos em M1a), e níveis séricos de DHL elevados.
M1c	M1c (0) - Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1c (1) - Metástases para sítios além de M1a e M1b, sem comprometimento do SNC, e níveis séricos de DHL elevados.
M1d	M1d (0) - Metástases para SNC e níveis séricos de DHL dentro da normalidade. M1d (1) - Metástases para SNC e níveis séricos de DHL elevados.

Tabela 4. Estadiamentos clínico (cTNM) e clínico-patológico (pTNM) (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Qualquer	≥N1	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Tabela 5. Estadiamento clínico-patológico (pTNM) (modificado de *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*).⁸

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b/T2a	N0	M0
IIA	T2b/T3a	N0	M0
IIB	T3b/T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1a/T1b/T2a	N1a/N2a	M0
IIIB	T0	N1b/N1c	M0
	T1a/T1b/T2a	N1b/N1c/N2b	
	T2b/T3a	N1a a N2b	
IIIC	T0	N2b/N2c/N3b/N3c	M0
	T1a a T3a	N2c ou N3	
	T3b/T4a	Qualquer N pos	
	T4b	N1a a N2c	
IIID	T4b	N3 (a,b,c)	M0
IV	Qualquer	Qualquer	M1

Embora a abordagem terapêutica ainda esteja longe do desejado, muito se evoluiu em relação aos primórdios do tratamento de melanoma. No início do século XX, chegava-se a recomendar a ressecção em verdadeiros blocos com amplas margens, incluindo indicações de amputação, algumas destas que consideramos desnecessárias, hoje. Ainda assim, após confirmado o diagnóstico de melanoma, recomenda-se a ampliação de margens de 1cm para tumores com Breslow de até 1mm de espessura e pelo menos 2cm de margem para tumores com Breslow maior que 2mm de espessura.^{1,9}

Morton, na década de 1990, mas de forma ainda atual, introduziu técnicas relevantes, entre elas: o rastreamento linfático peri-operatório, com a linfadenectomia seletiva de linfonodos marcados, que determinavam metástase regional em pacientes com melanoma nos estágios clínicos de I a II.¹⁰⁻¹³ Entretanto, cabe mencionar que, anteriormente, defendera-se a dissecação eletiva dos linfonodos regionais. O esvaziamento linfonodal, de rotina, consumia tempo, recursos, eram muitas vezes desnecessários e apresentavam potenciais morbidades, em curto (infecção, trombose, edema) e longo

prazo (lesão neural e linfedema). Além disso, não é claro o quanto aumentaria a sobrevida global, exceto no subgrupo específico de pacientes com metástase linfonodal oculta.¹⁴⁻¹⁶

Segundo o Manual de Recomendações do Grupo Brasileiro de Melanoma, a indicação atual para realização da biópsia de linfonodo sentinela (BLS) se dá para pacientes com melanomas cutâneos pT2 e pT3, sem doença linfonodal clinicamente detectável.¹⁷⁻¹⁸

Para realização da BLS, normalmente é realizada, inicialmente, captação do radiomarcador (*figura 1*), previamente injetado onde fora realizada a exérese do tumor primário. Geralmente, associa-se ao radiomarcador, a injeção do corante azul patente pericicatricial. Ambas marcações visam percorrer o trajeto de drenagem linfática até o primeiro linfonodo, chamado de sentinela. Portanto, a BLS consiste na remoção do primeiro linfonodo detectado no intra-operatório via *gamma probe* (*figura 2*) e/ou o pela visualização (no linfonodo) do corante injetado (*figuras 3 e 4*). A positividade ou negatividade que se atribui a este linfonodo sentinela (LNS) se deve ao achado histopatológico e que determinará a conduta seguinte, ou seja, realização ou não do esvaziamento linfonodal (EL).^{13,18}

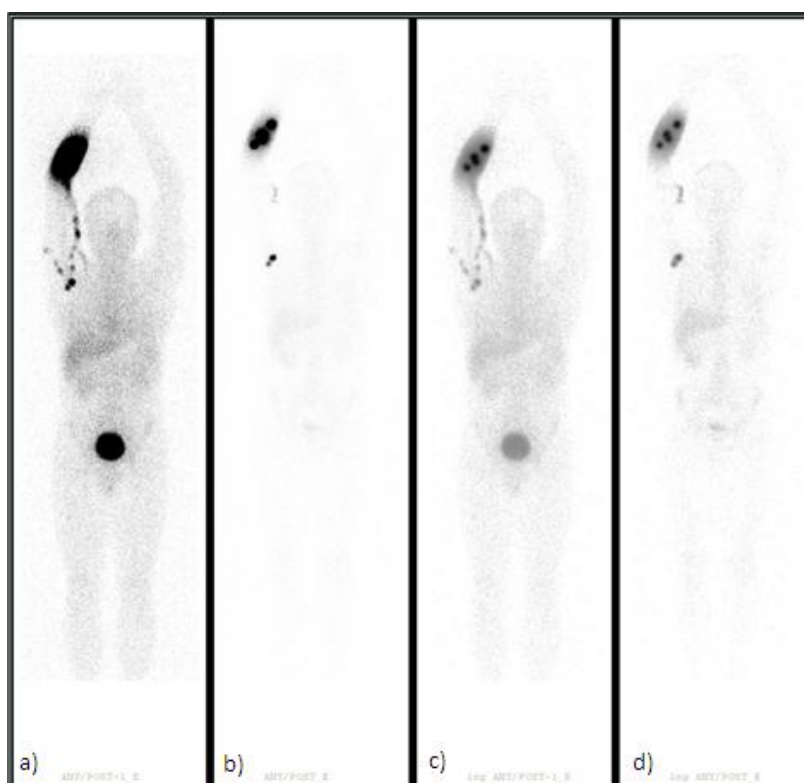


Figura 1. Imagens de corpo inteiro na projeção anterior, após uma (a) e quatro horas (b) das injeções do radiofármaco (fitato marcado com tecnécio 99) nas áreas pericicatriciais da ampliação de margem. Neste exemplo, observa-se o trajeto do radiofármaco nas vias linfáticas e sua concentração na projeção axilar dos LNS. Notam-se imagens na bexiga e no fígado, que correspondem a excreção do radiofármaco (evidente nas imagens a, c, d). (fonte: imagens obtidas no serviço de Medicina Nuclear do HC-UNESP - cortesia do Dr. Roberto Augusto de Pádua Junior)



Figura 2. Aparelho utilizado para detecção intraoperatória radioguiada do LNS (*gama probe*). (fonte: fotografia realizada no serviço de Medicina Nuclear do HC-UNESP - cortesia do Dr. Roberto Augusto de Pádua Junior)



Figura 3. Biópsia de linfonodo sentinela - cadeia axilar. (fonte: fotografia – arquivo pessoal - cortesia da Dra. Eloisa Bueno Pires de Campos)



Figura 4. Linfonodo sentinela biopsiado. (fonte: fotografia ampliada – arquivo pessoal - cortesia do Dr. Thiago Ceriza)

Estudo realizado no *M.D. Anderson Cancer Center* que avaliava preditores e padrões de falha no mapeamento de LNS em 1119 pacientes, identificou que, dos pacientes submetidos ao procedimento, 17% (186) apresentaram LNS positivo histologicamente, dos quais 97% (180) foram submetidos ao EL. Após seguimento médio de 30 meses, 37% (67) tiveram recidiva de melanoma, destes, 72% (48) correspondia a metástases à distância.¹⁴

Após todo o manejo preconizado para o melanoma primário, admite-se incidência de 2-10% de recidiva locorregional (RL), seja recidiva local, satelitose ou metástase *in transit* (IT), e que estão associadas a pior prognóstico e são marcadores de doença extensiva, ou seja, com alto risco de metástases à distância e morte.¹⁶ Ainda que haja divergências conceituais, pode-se definir recidiva local e satelitose pelo acometimento distando até 2 cm da cicatriz primária e IT, a mais de 2 cm, todavia ambas apresentam semelhante comportamento oncológico, não sendo considerados entidades à parte.¹⁵

Pelo fato de até 50% dos pacientes com melanoma primário e LNS negativo poderem já ter doença sistêmica, impõe-se a dúvida quanto ao papel da BLS, como ferramenta prognóstica, em pacientes com RL de melanoma, já que os trabalhos publicados nas últimas duas décadas, que defendem a BLS na RL, mencionam a vantagem da detecção precoce do comprometimento linfonodal e a capacidade de se evitar indicações intempestivas de EL ou terapêuticas quimioterápicas sistêmicas mais agressivas a pacientes de baixo risco, considerando a significativa piora do prognóstico quando identificada a progressão linfonodal. Assim, este ainda permanece um ponto controverso, carecendo de maior evidência para a apropriada decisão clínica em se indicar a BLS para RL (*figura 5*).¹⁹⁻²³

Com o advento do comprovado aumento no tempo livre de doença e aumento na sobrevida global de pacientes com melanoma estadio III, à partir do uso de drogas modernas, tais como o

ipilimumabe, um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o antígeno 4 de linfócito T citotóxico (CTLA-4), o tema ganha especial importância também na RL, pois estes pacientes, uma vez adequadamente estadiados, poderão também se beneficiar destes novos tratamentos.²⁴

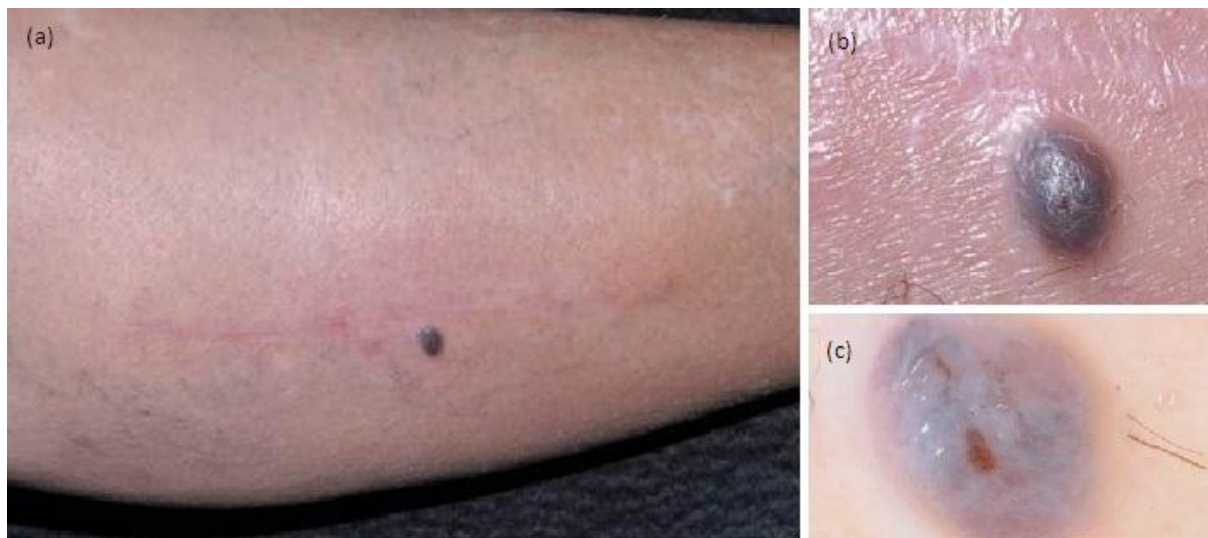


Figura 5. (a) Exemplo de recidiva local, representado por pápula hiperocrômica acometendo as adjacências da cicatriz cirúrgica de ampliação de margens do melanoma primário no membro inferior da paciente. (b) Detalhe macroscópico da lesão anteriormente descrita. (c) Dermatoscopia da lesão em questão. (fonte: fotografias do Departamento de Dermatologia e Radioterapia FMB-UNESP - cortesia da Sra. Eliete Correia Soares)

Considerando o que foi acima exposto, nota-se que ainda não há evidências suficientes para a indicação formal de realização de BLS em pacientes com RL (local, satelitose e metástase *in transit*), devido à escassez de dados sobre a viabilidade, taxa de positividade e capacidade preditiva prognóstica da pesquisa de LNS nesta população. Portanto, justifica-se a realização desta revisão sistemática para responder as perguntas: 1- O sucesso (encontro do LNS) e a positividade na BLS justificam a intervenção? 2 - A sobrevida e tempo livre de doença diferem quando a BLS é positiva ou negativa? 3 – O EL impacta na sobrevida ?

