

ANDREA FERNANDES DE OLIVEIRA

**EXAME HISTOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO E
CITOLOGIA NA ANÁLISE DE LINFONODOS NO
MELANOMA CUTÂNEO**

**Tese de Doutorado apresentada à
Universidade Federal de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.**

São Paulo

2016

ANDREA FERNANDES DE OLIVEIRA

**EXAME HISTOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO E
CITOLOGIA NA ANÁLISE DE LINFONODOS NO
MELANOMA CUTÂNEO**

Tese de Doutorado apresentada à
Universidade Federal de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Miguel Sabino Neto

**COORIENTADOR: Prof. Dr. Ivan Dunshee de Abranches Oliveira
Santos**

Profa. Mílvia Maria Silvia e Silva Enokihara

São Paulo

2016

Oliveira, Andrea Fernandes de

Exame histopatológico de congelação e citologia na análise de linfonodos no melanoma cutâneo. / Andrea Fernandes de Oliveira -- São Paulo, 2016.

xi,82f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cirurgia Translacional.

Título em inglês: Frozen section analysis and citology to research of melanoma metastases lymph nodes.

1. Biópsia de Linfonodo Sentinela.
2. Linfonodos.
3. Melanoma
4. Congelação
5. Citologia

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA
TRANSLACIONAL**

COORDENADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus queridos e amados pais, Edvirgens e Alberto, por sua dedicação e amor em todas as fases da minha vida.

Ao meu esposo Alberto, pela compreensão,
pelo amor e pela amizade que nos mantém unidos,
fortes e companheiros

À minha família, pelo
amor e paciência,
sempre ao meu ao lado.

AGRADECIMENTOS

À **PROFESSORA DOUTORA LYDIA MASA KO FERREIRA**, Professora Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM), pela oportunidade e confiança, pelo estímulo à minha formação científica, pelo exemplo de ética e profissionalismo.

Ao **PROFESSOR DOUTOR MIGUEL SABINO NETO**, Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Cirurgia Plástica, Coordenador do Programa de Pós-Graduação de Cirurgia Translacional da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pela sua orientação e estímulo, principalmente nas horas mais difíceis.

Ao **PROFESSOR DOUTOR IVAN DUNSHEE DE ABRANCHES OLIVEIRA SANTOS**, Professor Livre-Docente Aposentado da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pelo seu entusiasmo e contribuições nos estudos relacionados ao melanoma, estímulo constante e orientação em todas as fases desta tese.

À **PROFESSORA MÍLVIA MARIA SIMÕES E SILVA ENOKIHARA**, Médica Dermatopatologista do Departamento de Patologia e do Departamento de Dermatologia, pela orientação e auxílio inestimável na evolução da tese e da aluna.

Aos **PACIENTES**, pela gentileza em participar do estudo e pela alegria e confiança depositados na pesquisadora ao saber que este

estudo buscava ajudar outros pacientes com a mesma doença num futuro incerto. Essa esperança me nutre até hoje e com certeza continuará me ajudando a ter coragem em trilhar esse caminho.

Aos **FUNCIONÁRIOS** do Ambulatório e do Centro Cirúrgico do Hospital São Paulo, pelo auxílio na seleção dos pacientes e nas demais etapas deste estudo.

À **SANDRA DA SILVA, MARTA REJANE e SILVANA APARECIDA DE ASSIS**, secretárias da Disciplina de Cirurgia Plástica (EPM/UNIFESP), pela gentileza no convívio, presteza nas atividades desenvolvidas e pelo carinho que sempre tiveram comigo.

Aos meus amigos do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da Universidade Federal de São Paulo, **FABIANA ZANATA FOURTOUL, VANESSA RESENDE, IVAN DUNSHEE DE ABRANCHES OLIVEIRA SANTOS FILHO e GABRIELA PRADO**, pelo apoio e suporte, ideias e companheirismo durante nossa convivência.

À equipe médica e à equipe multiprofissional da **UNIDADE DE TRATAMENTO DE QUEIMADURAS** (EPM/UNIFESP), pela amizade, parceria e paciência, principalmente na fase final desta tese.

À **COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES)**, através do Programa de Pós Graduação em Cirurgia Translacional – nota CAPES 6, pelo apoio durante todo período de construção desta tese.