2. OBJETIVOS

Avaliar a viabilidade (sucesso no encontro do LNS) da BLS e a positividade para melanoma no LNS de pacientes com RL de melanoma (local, satelitose ou in-transit). Comparar também a sobrevida global e sobrevida livre de doença entre os pacientes com LNS positivo com aqueles com LNS negativos. Verificar se existe diferença na sobrevida nos pacientes submetidos ao EL.

3. MÉTODOS

- **Desenho do estudo**

Revisão sistemática de estudos experimentais, preferencialmente ensaios clínicos randomizados, seguido de ensaios clínicos não randomizados e, na ausência deles, estudos observacionais (com $n \geq 10$), tais como: estudos observacionais prospectivos, retrospectivos ou série de casos de pacientes com RL (local, satelitose ou *in-transit*) de melanoma maligno submetidos a BLS.

- **Local do estudo**

O trabalho foi desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FMB-UNESP), no programa de Doutorado da pós graduação em Cirurgia e Medicina Translacional.

- **Tamanho da amostra**

Amostra de conveniência. Foram incluídos todos os estudos encontrados que preencherem os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.1. Critérios de inclusão

- **Participantes**

Pacientes com RL (local, satelitose ou *in-transit*) de melanoma maligno, sem evidência clínica de acometimento linfonodal, submetidos a BLS.

- **Intervenção**

Pacientes submetidos à BLS com LNS negativo.

- **Controle**

Pacientes submetidos a BLS com LNS positivo

- **Desfecho**

Primário:

1- viabilidade (sucesso no encontro do LNS) da BLS

2- positividade para melanoma no LNS.

Secundários:

1- sobrevida global em cinco anos no subgrupo LNS positivo comparada com sobrevida global em cinco anos no subgrupo LNS negativo,

2- sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com sobrevida livre de doença no subgrupo LNS negativo avaliado.

3- Sobrevida dos pacientes submetidos a EL.

3.2. Bases de dados pesquisadas para identificação dos estudos.

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados, sem restrição quanto ao idioma, desde 1975 até 2019: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL); e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Sendo a última atualização das buscas no dia 08 de outubro de 2019.

- Estratégia de busca específica para cada uma das bases eletrônicas

→ Lilacs

(Melanoma or Melanoma Maligno) and (Neoplasm Recurrence, Local or Recurrencia Local de Neoplasia or Recidiva Local de Neoplasia or Recurrence or Recurrencia or Recidiva or Recorrência or Recrudescência or Recaída or Recorrente) and (Sentinel Lymph Node or Ganglio Linfático Centinela or Linfonodo Sentinela or Nodo Sentinela)

→ Web of Science, PubMed e Cochrane

(Melanoma or Melanomas or Malignant Melanoma or Malignant Melanomas or Melanoma, Malignant or Melanomas, Malignant) and (Neoplasm Recurrence, Local or Local Neoplasm Recurrences or Locoregional Neoplasm Recurrence or Recurrences, Local Neoplasm or Neoplasm Recurrences, Local or Recurrence, Local Neoplasm or Recurrence, Locoregional Neoplasm or Local Neoplasm Recurrence or Neoplasm Recurrence, Locoregional or Locoregional Neoplasm Recurrences or Neoplasm Recurrences, Locoregional or Recurrences, Locoregional Neoplasm) and (Lymph Node Biopsy, Sentinel or Biopsy, Sentinel Lymph Node or Lymph Node, Sentinel or Lymph Nodes, Sentinel or Sentinel Lymph Nodes or Sentinal Node or Node, Sentinal or Nodes, Sentinal or Sentinel Nodes)

→ Embase e Scopus

(Melanoma or Melanomas or (Malignant Melanoma) or (Malignant Melanomas) or (Melanoma, Malignant) or (Melanomas, Malignant)) and ((Neoplasm Recurrence, Local) or (Local Neoplasm Recurrences) or (Locoregional Neoplasm Recurrence) or (Recurrences, Local Neoplasm) or (Neoplasm Recurrences, Local) or (Recurrence, Local Neoplasm) or (Recurrence, Locoregional Neoplasm) or (Local Neoplasm Recurrence) or (Neoplasm Recurrence, Locoregional) or (Locoregional Neoplasm Recurrences) or (Neoplasm Recurrences, Locoregional) or (Recurrences,

Locoregional Neoplasm)) and ((Lymph Node Biopsy, Sentinel) or (Biopsy, Sentinel Lymph Node) or (Lymph Node, Sentinel) or (Lymph Nodes, Sentinel) or (Sentinel Lymph Nodes) or (Sentinal Node) or (Node, Sentinal) or (Nodes, Sentinal) or (Sentinal Nodes))

3.3. Seleção dos estudos

Inicialmente os estudos foram agrupados, e removidos os artigos duplicados. Examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes. Recuperados textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes. Examinados textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Tomada de decisão final sobre a inclusão do estudo e coleta de dados. Dois revisores agindo de forma independente (GP e JVS), decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Foi planejado para resolver quaisquer divergências por discussão, quando não resultou em consenso, a opinião do terceiro autor (AJMC) foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

- Extração e gerenciamento de dados

Foram extraídos detalhes dos estudos elegíveis e resumidos usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão (apêndice 1). Este resumo contém as características basais dos participantes, intervenções, inclusão do número de participantes, medidas de desfechos e a duração do acompanhamento. Dois revisores (GP e JVS) extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas. Planejado resolver quaisquer divergências por discussão.

- Avaliação dos riscos de vieses

Dois autores (GP e JVS) avaliaram independentemente o risco de viés de cada estudo e eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte. Para a análise de risco de viés dos estudos experimentais foi escolhida a ferramenta “*Risk of bias*” para revisões Cochrane.²⁵⁻²⁷ Para a análise de risco de viés dos estudos observacionais foi utilizada a ferramenta da Cochrane “*risk of bias in non-randomised studies - of interventions*” (ROBINS-I).²⁸

- Quantificação do Efeito da Intervenção

Para as medidas do efeito do tratamento foram utilizadas duas formas de análise: meta-análise proporcional, através do programa *StatsDirect*, versão 3.0.121, foi realizada para avaliar os desfechos primários. Estes desfechos dicotômicos foram apresentados como proporção com seu correspondente intervalo de confiança (IC) de 95%.

O programa Cochrane *RevMan* 5.3 foi utilizado para a comparação entre BLS positiva e negativa nos desfechos secundários. Os desfechos dicotômicos analisados foram apresentados como razão de chance (OR), considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Os resultados foram resumidos usando gráficos de florestas, nos quais cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do respectivo estudo. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na parte inferior do gráfico. Para a análise do efeito em uma única intervenção, a estimativa combinada total representada pelo diamante corresponde à proporcionalidade da ocorrência desse resultado em IC de 95% dos estudos combinados. Para a análise do efeito ao comparar duas intervenções, a estimativa total combinada representada pelo diamante corresponde à razão de risco entre as duas intervenções para o respectivo desfecho.

- Avaliação da heterogeneidade

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo: “Q”, o qui-quadrado e “df” (*degree of freedom*), o grau de liberdade. Para os desfechos com heterogeneidade igual a zero ($I^2 = 0$), foi utilizado um modelo de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise. Para os desfechos com heterogeneidade maior que zero ($I^2 > 0$) foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios.²⁹

3.4. Parecer ético

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) e obteve dispensa de parecer ético (anexo 1), por se tratar de revisão sistemática, conforme deliberação nº 001/2015 do CEP-FMB-UNESP (anexo 2).

3.5. Registro da revisão

Esta revisão foi registrada na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o seguinte registro: CRD42018102181 (anexo 3).

4. RESULTADOS

As pesquisas realizadas nas bases eletrônicas para captação bibliográfica foram realizadas sucessivamente, com a última atualização das buscas no dia 08 de outubro de 2019, totalizando 1872 estudos, provenientes das bases PUBMED (452), EMBASE (202), Web of Science (14), LILACS (14), SCOPUS (1265) e Cochrane (25). Após exclusão manual das duplicatas restaram 1712 estudos. Verificou-se, após análise inicial dos respectivos títulos e resumos, que 1697 estudos não se encaixavam nos objetivos do trabalho para justificar a leitura completa de tais estudos. Quinze estudos foram eleitos para leitura completa de seus textos.

Após leitura pormenorizada, nove estudos foram excluídos, conforme citados na *tabela 6*, sendo três trabalhos fora do tema proposto (Kimsey, 2009; Read, 2013 e Read, 2015)³⁰⁻³², um relato de caso descrevendo o uso do método na assistência ao paciente (Yang, 2003)³³, uma série descritiva da evolução de apenas cinco pacientes (Dewar, 2003)³⁴, três revisões narrativas de literatura (Terando, 2011; Ribero 2017; Ra, 2006)³⁵⁻³⁷ e um “estudo filhote” (Beasley, 2013)³⁸ cujos pacientes estão também, nos estudos de Beasley (2017)³⁹.

Tabela 6. Características dos estudos excluídos.