*“O progresso é impossível sem mudanças.
E aqueles que não conseguem mudar suas mentes,
não conseguem mudar nada.”*

George B. Shaw

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
SUMÁRIO	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
RESUMO	x
1. Introdução	1
2. Objetivos	5
3. Literatura.....	7
4. Métodos.....	15
5. Resultados	23
6. Discussão	29
7. Conclusão.....	37
8. Referências.....	39
Abstract	50
Apêndices	52
Anexos.....	63
Fontes Consultadas.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

BLS	biópsia do linfonodo sentinela
IH	imunohistoquímica
HE	hematoxilina e eosina
HMB-45	anticorpo monoclonal marcador de melanoma
HU	hospital universitário
LS	linfonodo sentinela
MART 1 (Melan-A)	anticorpo monoclonal marcador de melanoma
MC	melanoma cutâneo
ml	milímetro
µm	micrômetro
S-100	anticorpo monoclonal marcador de melanoma
TNM	sistema de classificação de tumores malignos da União Internacional de Combate ao Câncer

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma dos passos realizados durante o desenvolvimento do estudo. Linfadenectomia terapêutica com remoção em bloco da cadeia linfática regional acometida foi realizada, ainda na sala de cirurgia, o pesquisador separa os linfonodos positivos ao exame macroscópico dos negativos. Os linfonodos positivos seguem para exame histopatológico padrão seguindo fluxo habitual; e os linfonodos negativos eram identificados e submetidos ao método do estudo..... 17
- Figura 2** - Esquema mostrando secção longitudinal do linfonodo; as secções A e B são delicadamente impressas na lâmina de vidro e em seguida, cada banda foi congelada e seccionada em criostato e fixada em lâmina de vidro. Após citologia e congelação, cada metade era condicionada em recipiente com formol a 10 % e encaminhada para emblocamento em parafina. Em todos os métodos, as lâminas foram coradas com HE (corante hematoxilina e eosina)..... 19
- Figura 3** – Fotomicrografia de citologia “imprint” do linfonodo evidenciando paucicelularidade e predomínio de linfócitos. Ausência de células melanocíticas atípicas (coloração HE; aumento 400 vezes)..... 56
- Figura 4** – Fotomicrografia de congelação do linfonodo com predomínio de linfócitos (seta) e ausência de células melanocíticas atípicas (coloração HE; aumento 400 vezes). 57
- Figura 5** – Fotomicrografia de exame histopatológico de fragmento submetido a processamento histológico habitual. Observa-se predomínio de linfócitos e ausência de células melanocíticas atípicas (coloração HE; aumento 400 vezes)..... 58

- Figura 6** – Fotomicrografia de citologia tipo “imprint” com presença de células melanocíticas atípicas (seta) próximas aos linfócitos (coloração HE; aumento 400 vezes)..... 59
- Figura 7** – Fotomicrografia de congelação com área de metástase de melanoma, contendo várias células melanocíticas atípicas (duas setas) agrupadas ao lado de faixa de parênquima linfático típico e presença de cápsula íntegra do linfonodo na periferia da imagem (coloração HE; aumento 400 vezes)..... 60
- Figura 8** – Fotomicrografia de lâmina de exame histopatológico padrão do linfonodo com grande quantidade de células melanocíticas pigmentadas atípicas (círculos) entremeadas por linfócitos normais (coloração HE; aumento 400 vezes)..... 61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados da concordância entre os métodos da citologia e da congelação com a parafina para cada avaliador e resultados das medidas diagnósticas de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo)	23
Tabela 2 - Descrição dos resultados entre a citologia e a congelação para cada avaliador e a concordância entre os métodos, utilizando coeficiente Kappa.	25
Tabela 3 - Descrição do cruzamento dos resultados da citologia e da congelação com a parafina para o avaliador nomeado patologista 1.....	26
Tabela 4 - Descrição do cruzamento dos resultados da citologia e do congelação com a parafina para avaliador nomeado patologista 2.....	27
Tabela 5 - Classificação para a lesão primária (T) do melanoma cutâneo.	52
Tabela 6 - Classificação para os linfonodos regionais (N) no melanoma cutâneo.	53
Tabela 7 - Classificação para metástases distantes (M) no melanoma cutâneo.	53
Tabela 8 - Estadiamento do melanoma cutâneo.....	54

RESUMO

Introdução: A biópsia do linfonodo sentinela permite um melhor estadiamento dos pacientes com melanoma. A técnica é menos mórbida e o linfonodo removido é enviado para uma análise histológica minuciosa. Entretanto, a presença de metástases no linfonodo sentinela determina a necessidade de procedimento adicional através da linfadenectomia. O diagnóstico intraoperatório de metástases é uma alternativa para evitar essa morbidade, porém não é um procedimento padrão. **Objetivo:** Avaliar a acurácia do exame histopatológico de congelação e da citologia na análise de linfonodos para pesquisa de metástases de melanoma cutâneo. **Método:** Uma amostra de 48 linfonodos não sentinelas foi avaliado por dois patologistas independentes utilizando três técnicas histológicas (citologia, congelação e parafina). Foram incluídos dez pacientes com diagnóstico de melanoma no estágio clínico III consecutivamente. As avaliações foram divididas em positivo ou negativo em relação à presença de qualquer célula atípica sugestiva de metástase. **Resultados:** A concordância dos métodos citologia e congelação com a parafina foi alta para ambos os patologistas ($Kappa > 0,8$). Em todos os casos, a especificidade e o valor preditivo positivo foi 100%, enquanto a sensibilidade e o valor preditivo negativo atingiram valores acima de 75%. **Conclusão:** O exame histopatológico de congelação e de citologia apresentaram acurácia elevada no diagnóstico de metástase de melanoma nos linfonodos não sentinela de pacientes com estadiamento clínico III.