Autor principal	Ano	Tipo de estudo	Razão
Kimsey, TF ³⁰	2009	Retrospectivo (base de dados)	Fora do tema
Read, R ³¹	2013	Retrospectivo (base de dados)	Fora do tema
Read, RL ³²	2015	Retrospectivo (base de dados)	Fora do tema
Yang, CH ³³	2003	Relato de caso	Relato da assistência ao paciente.
Dewar, DJ ³⁴	2003	Série de casos	Descrição de apenas cinco casos
Terando, AM ³⁵	2011	Revisão simples de literatura	Revisão narrativa de literatura.
Ribero, S ³⁶	2017	Revisão simples de literatura	Revisão narrativa de literatura.
Ra, JH ³⁷	2006	Revisão simples de literatura	Revisão narrativa de literatura.
Beasley, G ³⁸	2013	Retrospectivo (base de dados)	Estudo filhote de Beasley, 2017

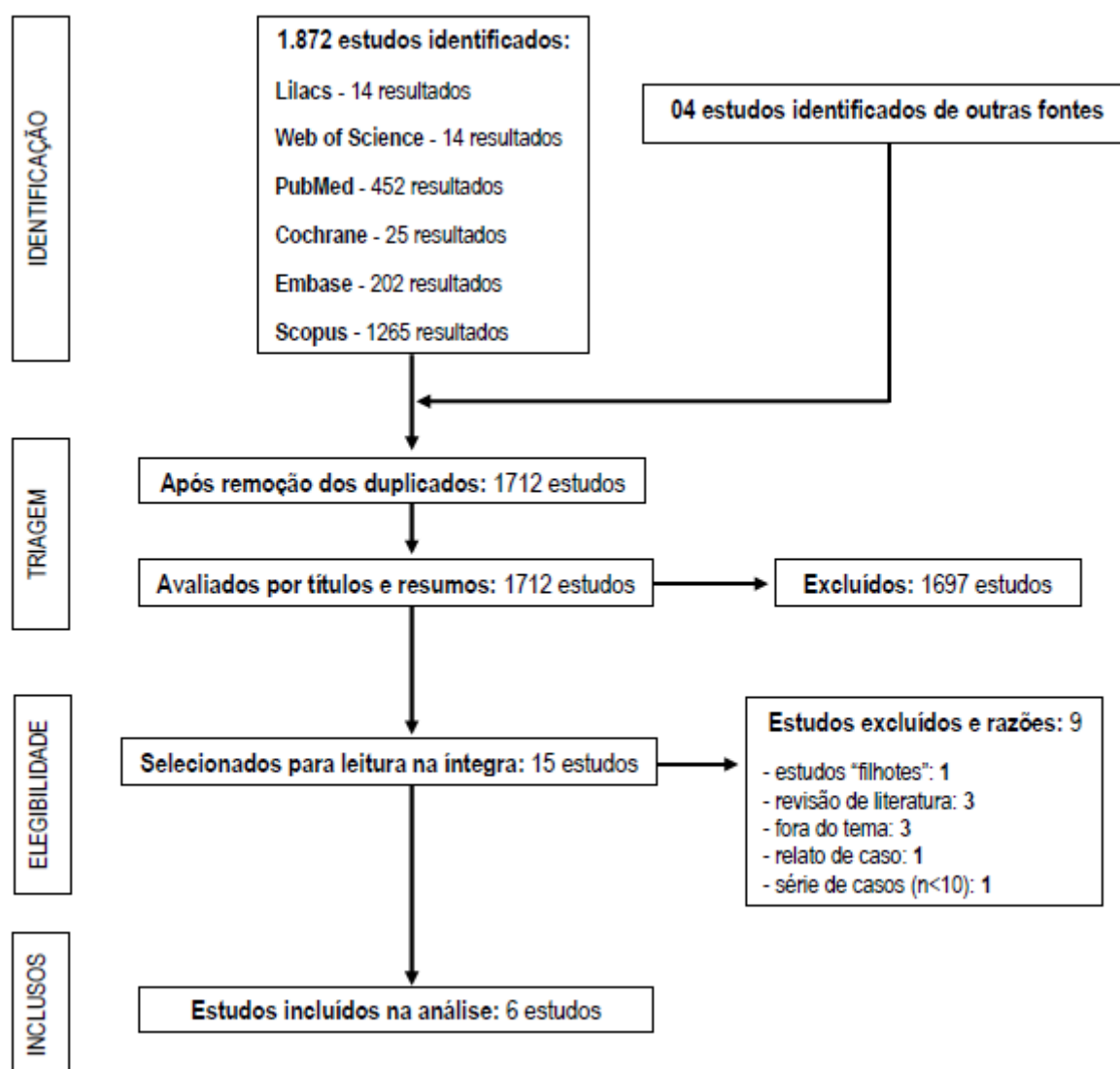


Figura 6. Fluxograma de elegibilidade dos artigos para metanálise.

Os seis estudos incluídos^{21-22,39-42} contemplavam os critérios de inclusão previamente definidos (figura 6). Totalizaram 449 pacientes estudados em trabalhos que foram publicados entre 2003 e 2019. Há um estudo prospectivo não-randomizado⁴¹ e cinco retrospectivos^{21-22, 39-40,42}, destes há quatro observacionais^{21,38-39, 41} (um deles multicêntrico)³⁸ e uma série de casos³⁹ (*Tabela 7*).

As características dos participantes, quanto à idade, sexo e tempo de seguimento estão detalhadas na *tabela 7*, sendo importante destacar que nem todos os autores mencionaram todos os dados elencados.

Tipo de intervenção: todos os seis estudos abordam BLS em pacientes com RL de melanoma.

Tipos de desfecho: dos seis estudos^{18,34-38}, cinco avaliaram a viabilidade (sucesso no encontro do LNS) da BLS^{21-22, 39-41}, seis avaliaram a positividade dos LNS^{21-22, 39-42}, quatro avaliaram

sobrevida livre de doença^{21, 39, 41-42}, cinco avaliaram sobrevida global^{21-22, 39, 41-42}, dois avaliaram a sobrevida em pacientes submetidos ao EL pós BLS⁴⁰⁻⁴¹ e um avaliou complicações pós operatórias⁴¹ (tabela 8).

Tabela 7. Características gerais dos estudos incluídos.

Autor (Ano) [país]	Tipo de estudo (centro)	n	Idade mediana em anos	Sexo (%)	Seguimento
<i>Beasley</i> ³⁹ (2017) [E.U.A.]	Coorte retrospectiva (multicêntrico)	107	NI	M: NI F: NI	24 meses (mediana) (min. 1,3 – máx. 192 meses)
<i>Coventry</i> ⁴⁰ (2004) [Austrália]	Série de casos Retrospectivo (unicêntrico)	12	58	M: NI F: NI	23 meses (mediana) (min. 6 – máx. 105 meses)
<i>Yao</i> ²¹ (2003) [E.U.A.]	Coorte retrospectiva (unicêntrico)	30	57	M: 57 F: 43	20 meses (mediana) (min. 2 – máx. 48 meses)
<i>Gonzalez</i> ⁴² (2016) [E.U.A.]	Coorte retrospectiva (unicêntrico)	157	63	M: 43,3 F: 56,8	Média : 33,2 meses (DP 25,9 meses)
<i>Gipponi</i> ⁴¹ (2014) [Itália]	Coorte prospectiva (unicêntrico)	15	61	M: 60 F: 40	20 meses (mediana) (min. 5 – máx. 105 meses)
<i>Nijhuis</i> ²² (2019) [Austrália]	Coorte retrospectiva (unicêntrico)	128	61	M: 50 F: 50	Desde o primário: 92 (42–155) Desde a BLS: 52 (22–95) [mediana (intervalo interquartis)]

NI= não informado.

Tabela 8. Desfechos avaliados nos estudos incluídos

Autor (Ano) [país]	Viabilidade da BLS pelo encontro do LNS	Positividade para melanoma no LNS	Sobrevida livre de doença (meses) após BLS na recidiva	Sobrevida global após BLS na recidiva (5 anos)	Sobrevida dos pacientes subme- tidos a EL	Complicações
Beasley ³⁹ (2017) [E.U.A.]	Sucesso: 103 Falha: 4 (n=107)	Neg.: 62 % Pos.: 41% (n=103)	Neg.: 72 (mediana) Pos.: 16 (mediana) [p=0,176]	Neg.: 48 (78% - n=62) Pos.: 25 (61% - n=41) [p=0,06]	NI	NI
Coventry ⁴⁰ (2004) [Austrália]	Sucesso: 11 Falha: 1 (n=12)	Neg.: 7 % Pos.: 4 % (n=11)	NI	NI	Óbito: n=1 (18m) Vivo: n=2 (6 e 23m)	NI
Yao ²¹ (2003) [E.U.A.]	Sucesso: 30 Falha: 0 (n=30)	Neg.: 16 % Pos.: 14 % (n=30)	Neg.: 36 (mediana) Pos.: 16 (mediana) [p=0,02]	NI (autora relata apenas não haver diferença detectável pelo curto tempo de seguimento)	NI	NI
Gonzalez ⁴² (2016) [E.U.A.]	Não está claro, quantos foram via BLS ou dissecação eletiva	Neg.: 35 % Pos.: 20 % (n=55)	Neg.: 32 (mediana)* Pos.: 9 (mediana)*	Neg*: 22 (62% - n=35) Pos*: 8 (42% - n=20)	NI	NI
Gipponi ⁴¹ (2014) [Itália]	Sucesso: 15 Falha: 0 (n=15)	Neg.: 11 % Pos.: 4 % (n=15)	Neg.: 35 (mediana)* Pos.: 14 (mediana)*	Neg*: 7 (68% - n=11) Pos*: 2 (48% - n=4)	(n) BLS+ = (n) EL	BLS = 0 EL = 0
Nijhuis ²¹ (2019) [Austrália]	Sucesso: 128 Falha: 0 (n=128)	Neg.: 112 % Pos.: 16 % (n=128)	NI	Neg: 91 (81% - n=112) Pos: 9 (54% - n=16) [P= 0,01]	NI	NI

* = calculado à partir do gráfico apresentado | NI= não informado.

Riscos de vieses: como não foram encontrados estudos randomizados controlados não foi utilizada a ferramenta “*Risk of Bias*” para tais estudos da colaboração Cochrane. Nos incluídos, por se tratarem de estudos observacionais, foi realizada análise do risco de vieses pela ferramenta ROBINS-I como mostrado na tabela abaixo. O risco geral de viés (anexo 4) de cada estudo é o risco atribuído ao domínio com maior risco de viés (tabela 9).

Tabela 9. Risco de vieses (ROBINS-I tool).

Autor (ano)	Beasley (2017) ³⁹	Coventry (2004) ⁴⁰	Gipponi (2014) ⁴¹	Gonzalez (2016) ⁴²	Yao (2003) ²¹	Nijhuis (2019) ²²
Domínios de vieses						
<i>Confundimento</i>	Grave	Crítico	Moderado	Moderado	Grave	Moderado
<i>Seleção dos participantes</i>	Crítico	Crítico	Moderado	Moderado	Grave	Moderado
<i>Classificação da intervenção</i>	Grave	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
<i>Desvios na intervenção atribuída</i>	Moderado	Crítico	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
<i>Perdas de dados</i>	Grave	Grave	Grave	Moderado	Moderado	Moderado
<i>Aferição nos desfechos</i>	Grave	Grave	Grave	Moderado	Grave	Moderado
<i>Relato seletivo dos desfechos</i>	Grave	Crítico	Grave	Grave	Grave	Grave
Risco geral de viés do estudo	<u>Crítico</u>	<u>Crítico</u>	<u>Grave</u>	<u>Grave</u>	<u>Grave</u>	<u>Grave</u>

4.1. Análise descritiva dos estudos incluídos

Na tabela 6, acima, encontram-se os dados básicos dos estudos incluídos, tais como: identificação autor/ano, país onde o trabalho foi realizado, método empregado, centro(s) de pesquisa envolvido(s), número de participantes, idade mediana, proporção dos gêneros e tempo de seguimento.

Beasley et al. (2017)³⁹ realizaram estudo com pacientes submetidos a BLS para recidiva local de melanoma / IT, com o objetivo de avaliar a taxa de sucesso, a positividade e valor prognóstico da BLS nessa população. Na recidiva, foram realizadas BLS para doença IT (48/107, 45%) ou recidiva local de melanoma (59/107, 55%). Nestas situações, o LNS foi removido em 96% (103/107) dos casos. Todavia, não foram removidos em quatro pacientes devido a falha na linfocintilografia (2) ou LNS não encontrados durante o procedimento (2). BLS foi positiva em 41 pacientes (40%, (IC 95% 31,5–50,5), dos quais 35 (88%) foram submetidos a esvaziamento, com 13 (37%) apresentando LN não sentinelas também positivos. Após o manejo da recidiva local / metástase IT, o tempo mediano para progressão da doença foi de 1,4 anos (IC 95% 0,75-2,0) para pacientes com LNS positivo e 5,9 anos (IC 95% 1,7-10,2) para LNS negativo ($p = 0,18$). Houve tendência de sobrevida global aumentada para pacientes com LNS negativo ($p = 0,06$).

Coventry et al.(2004)⁴⁰ realizaram estudo com pacientes sem evidência de acometimento linfonodal à clínica ou metástases à distância, em que nenhum fora submetido à BLS ou esvaziamento prévio (ao diagnóstico do melanoma primário). Todas as recidivas relatadas distavam a menos de 5cm da ferida operatória primária. Dos 12 pacientes estudados, apenas em um não se localizou o LNS. Em 36,3% (4/11) foi demonstrada positividade dos LNS, dos quais um se recusou ao EL e três foram submetidos a tal. Destes, um apresentou comprometimento de mais LN além do LNS. Posteriormente, 58,3% (7/12) permaneceram livres de melanoma ao final do período de seguimento do estudo (um sem LNS localizado, três LNS positivo e três LNS negativo) e 41,7% (5/12) dos pacientes tiveram novo acometimento local, regional ou metástase à distância (representados por quatro LNS negativo e um LNS positivo). A RL (IT para todos) ocorreu em 33,3% dos casos (4/12), dos quais a metade (2/4) também apresentaram metástases sistêmicas e em nenhum caso foi relatada recidiva linfonodal. Dos quatro pacientes que desenvolveram metástases à distância, 75% (3/4) eram LNS negativos, 25% (1/4) LNS positivo. Destes pacientes com doença sistêmica, houve evolução fatal para 75% (3/4), representados por 50% (2/4) de LNS negativos e 25% (1/4) de LNS positivo.

Gipponi et al. (2014)⁴¹, realizaram estudo em pacientes com recidiva local de melanoma ou algumas (≤ 3) metástases IT e em linfonodos regionais clinicamente negativos, sem evidências de

metástases à distância, com BLS no melanoma primário, porém sem EL prévio. Os objetivos foram de avaliar a viabilidade do re-estadiamento do LNS, avaliar o valor prognóstico do LNS e o benefício potencial em termos de sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes com LNS histologicamente positivo, submetidos a EL. Pelo menos um LNS foi identificado durante o intraoperatorio em cada paciente, dos quais 26% (4/15) eram positivos. O intervalo entre o diagnóstico de melanoma primário e o início da recidiva foi mais longo nos pacientes com LNS negativos, embora estatisticamente não significativo (49 ± 47 meses vs. 25 ± 19 meses, $p = 0,342$). Houve uma tendência ao aumento da sobrevida livre de doença em 1, 3 e 5 anos e sobrevida global em pacientes com LNS negativo.

Gonzalez et al. (2016)⁴² realizaram estudo cuja análise foi limitada a pacientes na primeira ocorrência de melanoma IT submetidos à excisão cirúrgica e as respectivas associações entre características clínico-patológicas, padrões de recidiva, e sobrevivência. Cento e trinta e cinco pacientes (86%) não apresentaram evidências de doença linfonodal. No momento da excisão cirúrgica da metástase IT, 58% (80) pacientes clinicamente negativos foram submetidos à observação e 41% (55) a BLS, dos quais 20 (36%) apesar de clinicamente negativos tiveram LNS positivo. A sobrevida livre de metástases a distância (SLMD) foi de 70,8 meses para pacientes com LNS negativos e 19,2 meses para pacientes com LNS positivo. Dos observados conservadoramente, a SLMD foi de 22,8 meses para aqueles com estadiamento apenas clínico negativo, e de somente 4,8 meses para aqueles com doença linfonodal nodal clinicamente evidente ($p < 0,01$). Calculando-se pelos gráficos apresentados, depreende-se que a sobrevida global em 5 anos foi respectivamente de: 62% para LNS negativo; 45% para clinicamente negativo; 42% LNS positivo e 22% clinicamente comprometido. Quanto à sobrevida livre de doença (ajustada para 5 anos no cálculo pelo gráfico) temos 32 meses para LNS negativo e 9 meses para LNS positivo.

Yao et al. (2003)²¹ realizaram estudo com pacientes submetidos a BLS por recidiva local ou IT. Para pacientes com LNS positivo foi considerado realizar EL. Pelo menos um LNS foi identificado em cada cadeia linfonodal que drenava metástase LR. Dos 14 (47%) pacientes com LNS positivos, 11 (78%) foram submetidos a esvaziamento, cujos produtos (linfonodos não sentinela) apresentaram positividade em quatro pacientes. A mediana de sobrevida livre de doença após BLS por metástase LR foi de 16 meses (1-108) para LNS positivo e 36 meses (6-132) para LNS negativos.

Nijhuis et al. (2019)²² realizaram estudo com pacientes portadores de recidiva local ou metástase IT que foram submetidos a BLS. Dezesete pacientes apresentavam metástase IT com tumor primário conhecido e 26 apresentavam metástase IT com tumor primário desconhecido. A identificação do LNS foi possível em 100% dos casos. A positividade do LNS se deu em 13% (16/128) dos pacientes. Os dados de seguimento completo estavam disponíveis para 114 pacientes. A

taxa de falsos negativo foi de 27%. Os pacientes com LNS positivos apresentaram pior sobrevida global do que pacientes com LNS negativos, com respectivas taxas de sobrevida global em 5 anos de 54% e 81% ($p=0,01$).

4.2. - Efeitos da intervenção:

4.2.1. Desfechos primários

4.2.1.1. Viabilidade (sucesso no encontro do LNS) da BLS

Dos pacientes submetidos à BLS na recidiva locorregional de melanoma, o LNS foi encontrado em 98% dos pacientes com IC variando de 95 a 100%, $I^2= 53,7\%$ (Figura 7), em 6 estudos - Beasley (2017)³⁹, Coventry (2004)⁴⁰, Gipponi (2014)⁴¹, Gonzalez (2016)⁴², Nijhuis (2019)²² e Yao (2003)²¹.

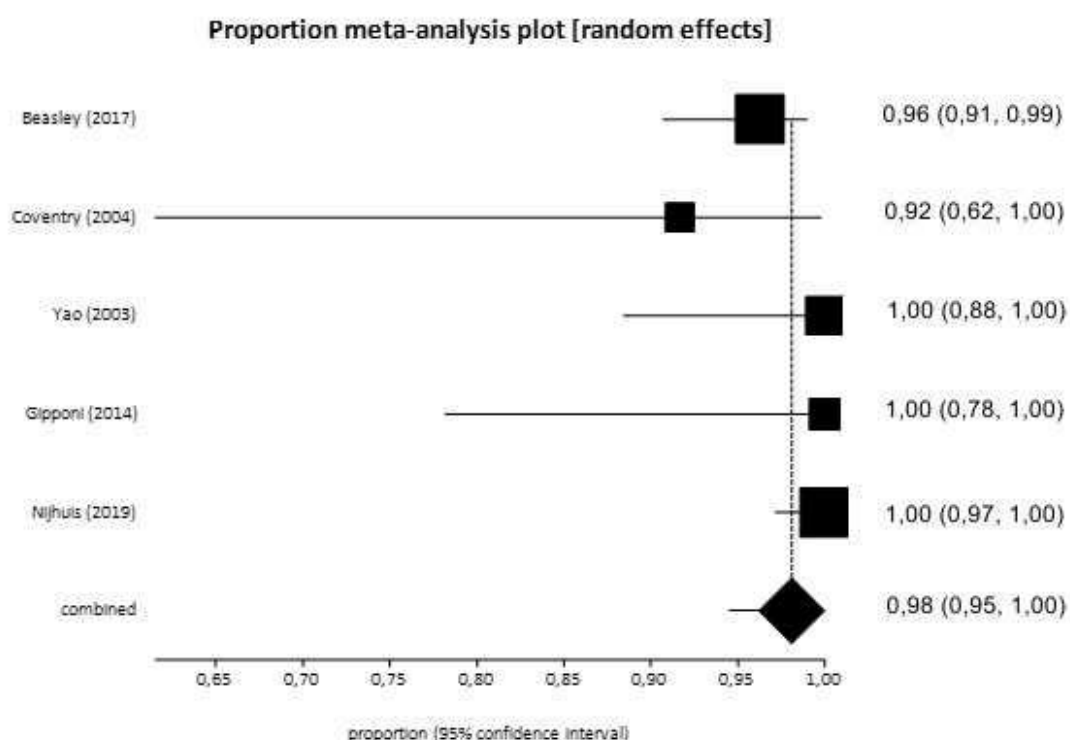


Figura 7. Gráfico em floresta de metanálise proporcional de efeitos aleatórios, evidenciando que o LNS foi encontrado em 98% dos pacientes (IC 95 a 100%, $I^2= 53,7\%$ - cinco estudos).

4.2.1.2. Positividade para melanoma no LNS.

Dos pacientes submetidos à BLS na recidiva locorregional de melanoma e que foi encontrado o LNS, este estava positivo para melanoma em 32% com IC variando de 19 a 47%, $I^2=84,6\%$ (Figura 8), em 6 estudos - Beasley (2017)³⁹, Coventry (2004)⁴⁰, Gipponi (2014)⁴¹, Gonzalez (2016)⁴², Nijhuis (2019)²² e Yao (2003)²¹.