Descritores: Biópsia de Linfonodo Sentinela, Linfonodos, Melanoma, Congelação, Citologia.

INTRODUÇÃO

1. Introdução

O melanoma cutâneo (MC) é quase sempre curado quando diagnosticado e tratado corretamente em seus estádios iniciais, e por esta razão, sua detecção precoce é essencial (OLIVEIRA *et al.*, 2007) A excisão cirúrgica do MC com margens de segurança é o tratamento padrão (VERONESI & CASCINELLI, 1991; KARAKOUSIS *et al.*, 1996). Os fatores prognósticos principais, quando consideramos a lesão primária, são a espessura da lesão na pele (Breslow), ulceração e índice mitótico, isto é, o número de mitoses por milímetro quadrado no exame histológico (THOMPSON *et al.*, 2011).

Quando o paciente apresenta comprometimento linfático, esse fator torna-se o de maior influência no prognóstico, alterando o estadiamento clínico (BALCH *et al.*, 2011; GARBE *et al.*, 2012). Mas existe diferença no prognóstico dos pacientes com linfonodos palpáveis no exame físico daqueles onde a metastase linfática somente foi diagnosticada no exame histopatológico. (RONDELLI *et al.*, 2012).

A técnica da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) no MC foi descrita por MORTON *et al.* (1992). Após essa publicação, a análise histológica do linfonodo sentinela passou a ser considerada um reflexo do estado da cadeia linfática que drena a região onde está localizada a lesão primária do MC (MORTON *et al.*, 1993; REINGTEN *et al.*, 1994; THOMPSON *et al.*, 1995).

Antes da descrição da técnica do linfonodo sentinela existiam duas opções, a linfadenectomia terapêutica nos pacientes com linfonodos

acometidos presentes no exame físico, ou a linfadenectomia eletiva, onde o cirurgião realizava a remoção precoce da cadeia se o paciente ainda não apresentava linfonodos aumentados (BALCH *et al.*, 2011; VAN DER PLOEG, 2013). Na segunda opção, os pacientes apresentam metástases no estudo anatomopatológico do produto da linfadenectomia eletiva em cerca de 20% dos casos. Assim, no restante dos casos, o cirurgião ficava com a impressão de ter feito uma cirurgia desnecessária (VERONESI & CASCINELLI, 1991).

A biópsia do linfonodo sentinela revolucionou o estadiamento dos pacientes com MC (THOMPSON *et al.*, 2011), é menos agressiva e menos mórbida, com menor incidência de complicações, como deiscência, infecção e linfedema se comparada à técnica de linfadenectomia eletiva anteriormente usada, (BALCH *et al.*, 2004). Entretanto, o resultado positivo da BLS determina a necessidade de novo procedimento para remover toda a cadeia linfática dias depois (NEJC *et al.*, 2008).

A avaliação do linfonodo sentinela (LS) no intraoperatório é uma alternativa para permitir que a linfadenectomia seja executada no mesmo tempo cirúrgico se células neoplásicas estão presentes (GIPPONI *et al.*, 2005; SOO *et al.*, 2007; SOLARI *et al.*, 2009). O método de exame histopatológico mais utilizado durante o ato operatório é o exame de congelação (KOOPAL *et al.*, 2000; STOJADINOVIC *et al.*, 2002). Existem argumentos contra esse tipo de análise na BLS nos pacientes com MC, por causa do potencial risco de perda de tecido que poderiam conter micrometástases, o risco de artefatos técnicos na confecção das lâminas e a baixa sensibilidade do método (CREAGER *et al.*, 2002; HOCEVAR *et al.*, 2003; ARIYAN *et al.*, 2004; SOO *et al.*, 2007).

Um método que pode ser complementar à congelação é a citologia com técnica de impressão (imprint), mais rápida e mais barata, sem perda de tecido (NEJC *et al.*, 2008; TAMIOLAKIS *et al.*, 2008). Porém, a citologia é considerada um método inferior, do ponto de vista de qualidade técnica, para visualizar a presença de metástases (SILVEBERG, 2002).