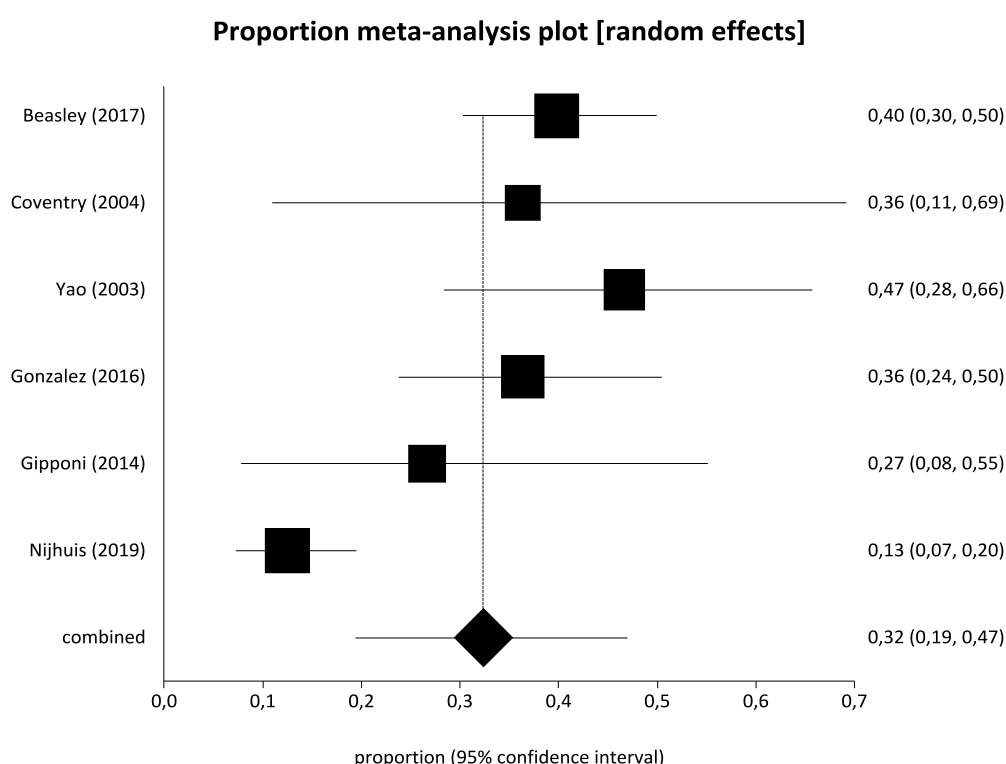


Figura 8: Gráfico em floresta de metanálise proporcional de efeitos aleatórios, evidenciando que a positividade para melanoma no LNS foi de 32% (IC 19 a 47%, $I^2=84,6\%$ - seis estudos).

4.2.2. Desfechos secundários

4.2.2.1. Sobrevida global no subgrupo LNS positivo comparado com LNS negativo

Quatro estudos - Beasley (2017)³⁹, Gipponi (2014)⁴¹, Gonzalez (2016)⁴², Nijhuis (2019)²² - envolvendo 301 pessoas avaliaram esse desfecho. A chance de sobrevida global foi 2,49

vezes maior no subgrupo submetido a BLS na RL com LNS negativo (OR 2,49, IC 95% 1,41 a 4,38, $I^2=0\%$), vide figura 9.

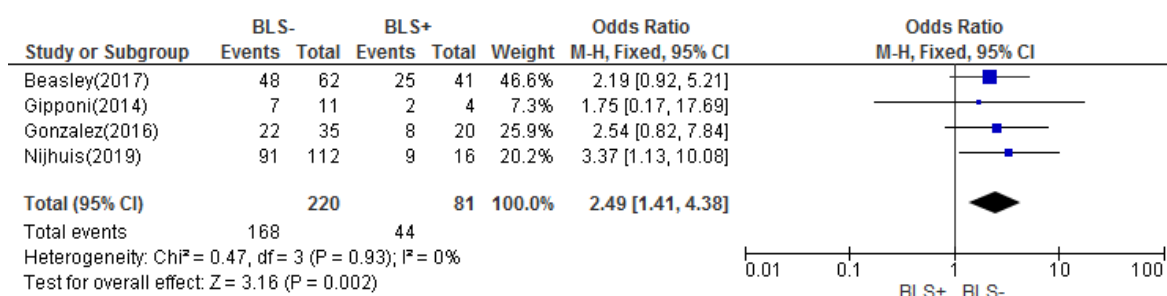


Figura 9. Gráfico em floresta de metanálise de razões de chance de efeitos fixos, evidenciando que a chance de sobrevida global em cinco anos foi 2,49 vezes maior no subgrupo LNS negativo (IC 95% 1,41 a 4,38, $I^2=0\%$ - quatro estudos).

4.2.2.2. Sobrevida livre de doença no subgrupo LNS positivo comparada com sobrevida livre de doença no subgrupo LNS negativo

Apresentamos descritivamente os dados obtidos em relação ao desfecho “sobrevida livre de doença”, que foi documentado de maneiras distintas em quatro dos seis estudos incluídos: Beasley (2017)³⁹, Gipponi (2014)⁴¹, Gonzalez (2016)⁴² e Yao (2003)²¹.

Beasley (2017)³⁹ apresentou valores em medianas, respectivamente, 72 meses para LNS negativos e 16 meses para LNS positivos ($p=0,176$). Porém, no artigo, não há dados individuais dos pacientes que possibilitem a realização da metanálise.

Gipponi (2014)⁴¹ não apresenta os dados numéricos no texto, todavia fornece o gráfico de sobrevida livre de doença, cujas medianas calculadas são de 35 meses para LNS negativo e 14 meses para LNS positivo.

Gonzalez (2016)⁴² é o único estudo que apresenta *hazard ratio* (HR) referente à sobrevida livre de doença, com aumento do risco de novo acometimento de doença de 2,1 vezes em função do tempo no caso de LNS positivo em comparação ao LNS negativo (IC 95% de 1,1 a 4,0). Porém não apresenta os dados numéricos do desfecho em tela, apenas exhibe o gráfico de sobrevida livre de doença, cujas medianas calculadas são de 32 meses para LNS negativo e nove meses para LNS positivo.

Yao (2003)²¹ apresentou valores em medianas, respectivamente, 36 meses para LNS negativos e 16 meses para LNS positivos ($p=0,02$). Porém, no artigo, não há dados individuais dos pacientes que possibilitem a realização da metanálise.

4.2.2.3. Sobrevida dos pacientes submetidos a esvaziamento linfonodal

Gipponi (2014)⁴¹ relata que dos quatro pacientes LNS positivos, todos submetidos a EL, dois evoluíram a óbito com recidiva regional e à distância (após 3 e 22 meses do procedimento) e dois ainda permaneciam vivos (após 69 e 105 meses da BLS e EL, seguida de terapia sistêmica).

Coventry (2004)⁴⁰ apresenta dados de três (dos quatro pacientes com BLS positiva) submetidos a EL (sendo que apenas um paciente se recusou ao EL, o qual, não obstante, permaneceu sem recidiva do melanoma até o final do estudo, após seis meses de seguimento). Destes três pacientes submetidos ao EL, apenas em um foi detectado melanoma nos linfonodos dissecados, o qual evoluiu a óbito após 18 meses de seguimento, com recidiva local e sistêmica. Os outros dois permaneciam vivos sem recidiva com 6 e 23 meses de seguimento.

Gonzalez (2016)⁴² relata que dos 20 pacientes com LNS positivo, 14 foram submetidos a EL, dos quais 4 apresentaram LN adicionais comprometidos. Porém não menciona a evolução específica e sobrevida do subgrupo submetido ao EL.

Beasley (2017)³⁹ relata que, dos 41 pacientes com LNS positivo, 35 foram submetidos a EL. Dos seis que não foram submetidos, os autores justificam que havia doença sistêmica em três e não havia dados que justificassem nos demais. Treze apresentavam LN adicionais comprometidos. No entanto não é abordada a sobrevida específica do subgrupo de pacientes submetidos ao EL.

Yao (2003)²¹ menciona que dos 14 pacientes cujos LNS era positiva para melanoma, 11 foram submetidos a EL (três recusaram), sendo que em 4 destes foram encontrados linfonodos adicionais comprometidos. Não é relatada a evolução ou sobrevida para este subgrupo.

Nijhuis (2019)²² discorre que dos 16 pacientes com LNS positivo, 12 foram submetidos ao EL, dos quais quatro apresentaram linfonodos adicionais positivos, porém sem dados específicos quanto a evolução e sobrevida do subgrupo em tela.

5. DISCUSSÃO

Ainda que seja prática consagrada a realização da BLS no contexto do melanoma primário de espessura intermediária, é notório que ainda não há consenso, pela escassez de dados robustos na literatura, quanto a sua indicação formal em pacientes na RL (recidiva local, satelitose e metástase IT), viabilidade do procedimento, taxa de positividade e capacidade preditiva prognóstica da pesquisa de LNS nesta população, a qual ainda padece de prognóstico ruim quando assim diagnosticadas.

A literatura evidência sobrevida global específica para melanoma IT de 61% em 5 anos,³² compatível com o nosso resultado da metanálise para o desfecho secundário de comparação da sobrevida global em cinco anos, cerca de 2,5 vezes maior quando LNS negativo.

Mesmo considerando que 43% dos pacientes com metástases IT desenvolvam acometimento à distância, sem prévio acometimento linfonodal,³² considera-se que o benefício de se indicar BLS no cenário específico da recidiva se justifique pela possibilidade de melhor re-estadiar e selecionar os pacientes com indicação de tratamentos complementares mais agressivos, bem como, porventura, evitar o uso inadvertido naqueles pacientes de baixo risco, tal como Gipponi (2014)⁴¹, apropriadamente ressalta na discussão do seu trabalho, no qual se evitou o EL em 11 de 15 pacientes, uma vez que a BLS resultou negativa.^{24, 41, 43}

Em 32 % dos pacientes dos estudos desta revisão, a BLS resultou em LNS positivos, o que implica em ganho de informação para melhor estadiá-los e, possivelmente, melhor conduzi-los.

É importante destacar o impacto na sobrevida livre de doença. Quatro dos seis estudos incluídos nesta revisão evidenciaram aumento na sobrevida livre de doença. Embora não tenha sido possível realizar metanálise para prover dados mais robustos, temos pela avaliação dos artigos, indícios tais como, em Gonzalez (2016)⁴², evidenciando aumento do risco de novo acometimento de doença cerca de 2,1 vezes em função do tempo no caso de LNS positivo em comparação ao LNS negativo. Da mesma maneira, na casuística de Yao (2003)²¹ ficou evidente a diferença das medianas, 36 meses para LNS negativos e 16 meses para LNS positivos ($p=0,02$).

No contexto do melanoma primário, apesar do uso rotineiro do EL, conforme acima exposto, estudos recentes como MSLT e DeCOG demonstraram uma mudança de paradigma pelo fato de que não houve diferença de sobrevida entre os grupos EL e seguimento com observação clínica e ultrassonográfica.⁴⁴⁻⁴⁵ Entretanto é incerto se podemos extrapolar este conceito para os pacientes sob nosso estudo, isto é, pacientes com RL de melanoma. Os estudos incluídos nesta revisão não demonstraram claramente se há benefício na sobrevida, especificamente, do subgrupo submetido ao

EL, apenas descrevem pontualmente alguns dados.

Apenas no estudo de Gipponi (2014)⁴¹ foi mencionado não ter ocorrido complicações decorrentes da BLS e do EL, ainda que sendo um estudo com casuística limitada. Nesse sentido, é importante para se pesar, quanto a adoção de uma conduta médica, o conhecimento da incidência de complicações precoces ou tardias, já que estes dados refletiriam a segurança propriamente dita do procedimento proposto. Apesar da utilidade que se advoga nos estudos incluídos, à partir deles não podemos avaliar o quão seguro é a BLS (independentemente do EL) para o paciente.

Da mesma maneira, apesar de não estar entre os desfechos avaliados, os seis trabalhos incluídos também não avaliaram o impacto na qualidade de vida dos pacientes estudados. Este seria também um dado importante a se considerar para corroborar ou contrapor ao possível ganho em termos de um estadiamento mais acurado resultante da BLS.

Alguns fatores geradores de vieses, em relação aos estudos incluídos nesta revisão, merecem ser aqui elencados: metodologia retrospectiva (exceto Gipponi, 2014)⁴¹, com perdas de dados de alguns subgrupos (p.ex., pacientes submetidos ao EL e os motivos pelos quais alguns não realizaram o procedimento ou motivo da escolha de dissecação eletiva em detrimento à BLS em alguns casos excepcionais); casuística reduzida em alguns estudos; diferença conceitual do subtipo de recidiva para possível análise dos subgrupos.

A dificuldade para realização de estudos duplo-cegos em pacientes cirúrgicos é um paradigma constatado na literatura epistemológica. Apesar dos vieses encontrados nos estudos incluídos nesta revisão, as interpretações finais dos resultados dos desfechos estudados devem ser levadas em consideração pelo médico assistente, já que são as melhores evidências encontradas até o momento.

Mesmo ainda sem evidências suficientes, demonstrou-se uma tendência de se considerar válida a realização da BLS na RL, entre os autores dos seis estudos incluído nesta revisão.

Este recorte populacional vem tendo especial e crescente interesse mediante o surgimento de drogas com comprovado aumento na sobrevida de pacientes com estádios mais avançados no melanoma.²⁴

6. CONCLUSÃO

A realização de BLS nos casos de RL de melanoma maligno (local, sateliose ou IT), apresenta alta taxa de sucesso no encontro do LNS, com positividade para o melanoma em aproximadamente um terço das biopsias, e quando LNS é positivo para melanoma, evidencia importante queda da sobrevida global. A falta de dados nos estudos primários não permitiram determinar se houve melhora na sobrevida dos pacientes submetidos ao EL.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

A BLS é viável devido à alta frequência em que o LNS é encontrado e a positividade para melanoma adiciona informação prognóstica que poderá guiar a escolha de possíveis tratamentos adjuvantes. Desta feita, sua indicação está plenamente justificada, sobretudo se levado em conta a mudança de paradigma na sobrevida de pacientes com estadios mais avançados do melanoma, à partir de drogas recentemente liberadas no mercado.

IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Novos estudos de boa qualidade, prospectivos, se possível multicêntricos (devido à casuística reduzida), devem ser realizados para avaliarmos se devemos ou não indicar BLS no manejo de pacientes com RL, seguida ou não de EL.

Há pontos importantes que novas pesquisas poderão esclarecer, tais como as taxas de complicação nos diferentes subgrupos, impacto na qualidade de vida e se o EL modifica sobrevida especificamente de pacientes com RL.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Wainstein Alberto JA, Belfort Francisco A. Conduta para o melanoma cutâneo. Rev Col Bras Cir 2004; 31(3): 204-14
- 2) Armstrong B. Epidemiology of cutaneous melanoma and current trends. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, eds. Textbook of Melanoma. London: Martin Dunitz, 2004: 65–80.
- 3) Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet 2005; (365): 687–701
- 4) Satyamoorthy K, Herlyn M. Cellular and molecular biology of human melanoma. Cancer Biol Ther 2002; (1):14–7.
- 5) Saraiya M, Glanz K, Briss PA, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. Am J Prev Med 2004; 27: 422–66.
- 6) Troxel DB. Pitfalls in the diagnosis of malignant melanoma: findings of a risk management panel study. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1278–83.
- 7) Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172:902–8.
- 8) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition, 2016.
- 9) Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and metaanalysis. Can J Surg 2003; 46: 419–26.
- 10) Cascinelli N, Morabito A, Santinami M et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomized trial: WHO Melanoma Programme. Lancet 1998; (351) 793-96
- 11) Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996; (224)255- 63
- 12) Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. Mayo Clin Proc 1986; (61)697-705
- 13) Morton DL, Cagle LA, Wong J et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: technical details of a new procedure for clinical stage I melanoma. Paper presented at: Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology May 22, 1990 Washington, DC
- 14) Gershenwald JE. ASCO 2001: Critical Commentaries – Melanoma. The Oncologist 200;(6):402-6
- 15) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol. 2001;19(16):3635-48.
- 16) Pawlik TW, Ross MI, Johnson MM, et al. Predictors and natural history of intransit melanoma after sentinel lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 2005;12(8):587–96.
- 17) Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology

Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):399-413.

18) Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM). Recomendação para o Tratamento do Melanoma Cutâneo [citado 02 de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://gbm.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Livro-GBM.pdf>

19) Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, et al. Critical analysis of the current American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997;15:1039—51.

20) Cascinelli N, Bufalino R, Marolda R, et al. Regional non-nodal metástases of cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12:175—80.

21) Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg*. 2003;238(5):743-7

22) Nijhuis AAG, Santos Filho IDAO, Holtkamp LHJ, et al. Sentinel Node Biopsy for Melanoma Patients with a Local Recurrence or In-Transit Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Aug 12. doi: 10.1245/s10434-019-07699-9. [Epub ahead of print]

23) Dong XD, Tyler D, Johnson JL, DeMatos P, et al. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000; 88(5):1063-71.

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

25) Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. John Wiley & Sons. 2000.

26) Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.0.0. The Cochrane Collaboration; updated February 2008.

27) Sterne JA, Egger M. Funnelplots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046-55.

28) Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al.. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

29) Mantel N, Haenszel MW. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst*. 1959;22:719-48.

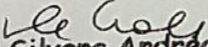
30) Kimsey TF, Cohen T, Patel A, et al.. Microscopic satellitosis in patients with primary cutaneous melanoma: implications for nodal basin staging. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1176-83. doi: 10.1245/s10434-009-0350-7.

31) Read R, Haydu L, Spillane A, et al.. The Role of Lymphadenectomy in Patients Who Develop in-Transit Melanoma Metastases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(suppl 7):9. doi:10.1111/ddg.12160

32) Read RL, Haydu L, Saw RP et al.. In-transit melanoma metastases: incidence, prognosis, and the role of lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):475-81. doi: 10.1245/s10434-014-4100-0

- 33) Yang CH, Yeh JT, Lo YF, et al.. Detection of micrometastasis in the sentinel lymph node via lymphoscintigraphy for a patient with in-transit metastatic melanoma. *Dermatol Surg*. 2003;29(9):990-3.
- 34) Dewar DJ, Powell BW. Sentinel node biopsy in patients with in-transit recurrence of malignant melanoma. *Br J Plast Surg*. 2003;56(4):415-7.
- 35) Terando AM, Carson WE 3rd. Individualized local treatment strategies for in-transit melanoma. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(14):1355-60.
- 36) Ribero S, Sportoletti BE, Osella-Abate S, et al.. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017;152(4):355-59. doi: 10.23736/S0392-0488.16.05358-X
- 37) Ra JH, McMasters KM, Spitz FR. Should all melanoma patients undergo sentinel lymph node biopsy? *Curr Opin Oncol*. 2006;18(2):185-8.
- 38) Beasley G, Speicher P, Sharma K, et al.. Sentinel Lymph Node Biopsy to Guide Management in Patients with Locally Recurrent Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20 (Suppl 1):S96. doi: 10.1245/s10434-013-2877-x.
- 39) Beasley GM, Hu Y, Youngwirth L, et al.. Sentinel Lymph Node Biopsy for Recurrent Melanoma: A Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(9):2728-33. doi: 10.1245/s10434-017-5883-6.
- 40) Coventry BJ, Chatterton B, Whitehead F, et al.. Sentinel lymph node dissection and lymphatic mapping for local subcutaneous recurrence in melanoma treatment: longer-term follow-up results. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3 Suppl):203S-7S.
- 41) Gipponi M, Solari N, Giovinazzo D, et al.. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with local recurrence or in-transit metastasis of melanoma. *Anticancer Res*. 2014;34(6):3197-203.
- 42) Gonzalez AB, Jakub JW, Harmsen WS, et al.. Status of the Regional Nodal Basin Remains Highly Prognostic in Melanoma Patients with In-Transit Disease. *J Am Coll Surg*. 2016;223(1):77-85.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.025.
- 43) Dong XD, Tyler D, Johnson JL, et al. Analysis of prognosis and disease progression after local recurrence of melanoma. *Cancer*. 2000;88:1063-71.
- 44) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection for observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-22.
- 45) Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:757-67.

8.2. Anexo 1 - Apreciação do projeto pelo CEP – FMB/UNESP

		Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu	
Distrito Rubião Junior, s/nº – Botucatu – S.P. CEP: 18.618-970 Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br kleber@fmb.unesp.br e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br			 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 16 de setembro de 2016			OF. 87/2016-CEP
 Ilustríssimo Senhor Prof. Titular Antônio José Maria Catâneo Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu			
 Prezado Prof. Catâneo,			
 Com referência a solicitação de Vossa Senhoria, referente ao Estudo "Biópsia de linfonodo sentinela na recidiva locorregional do melanoma maligno - Revisão sistemática", que será desenvolvido por Gabriel Peres, orientado por Vossa Senhoria, coorientado por Juliano Vilaverde Schmitt, informo tratar-se de "Revisão Sistemática da Literatura", sem necessidade de obtenção de parecer ético.			
 Atenciosamente,			
  Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima Coordenadora do CEP.			

8.3. Anexo 2 - Deliberação do CEP – FMB/UNESP nº 001/2015



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu**



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 38801608/3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

DELIBERAÇÃO Nº 001/2015 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DE 02 DE FEVEREIRO DE 2.015

O Comitê de Ética em Pesquisa em reunião ordinária de 02 de fevereiro de 2.015, e conforme orientações da CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) do Ministério da Saúde, **DELIBERA QUE:**

- Para “**Revisão da Literatura**” não há necessidade de análise ética do Sistema CEP/CONEP, ficando sob a responsabilidade exclusiva dos pesquisadores a classificação do estudo nessa natureza.

Caso os pesquisadores tenham necessidade de análise ética desses projetos, poderão solicitar ao CEP, encaminhando a documentação em formato impresso à nossa Secretaria. (Enviar ofício solicitando análise e projeto na íntegra).

- Para “**Relato de Caso**” há necessidade de análise ética, portanto deverá obrigatoriamente ser cadastrado no Sistema Plataforma Brasil.

Comitê de Ética em Pesquisa aos 02 de fevereiro de 2.015.