A avaliação do LS durante o ato operatório ainda é considerada experimental para o MC (SILVEBERG, 2002). Os estudos desenvolvidos pertinentes a esses métodos ainda são escassos e com baixo nível de evidência (KOOPAL *et al.*, 2000; STOJADINOVIC *et al.*, 2002; CREAGER *et al.*, 2002; HOCEVAR *et al.*, 2003; ARIYAN *et al.*, 2004; GIPPONI *et al.*, 2005; SOO *et al.*, 2007; NEJC *et al.*, 2008; TAMIOLAKIS *et al.*, 2008; SOLARI *et al.*, 2009). A utilização de modelos alternativos para verificar a possibilidade em abreviar o tratamento operatório do MC e diminuir sua morbidade, impulsiona essa busca e desperta para observação de outros parâmetros que podem auxiliar na condução individualizada, porém efetiva.

OBJETIVOS

2. Objetivos

Avaliar a acurácia do exame histopatológico de congelação e da citologia na análise de linfonodos para pesquisa de metástases de melanoma cutâneo.

LITERATURA

3. Literatura

KOOPAL *et al.* (2000) estudaram o exame de congelação em linfonodos sentinelas de 58 pacientes. Cada linfonodo foi dissecado cuidadosamente e bipartido no sentido longitudinal. Metade do linfonodo foi congelada para obtenção de três secções de 4µm em intervalos de 100µm. O restante foi fixado em formol a 10%, seguido de inclusão em parafina, realização de cortes seriados de 4µm e coloração de hematoxilina e eosina (HE) e técnica de imunohistoquímica (IH) com os marcadores S-100 e HMB-45. Nesse estudo foi possível identificar e realizar a exérese do LS em 56 dos 58 pacientes selecionados, com sensibilidade de 97%. A congelação foi realizada em 108 linfonodos, com uma média de 1,8 linfonodos por paciente. Em cinco casos, a metástase no LS foi detectada pelo exame de congelação (5%). Após exame histopatológico definitivo com HE e IH, metástases foram encontradas em 13 linfonodos (12%). O nível de resultado falso negativo para a congelação foi de oito em 13 linfonodos, resultando em 38% de sensibilidade e não foram encontrados resultados falsos positivos. Baseado nos resultados, os autores não recomendam a utilização do exame de congelação para diagnosticar metástases no LS.

STOJADINOVIC *et al.* (2002), analisaram a utilização de exame de congelação na BLS em estudo prospectivo. No período de 1991 a 1999, 368 pacientes foram selecionados. O LS foi identificado em 360 casos (98%) e todos foram submetidos à congelação no intraoperatório. O exame histopatológico com HE foi realizado para confirmação nos linfonodos positivos e para linfonodos negativos no HE, a técnica de IH foi realizada. Foram encontrados 74 linfonodos positivos (20%) no exame de HE, o

exame de congelação foi positivo em 59% desses casos. A acurácia, sensibilidade e especificidade da congelação foi 92%, 59% e 100%. Seis pacientes com diagnóstico de LS negativo apresentaram recidiva linfática. O resultado de falso negativo para BLS foi de 7,5%. O exame de congelação não foi recomendado como rotina para diagnóstico de metástase de melanoma no LS por causa da baixa sensibilidade do método nessa amostra.

CREAGER *et al.* (2002) avaliaram a utilização do exame de citologia por “imprint” em pacientes com MC submetidos a BLS. Um total de 235 linfonodos de 93 pacientes com melanoma e de três pacientes com nevos atípicos de Spitz foram examinados por citologia. Os linfonodos foram bipartidos e par de impressões em lâmina de vidro foi feita a partir de cada metade. A impressão de cada metade foi corada com HE. No exame histopatológico, secções em parafina foram examinadas usando HE e IH com as proteínas S-100 e HMB-45. A presença de metástases foi identificada em 21 pacientes (23%) no exame histopatológico padrão. Desses 21 pacientes, oito tiveram diagnóstico de LS positivo para metástases na citologia (sensibilidade de 38%). O valor preditivo negativo foi de 85%. Nenhum resultado falso positivo foi identificado (especificidade de 100%). O valor preditivo positivo foi de 100%. A precisão global da avaliação intraoperatória foi de 86%. Os autores concluíram que a sensibilidade e especificidade da citologia são semelhantes ao do exame de congelação. Assim, defendem que a citologia é uma alternativa viável para evitar o exame de congelação, e possibilita a indicação de linfadenectomia no mesmo ato anestésico nos casos onde a citologia encontra células suspeitas de metástases de melanoma.