 Profª Drª Silvana Andréa Molina Lima
 Coordenadora do CEP-FMB-UNESP

8.4. Anexo 3 - Cadastro na Plataforma PROSPERO - CRD42018102181

PROSPERO International prospective register of systematic reviews Sentinel lymph node biopsy on melanoma locoregional recurrence - systematic review <i>Gabriel Peres, Antônio José Maria Cataneo, Juliano Vilaverde Schmitt</i> Citation Gabriel Peres, Antônio José Maria Cataneo, Juliano Vilaverde Schmitt. Sentinel lymph node biopsy on melanoma locoregional recurrence - systematic review. PROSPERO 2018 CRD42018102181 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018102181 Review question Does lymph node biopsy followed by lymph node dissection (versus clinical observation) improve survival for patients with locoregional recurrence of melanoma? Searches MEDLINE via PubMed; Web of Science; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Scopus and Latin American and Caribbean Health Science Information database (LILACS). For all sources, the search dates are from 1985 to present (2018). No restrictions of language will be applied. Types of study to be included Randomized clinical trials of patients with locoregional recurrence of melanoma submitted to sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection. Alternatively, in the absence of these level of studies, less evidence-based studies, such as case series and prospective or retrospective observational studies. Condition or domain being studied For primary cutaneous melanoma, there are many studies (including reviews) about sentinel lymph node biopsy and indication of lymph node dissection. But, for melanoma patients with locoregional recurrence, there is trend for some groups on indicating sentinel lymph node biopsy (and maybe node dissection), but research data are controversial. Participants/population Inclusion criteria: cutaneous melanoma, locoregional recurrence, all ages, both sexes, any nationality. Exclusion criteria: other skin cancers, other stages of melanoma (such as primary, localized melanoma or distant metastatic disease). Intervention(s), exposure(s) Sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection. Comparator(s)/control Inclusion criteria: patients with locoregional recurrence of melanoma, who where not submitted to sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection. Exclusion criteria: other melanoma stage patients, who where not submitted to sentinel lymph node biopsy followed by lymph node dissection. Context Primary outcome(s) 1) Five year overall survival (5YOS). <i>Timing and effect measures</i> 1) 5YOS: Measured from randomisation. Patients who are alive five years after. Secondary outcome(s)	 National Institute for Health Research
--	--

Page: 1 / 4

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



- 1) Disease-free survival (DFS).
- 2) Impact on quality of life (QoL).

Timing and effect measures

- 1)DFS: Measured from randomisation. Length of time after treatment ends that the patient survives without any signs or symptoms.
- 2)QoL: Measured from randomisation. Measurement of individual's sense of well-being and ability for daily living activities - we will assess QoL searching mainly for validated protocols, such as HRQoL, EORTC QLQ-C30.

Data extraction (selection and coding)

Initially the studies will be grouped. Duplicate items will be removed. Titles and abstracts will be examined, in order to remove irrelevant articles.

From those relevant selected articles, full text will be read by the reviewer for evaluation of the eligibility criteria.

Final decision will be made based on study inclusion and data collections.

Two reviewers acting independently will decide whether to include or exclude studies, based on pre-defined inclusion and exclusion forms.

It is planned to resolve any disagreements by discussion, if this does not result in consensus, the third reviewer opinion will be decisive.

The reasons for the exclusion of any article will be documented.

Risk of bias (quality) assessment

Two authors will independently evaluate each study.

A bias risk summary will be presented for each included study using the Cochrane Collaboration Tool to assess risk of bias.

The GRADE system will be applied to rate quality of evidence.

It is planned to resolve any disagreements by discussion, if this does not result in consensus, the third reviewer opinion will be decisive.

Strategy for data synthesis

For the quantification of the intervention effect, dichotomous outcomes (survival greater or less than 5 years) will be presented as a risk ratio with its corresponding 95% confidence interval (CI). For the continuous outcomes (disease free time and impact on quality of life) the mean differences with the corresponding 95% CI will be analyzed. Statistical heterogeneity will be evaluated using the I^2 statistical test. For I^2 values $\leq 40\%$, it justifies the use of the fixed effect model for the meta-analysis. For higher values, random effects model must be used, according to the Mantel-Haenszel method.

Analysis of subgroups or subsets

If feasible, depending on the data present on studies, we can make a subgroups analysis, such as the presence of comorbidities, age, ethnicity.

Contact details for further information

Gabriel Peres
gabrielperes@uol.com.br

Organisational affiliation of the review

Botucatu Medical School/State University of Sao Paulo (FMB-UNESP)
<http://www.fmb.unesp.br>

Review team members and their organisational affiliations

Dr Gabriel Peres. Botucatu Medical School/State University of Sao Paulo (FMB-UNESP)
Professor Antônio José Maria Cataneo. Botucatu Medical School/State University of Sao Paulo (FMB-UNESP)

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Assistant/Associate Professor Juliano Vilaverde Schmitt. Botucatu Medical School/State University of Sao Paulo (FMB-UNESP)

Anticipated or actual start date

15 July 2018

Anticipated completion date

15 March 2019

Funding sources/sponsors

This systematic review is a research project of Dr. Peres, which will be done during his PhD program at Botucatu Medical School/State University of Sao Paulo (FMB-UNESP). No funding resource is applicable.

Conflicts of interest

Language

English, Portuguese-Brazil

Country

Brazil

Stage of review

Review_Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Humans; Melanoma; Neoplasm Recurrence, Local; Sentinel Lymph Node Biopsy; Skin Neoplasms

Date of registration in PROSPERO

23 July 2018

Date of publication of this version

23 July 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

23 July 2018

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

8.5. Anexo 4 – The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool

(version for cohort-type studies)

Developed by: Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, David Henry, Douglas G Altman, Mohammed T Ansari, Isabelle Boutron, James Carpenter, An-Wen Chan, Rachel Churchill, Asbjørn Hróbjartsson, Jamie Kirkham, Peter Jüni, Yoon Loke, Terri Pigott, Craig Ramsay, Deborah Regidor, Hannah Rothstein, Lakhbir Sandhu, Pasqualina Santaguida, Holger J Schünemann, Beverly Shea, Ian Shrier, Peter Tugwell, Lucy Turner, Jeffrey C Valentine, Hugh Waddington, Elizabeth Waters, Penny Whiting and Julian PT Higgins

Version 1 August 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question

Participants	
Experimental intervention	
Comparator	
Outcomes	

List the confounding domains relevant to all or most studies

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)

Participants

Experimental intervention

Comparator

Is your aim for this study...?

- ☐ to assess the effect of *assignment to* intervention
- ☐ to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

"Important" confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. "Validity" refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while "reliability" refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that "no statistically significant association" is not the same as "not predictive".

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

"Important" co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment (cohort-type studies)

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Bias domain	Signalling questions	Elaboration	Response options
Bias due to confounding	1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	In rare situations, such as when studying harms that are very unlikely to be related to factors that influence treatment decisions, no confounding is expected and the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding, equivalent to a fully randomized trial. There is no NI (No information) option for this signalling question.	Y / PY / <u>PN / N</u>
	If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
	1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , proceed to question 1.3.	If participants could switch between intervention groups then associations between intervention and outcome may be biased by time-varying confounding. This occurs when prognostic factors influence switches between intended interventions.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	If intervention switches are unrelated to the outcome, for example when the outcome is an unexpected harm, then time-varying confounding will not be present and only control for baseline confounding is required.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Questions relating to baseline confounding only		
	1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Appropriate methods to control for measured confounders include stratification, regression, matching, standardization, and inverse probability weighting. They may control for individual variables or for the estimated propensity score. Inverse probability weighting is based on a function of the propensity score. Each method depends on the assumption that there is no unmeasured or residual confounding.	NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI

	1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Appropriate control of confounding requires that the variables adjusted for are valid and reliable measures of the confounding domains. For some topics, a list of valid and reliable measures of confounding domains will be specified in the review protocol but for others such a list may not be available. Study authors may cite references to support the use of a particular measure. If authors control for confounding variables with no indication of their validity or reliability pay attention to the subjectivity of the measure. Subjective measures (e.g. based on self-report) may have lower validity and reliability than objective measures such as lab findings.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	Controlling for post-intervention variables that are affected by intervention is not appropriate. Controlling for mediating variables estimates the direct effect of intervention and may introduce bias. Controlling for common effects of intervention and outcome introduces bias.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Questions relating to baseline and time-varying confounding		
	1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that adjusted for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Adjustment for time-varying confounding is necessary to estimate the effect of starting and adhering to intervention, in both randomized trials and NRSI. Appropriate methods include those based on inverse probability weighting. Standard regression models that include time-updated confounders may be problematic if time-varying confounding is present.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were adjusted for measured validly and reliably by the variables available in this study?	See 1.5 above.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?	Can the true effect estimate be predicted to be greater or less than the estimated effect in the study because one or more of the important confounding domains was not controlled for? Answering this question will be based on expert knowledge and results in other studies and therefore can only be completed after all of the studies in the body of evidence have been reviewed. Consider the potential effect of each of the unmeasured domains and whether all important confounding domains not controlled for in the analysis would be likely to change the estimate in the same direction, or if one important confounding domain that was not controlled for in the analysis is likely to have a dominant impact.	Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study	2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4 2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	This domain is concerned only with selection into the study based on participant characteristics observed <i>after</i> the start of intervention. Selection based on characteristics observed <i>before</i> the start of intervention can be addressed by controlling for imbalances between experimental intervention and comparator groups in baseline characteristics that are prognostic for the outcome (baseline confounding). Selection bias occurs when selection is related to an effect of either intervention or a cause of intervention and an effect of either the outcome or a cause of the outcome. Therefore, the result is at risk of selection bias if selection into the study is related to both the intervention and the outcome.	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
	2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	If participants are not followed from the start of the intervention then a period of follow up has been excluded, and individuals who experienced the outcome soon after intervention will be missing from analyses. This problem may occur when prevalent, rather than new (incident), users of the intervention are included in analyses.	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
	2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	It is in principle possible to correct for selection biases, for example by using inverse probability weights to create a pseudo-population in which the selection bias has been removed, or by modelling the distributions of the missing participants or follow up times and outcome events and including them using missing data methodology. However such methods are rarely used and the answer to this question will usually be "No".	NA / <u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions	3.1 Were intervention groups clearly defined?	A pre-requisite for an appropriate comparison of interventions is that the interventions are well defined. Ambiguity in the definition may lead to bias in the classification of participants. For individual-level interventions, criteria for considering individuals to have received each intervention should be clear and explicit, covering issues such as type, setting, dose, frequency, intensity and/or timing of intervention. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the question relates to whether the population is clearly defined, and the answer is likely to be 'Yes'.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	In general, if information about interventions received is available from sources that could not have been affected by subsequent outcomes, then differential misclassification of intervention status is unlikely. Collection of the information at the time of the intervention makes it easier to avoid such misclassification. For population-level interventions (e.g. measures to control air pollution), the answer to this question is likely to be 'Yes'.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	Collection of the information at the time of the intervention may not be sufficient to avoid bias. The way in which the data are collected for the purposes of the NRSI should also avoid misclassification.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	Risk of bias judgement	See Table 1.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes or interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions	If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
	4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	Deviations that happen in usual practice following the intervention (for example, cessation of a drug intervention because of acute toxicity) are part of the intended intervention and therefore do not lead to bias in the effect of assignment to intervention. Deviations may arise due to expectations of a difference between intervention and comparator (for example because participants feel unlucky to have been assigned to the comparator group and therefore seek the active intervention, or components of it, or other interventions). Such deviations are not part of usual practice, so may lead to biased effect estimates. However these are not expected in observational studies of individuals in routine care.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	Deviations from intended interventions that do not reflect usual practice will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Furthermore, bias will arise only if there is imbalance in the deviations across the two groups.	NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
	4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?	Risk of bias will be higher if unplanned co-interventions were implemented in a way that would bias the estimated effect of intervention. Co-interventions will be important if they affect the outcome, but not otherwise. Bias will arise only if there is imbalance in such co-interventions between the intervention groups. Consider the co-interventions, including any pre-specified co-interventions, that are likely to affect the outcome and to have been administered in this study. Consider whether these co-interventions are balanced between intervention groups.	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
	4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?	Risk of bias will be higher if the intervention was not implemented as intended by, for example, the health care professionals delivering care during the trial. Consider whether implementation of the intervention was successful for most participants.	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
	4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?	Risk of bias will be higher if participants did not adhere to the intervention as intended. Lack of adherence includes imperfect compliance, cessation of intervention, crossovers to the comparator intervention and switches to another active intervention. Consider available information on the proportion of study participants who continued with their assigned	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI

		intervention throughout follow up, and answer 'No' or 'Probably No' if this proportion is high enough to raise concerns. Answer 'Yes' for studies of interventions that are administered once, so that imperfect adherence is not possible. We distinguish between analyses where follow-up time after interventions switches (including cessation of intervention) is assigned to (1) the new intervention or (2) the original intervention. (1) is addressed under time-varying confounding, and should not be considered further here.	
	4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?	It is possible to conduct an analysis that corrects for some types of deviation from the intended intervention. Examples of appropriate analysis strategies include inverse probability weighting or instrumental variable estimation. It is possible that a paper reports such an analysis without reporting information on the deviations from intended intervention, but it would be hard to judge such an analysis to be appropriate in the absence of such information. Specialist advice may be needed to assess studies that used these approaches. If everyone in one group received a co-intervention, adjustments cannot be made to overcome this.	NA / Y / PY / PN / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	