HOCEVAR *et al.* (2003) estudaram 99 pacientes com indicação de BLS. A seleção foi realizada consecutivamente durante o período de um ano. Foram retirados 215 linfonodos, cada um deles foi dividido ao meio em seu maior eixo e cada metade foi tocada levemente em lâmina de vidro, resultando em duas a quatro impressões que foram coradas com HE. Após essa etapa, o material era encaminhado para exame histopatológico de rotina utilizando parafina e coloração HE. Da amostra total, 24 pacientes tinham metástase no LS confirmado pelo exame histopatológico padrão. A citologia durante o intraoperatório foi positiva em 11 destes pacientes (46% de sensibilidade). Além disso, houve três diagnósticos falsos positivos na citologia (valor preditivo positivo de 79%). A especificidade e os valores preditivos negativos da citologia foram de 96 e 85%, respectivamente. Os autores concluíram que a citologia é um método valioso de avaliação do LS no intraoperatório que pode poupar cerca de metade dos pacientes com metástases regionais clinicamente ocultas de um segundo procedimento cirúrgico. No entanto, cuidados especiais devem ser tomados para evitar resultados falsos positivos.

ARIYAN *et al.* (2004) avaliaram o exame de congelação em LS comparando com a técnica padrão da BLS, e observaram quanto tempo o exame de congelação prolongava o tempo operatório. Foram incluídos no estudo 263 pacientes com espessura de Breslow igual ou maior que 1mm. Um total de 655 linfonodos foram excisados de 302 sítios linfonodais marcados. No exame histopatológico dos 263 pacientes, micrometástases foram encontradas em 28 casos (11%). Desses pacientes, 23 casos (82%) tiveram a metástase encontrada no exame de congelação e a linfadenectomia foi realizada no mesmo tempo operatório. Quatro pacientes desse total de 23 (17%) apresentaram metástases em linfonodo

removido da linfadenectomia, confirmando o valor da linfadenectomia na presença de micrometástases no LS. Dois pacientes (7%) tiveram exame de congelação negativo, porém micrometástases foram diagnosticadas no exame histopatológico. Três pacientes (11%) que tiveram exame de congelação e exame histopatológico negativos foram submetidos à linfadenectomia e não tiveram metástases diagnosticadas nos demais linfonodos da cadeia dissecada. Os autores concluíram que baseado nos resultados desse estudo, o exame de congelação pode ser realizado para detectar metástases no LS, e esse método não prolonga o tempo cirúrgico porque é realizado pelo patologista enquanto o cirurgião executa a retirada da lesão primária ou ampliação das margens de segurança e a reconstrução do local com retalho ou enxerto.

SOO *et al.* (2007) estudaram a técnica de citologia na BLS. Os linfonodos dissecados eram seccionados ao meio e impressões de cada metade foram feitas em lâminas de vidro e em seguida coradas com HE. Após esse procedimento, as metades dos linfonodos foram embebidas em parafina e submetidas a secções seriadas com coloração HE e IH com as proteínas S-100, Melan-A e HMB-45. As metástases foram identificadas em 40 de 229 pacientes (17%), destes, 13 casos foram detectados por citologia (sensibilidade de 33%). O valor preditivo negativo foi de 88%. Nenhum resultado falso-positivo foi identificado (especificidade de 100%). O valor preditivo positivo foi de 100%. A acurácia do exame de citologia foi de 78%. A sensibilidade para a detecção de macrometástases (> 2mm) foi melhor do que para a detecção de micrometástases (≤ 2 mm): 62% versus 16% (P <0,01). Pacientes com LS positivos na citologia foram submetidos à linfadenectomia no mesmo tempo anestésico. Um total de 533 linfonodos não sentinela foram identificadas em 42 pacientes. Apenas

dois pacientes (8%) tinham linfonodos não sentinela com metástases após a realização do procedimento de citologia negativo. Nesse estudo, a citologia foi significativamente mais sensível para diagnóstico de macrometástases. Os autores concluíram que a citologia é uma alternativa viável para evitar o exame de congelação quando a avaliação intraoperatória é indicada.

NEJC *et al* (2008) avaliaram a confiabilidade da citologia em detectar metástases nos LS em pacientes com MC e permitir a decisão durante o procedimento operatório em realizar a linfadenectomia radical simultânea. Os resultados do exame de citologia do LS foram comparados com os resultados dos exames histopatológico padrão e de IH. Um total de 148 LS foram identificados em 85 pacientes com melanoma. A citologia revelou a presença de metástases em sete dos 16 LS positivos (sensibilidade de 43,7%). Não houve resultados falsos positivos nesse método (especificidade de 100%). O valor preditivo negativo da citologia foi de 93,6% e o valor preditivo positivo foi de 100%; a precisão do método foi de 93,9%. Os autores concluíram que a citologia é um método confiável, com acurácia elevada, que favorece o seu uso clínico.

TAMIOLAKIS *et al.* (2008) estudaram a citologia no LS durante o ato operatório. O estudo avaliou 53 pacientes e 128 linfonodos, seguindo a técnica padrão da BLS. Após exérese dos linfonodos, foi realizada a citologia com técnica de impressão em cada metade do linfonodo bipartido, em seguida foi realizada a técnica de IH com anticorpos monoclonais S-100 e HMB45. Foram identificados 36 linfonodos positivos, dos quais 32 foram identificados na citologia (sensibilidade de 88,8%). A comparação dos resultados entre as técnicas utilizadas demonstraram uma sensibilidade de 83,3% e um valor preditivo negativo de 92,5%. A especificidade e valor

preditivo positivo foram de 100%, respectivamente. Baseado nos resultados, os autores afirmaram que a citologia é potencialmente útil para a avaliação intraoperatória do LS em pacientes com melanoma.

BAGDWELL *et al.* (2011) avaliaram a sensibilidade e especificidade de exame citológico e de exame de congelação no estadiamento de pacientes com melanoma num estudo de coorte retrospectivo. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de melanoma sem linfonodos clinicamente palpáveis e submetidos à BLS. Após exérese, o LS foi seccionado imediatamente em intervalos de 3 mm no seu maior eixo, e realizado a citologia ou exame de congelação ou ambos. Os três níveis de blocos da peça foram avaliados em exame histológico com HE. A técnica de IH com marcadores S-100, MART-1 ou HMB-45 foi realizada em todos os casos com exame de HE negativos para presença de metástases. No período estudado, dos 271 pacientes selecionados para realização da BLS, 163 foram submetidos à avaliação durante o ato operatório do LS. A citologia foi realizada em 125 casos, o exame de congelação foi realizado em 15 pacientes e ambos os exames em 23 casos. Dos casos analisados, 33 pacientes apresentavam LS positivos no exame histológico com HE (20%). Nenhum resultado falso positivo foi identificado (especificidade de 100%). A sensibilidade de todas as análises no intraoperatório foi de 61%. Baseado no número de pacientes, a sensibilidade foi de 47% na citologia, 75% na congelação e 80% quando ambos foram realizados. O estudo não encontrou resultados falsos positivos, portanto os autores consideraram que o exame de congelação e a citologia são métodos seguros para diagnosticar a presença de metástases no LS.

MORTON *et al.* (2014) desenvolveram um estudo prospectivo e multicêntrico com 1.269 pacientes com MC primário de espessura intermediária. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo foi selecionado para a excisão ampla da lesão primária e observação da área de drenagem linfática com dissecação dos linfonodos somente quando recorrência foi detectada pelo observador; o segundo grupo foi submetido à excisão ampla e BLS, seguida de linfadenectomia seletiva se a conclusão da histologia do LS fosse positiva para presença de células de melanoma. O estudo mostrou que grupo LS negativo teve um melhor resultado clínico do que o grupo LS positivo. Embora o ensaio clínico, como um todo não mostrou uma diferença significativa na sobrevida entre esses dois grupos, pacientes com melanomas primários que variam de 1,2 a 3,5 mm, submetidos à linfadenectomia imediata de um LS positivo teve uma sobrevida melhor comparado ao grupo onde a linfadenectomia foi realizada somente na presença de linfonodo doente e palpável no exame físico. O resultado desse ensaio clínico somente foi publicado após acompanhamento de 10 anos de evolução dos casos selecionados.

MÉTODOS

4. Métodos

Aspectos éticos

A fim de contemplar os aspectos éticos o projeto foi submetido à Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, sendo aprovado sobre o número 81556 em 24/08/2012 (Anexo I).

Os pacientes foram incluídos neste estudo após lerem e concordarem com o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

Tipo de Pesquisa

Trata-se de um estudo clínico, primário, observacional, transversal, prospectivo, de acurácia, unicego, realizado em centro único, no período de 2012 a 2016.

Local do estudo

Setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica e Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) no Hospital Universitário- Hospital São Paulo (HU-HSP).

CrITÉRIOS de inclusão

- Pacientes de ambos os sexos
- Diagnóstico de melanoma cutâneo estágio III
- Faixa etária entre 18 e 65 anos

Critérios de não inclusão

- Diagnóstico de melanoma cutâneo estádios I, II ou IV
- Não concordar em participar da pesquisa
- Não concordar em submeter-se a cirurgia

Critérios de exclusão

- Material identificado como tecido conjuntivo na microscopia

Casuística

Pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo no estágio clínico III, quando as cadeias ganglionares apresentam linfonodos palpáveis ao exame físico, com indicação de linfadenectomia terapêutica inguinal, axilar ou cervical, acompanhados e tratados no setor de Tumores Cutâneos da Disciplina de Cirurgia Plástica da UNIFESP, foram incluídos no estudo. Durante período de três anos, dez pacientes foram incluídos consecutivamente de acordo com a indicação do procedimento cirúrgico no pré-operatório.