Bias due to missing data	5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	"Nearly all" should be interpreted as "enough to be confident of the findings", and a suitable proportion depends on the context. In some situations, availability of data from 95% (or possibly 90%) of the participants may be sufficient, providing that events of interest are reasonably common in both intervention groups. One aspect of this is that review authors would ideally try and locate an analysis plan for the study.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Missing intervention status may be a problem. This requires that the <i>intended</i> study sample is clear, which it may not be in practice.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	This question relates particularly to participants excluded from the analysis because of missing information on confounders that were controlled for in the analysis.	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	5.4 If <u>PN/N</u> to 5.1, or <u>Y/PY</u> to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	This aims to elicit whether either (i) differential proportion of missing observations or (ii) differences in reasons for missing observations could substantially impact on our ability to answer the question being addressed. "Similar" includes some minor degree of discrepancy across intervention groups as expected by chance.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	5.5 If <u>PN/N</u> to 5.1, or <u>Y/PY</u> to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Evidence for robustness may come from how missing data were handled in the analysis and whether sensitivity analyses were performed by the investigators, or occasionally from additional analyses performed by the systematic reviewers. It is important to assess whether assumptions employed in analyses are clear and plausible. Both content knowledge and statistical expertise will often be required for this. For instance, use of a statistical method such as multiple imputation does not guarantee an appropriate answer. Review authors should seek naïve (complete-case) analyses for comparison, and clear differences between complete-case and multiple imputation-based findings should lead to careful assessment of the validity of the methods used.	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes	6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Some outcome measures involve negligible assessor judgment, e.g. all-cause mortality or non-repeatable automated laboratory assessments. Risk of bias due to measurement of these outcomes would be expected to be low.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	If outcome assessors were blinded to intervention status, the answer to this question would be 'No'. In other situations, outcome assessors may be unaware of the interventions being received by participants despite there being no active blinding by the study investigators; the answer to this question would then also be 'No'. In studies where participants report their outcomes themselves, for example in a questionnaire, the outcome assessor is the study participant. In an observational study, the answer to this question will usually be 'Yes' when the participants report their outcomes themselves.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Comparable assessment methods (i.e. data collection) would involve the same outcome detection methods and thresholds, same time point, same definition, and same measurements.	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	This question refers to differential misclassification of outcomes. Systematic errors in measuring the outcome, if present, could cause bias if they are related to intervention or to a confounder of the intervention-outcome relationship. This will usually be due either to outcome assessors being aware of the intervention received or to non-comparability of outcome assessment methods, but there are examples of differential misclassification arising despite these controls being in place.	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in selection of the reported result	Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
	7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?	For a specified outcome domain, it is possible to generate multiple effect estimates for different measurements. If multiple measurements were made, but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Because of the limitations of using data from non-randomized studies for analyses of effectiveness (need to control confounding, substantial missing data, etc), analysts may implement different analytic methods to address these limitations. Examples include unadjusted and adjusted models; use of final value vs change from baseline vs analysis of covariance; different transformations of variables; a continuously scaled outcome converted to categorical data with different cut-points; different sets of covariates used for adjustment; and different analytic strategies for dealing with missing data. Application of such methods generates multiple estimates of the effect of the intervention versus the comparator on the outcome. If the analyst does not pre-specify the methods to be applied, and multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Particularly with large cohorts often available from routine data sources, it is possible to generate multiple effect estimates for different subgroups or simply to omit varying proportions of the original cohort. If multiple estimates are generated but only one or a subset is reported, there is a risk of selective reporting on the basis of results.	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
	Risk of bias judgement	See Table 2	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	If the likely direction of bias can be predicted, it is helpful to state this. The direction might be characterized either as being towards (or away from) the null, or as being in favour of one of the interventions.	Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias	Risk of bias judgement	See Table 3.	Low / Moderate / Serious / Critical / NI
	Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 1. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: pre-intervention and at-intervention domains

Judgement	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	No confounding expected.	(i) All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; <i>and</i> (ii) For each participant, start of follow up and start of intervention coincided.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention.
<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	(i) Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for; <i>and</i> (ii) Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study may have been related to intervention and outcome; <i>and</i> The authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide for all participants; <i>and</i> (a) the proportion of participants for which this was the case was too low to induce important bias; <i>or</i> (b) the authors used appropriate methods to adjust for the selection bias; <i>or</i> (c) the review authors are confident that the rate (hazard) ratio for the effect of intervention remains constant over time.	(i) Intervention status is well defined; <i>and</i> (ii) Some aspects of the assignments of intervention status were determined retrospectively.

<u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);	(i) At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for; or (ii) Reliability or validity of measurement of an important domain was low enough that we expect serious residual confounding.	(i) Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; and This could not be adjusted for in analyses; or (ii) Start of follow up and start of intervention do not coincide; and A potentially important amount of follow-up time is missing from analyses; and The rate ratio is not constant over time.	(i) Intervention status is not well defined; or (ii) Major aspects of the assignments of intervention status were determined in a way that could have been affected by knowledge of the outcome.
<u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	(i) Confounding inherently not controllable or (ii) The use of negative controls strongly suggests unmeasured confounding.	(i) Selection into the study was very strongly related to intervention and outcome; and This could not be adjusted for in analyses; or (ii) A substantial amount of follow-up time is likely to be missing from analyses; and The rate ratio is not constant over time.	(Unusual) An extremely high amount of misclassification of intervention status, e.g. because of unusually strong recall biases.
<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information on whether confounding might be present.	No information is reported about selection of participants into the study or whether start of follow up and start of intervention coincide.	No definition of the intervention or no explanation of the source of information about intervention status is reported.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 2. Reaching risk of bias judgements in ROBINS-I: post-intervention domains

Judgement	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain)	Effect of assignment to intervention: (i) Any deviations from intended intervention reflected usual practice; or (ii) Any deviations from usual practice were unlikely to impact on the outcome. Effect of starting and adhering to intervention: The important co-interventions were balanced across intervention groups, and there were no deviations from the intended interventions (in terms of implementation or adherence) that were likely to impact on the outcome.	(i) Data were reasonably complete; or (ii) Proportions of and reasons for missing participants were similar across intervention groups; or (iii) The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.	(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure was unlikely to be influenced by knowledge of the intervention received by study participants (i.e. is objective) or the outcome assessors were unaware of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is unrelated to intervention status.	There is clear evidence (usually through examination of a pre-registered protocol or statistical analysis plan) that all reported results correspond to all intended outcomes, analyses and sub-cohorts.

<u>Moderate risk of bias</u> (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial):	Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice, but their impact on the outcome is expected to be slight. Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were deviations from intended intervention, but their impact on the outcome is expected to be slight. or (ii) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; and The analysis was appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.	(i) Proportions of and reasons for missing participants differ slightly across intervention groups; and (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data.	(i) The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; and (ii) The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and (iii) Any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status.	(i) The outcome measurements and analyses are consistent with an <i>a priori</i> plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; and (ii) There is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and (iii) There is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results.
--	---	--	--	--

<u>Serious risk of bias</u> (the study has some important problems);	Effect of assignment to intervention: There were deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome. Effect of starting and adhering to intervention: (i) The important co-interventions were not balanced across intervention groups, or there were deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.	(i) Proportions of missing participants differ substantially across interventions; <i>or</i> Reasons for missingness differ substantially across interventions; <i>and</i> (ii) The analysis is unlikely to have removed the risk of bias arising from the missing data; <i>or</i> Missing data were addressed inappropriately in the analysis; <i>or</i> The nature of the missing data means that the risk of bias cannot be removed through appropriate analysis.	(i) The methods of outcome assessment were not comparable across intervention groups; <i>or</i> (ii) The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants); <i>and</i> The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants; <i>or</i> (iii) Error in measuring the outcome was related to intervention status.	(i) Outcomes are defined in different ways in the methods and results sections, or in different publications of the study; <i>or</i> (ii) There is a high risk of selective reporting from among multiple analyses; <i>or</i> (iii) The cohort or subgroup is selected from a larger study for analysis and appears to be reported on the basis of the results.
---	--	---	--	--

<u>Critical risk of bias</u> (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	Effect of assignment to intervention: There were substantial deviations from usual practice that were unbalanced between the intervention groups and likely to have affected the outcome.	(i) (Unusual) There were critical differences between interventions in participants with missing data; <i>and</i> (ii) Missing data were not, or could not, be addressed through appropriate analysis.	The methods of outcome assessment were so different that they cannot reasonably be compared across intervention groups.	(i) There is evidence or strong suspicion of selective reporting of results; <i>and</i> (ii) The unreported results are likely to be substantially different from the reported results.
	Effect of starting and adhering to intervention: (i) There were substantial imbalances in important co-interventions across intervention groups, or there were substantial deviations from the intended interventions (in terms of implementation and/or adherence) that were likely to impact on the outcome; <i>and</i> (ii) The analysis was not appropriate to estimate the effect of starting and adhering to intervention, allowing for deviations (in terms of implementation, adherence and co-intervention) that were likely to impact on the outcome.			

<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias for this domain.	No information is reported on whether there is deviation from the intended intervention.	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing.	No information is reported about the methods of outcome assessment.	There is too little information to make a judgement (for example, if only an abstract is available for the study).
--	--	---	---	---



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Table 3. Interpretation of domain-level and overall risk of bias judgements in ROBINS-I

Judgement	Within each domain	Across domains	Criterion
Low risk of bias	The study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain	The study is comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low risk of bias for all domains .
Moderate risk of bias	The study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study provides sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains .
Serious risk of bias	the study has some important problems in this domain	The study has some important problems	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias	the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence on the effects of intervention	The study is too problematic to provide any useful evidence and should not be included in any synthesis	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain.
No information	No information on which to base a judgement about risk of bias for this domain	No information on which to base a judgement about risk of bias	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).