Linfonodos

Cinquenta e três linfonodos de dez pacientes foram obtidos durante linfadenectomias axilar, inguinal ou cervical. Fluxograma resume os passos realizados pelo pesquisador para avaliação dos linfonodos (Figura 1).

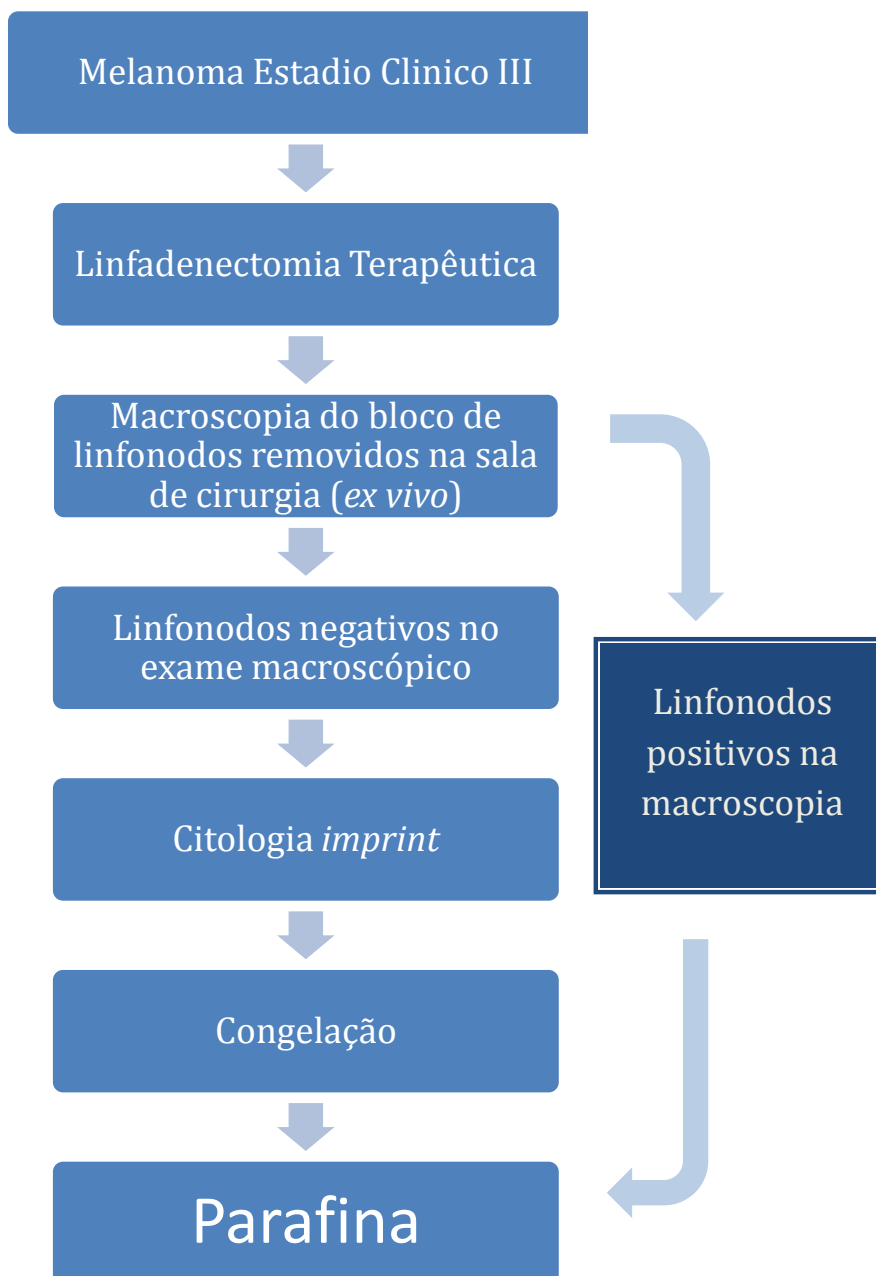


Figura 1 - Fluxograma dos passos realizados durante o desenvolvimento do estudo. Linfadenectomia terapêutica com remoção em bloco da cadeia linfática regional acometida foi realizada, ainda na sala de cirurgia, o pesquisador separa os linfonodos positivos ao exame macroscópico dos negativos. Os linfonodos positivos seguem para exame histopatológico padrão seguindo fluxo habitual; e os linfonodos negativos eram identificados e submetidos ao método do estudo.

Logo após a linfadenectomia terapêutica, ainda na sala operatória, o pesquisador realizou o exame macroscópico dos linfonodos removidos em bloco, com objetivo de separar os linfonodos macroscopicamente acometidos dos linfonodos clinicamente negativos. Os linfonodos clinicamente positivos seguiram a rotina normal do exame histopatológico da instituição.

Foram excluídos cinco linfonodos por falha técnica na coleta pelo pesquisador, isto é, após a secção e coloração dos fragmentos, verificou-se que não eram linfonodos, apenas estruturas anatômicas constituídas por tecido adiposo e por fibrose.

Cada linfonodo foi dividido no sentido longitudinal e as superfícies de corte foram usadas para fazer lâminas de citologia imprint. As lâminas de citologia foram coradas em HE e analisadas pelo patologista. Cada fragmento do linfonodo foi congelado em criostato e lâminas do material congelado foram realizadas (Figura 2). O restante do linfonodo foi colocado em formaldeído a 10% e em seguida na parafina para exame anatomopatológico com coloração HE, seguindo a técnica descrita por COCHRAN (1999)

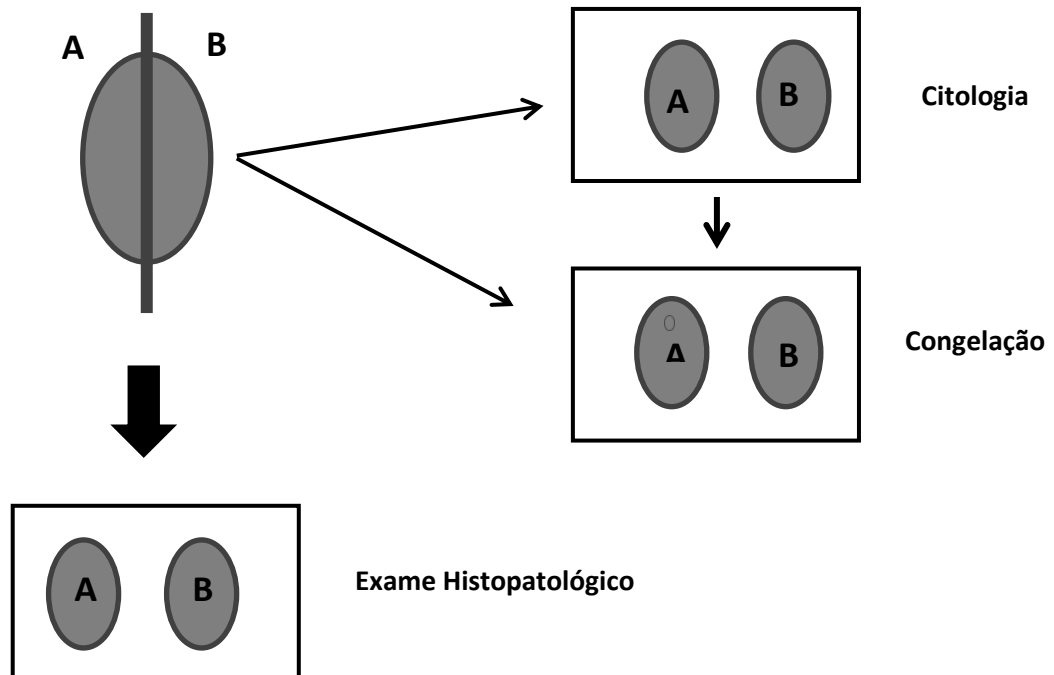


Figura 2 - Esquema mostrando secção longitudinal do linfonodo; as secções A e B são delicadamente impressas na lâmina de vidro e em seguida, cada banda foi congelada e seccionada em criostato e fixada em lâmina de vidro. Após citologia e congelação, cada metade era condicionada em recipiente com formol a 10 % e encaminhada para emblocamento em parafina. Em todos os métodos, as lâminas foram coradas com HE (corante hematoxilina e eosina).

Avaliação das lâminas de histologia

As lâminas foram avaliadas por dois patologistas sem contato prévio com o material do estudo ou entre si. Todas as lâminas foram coradas utilizando HE.

As lâminas foram mascaradas pelo pesquisador e apresentadas de forma aleatória durante a leitura aos patologistas. Contudo, a qualidade técnica da congelação e da citologia em relação ao exame com o material fixo na parafina são visíveis e independem de qualquer tipo de mascaramento.

As avaliações foram divididas em positivo, quando havia qualquer célula ou grupos de células atípicas sugestivas de melanoma metastático; ou negativo, quando o examinador não encontrava células atípicas. Essa classificação foi aplicada em todas as lâminas, independente da técnica utilizada (citologia, congelação ou parafina).

Método Estatístico

Os resultados de cada um dos métodos entre os dois patologistas foram avaliados quanto à concordância entre eles com uso do coeficiente Kappa e o respectivo intervalo com 95% de confiança. Da mesma forma, os resultados de cada patologista foram avaliados por método de análise (citologia, congelação e parafina) e verificado a concordância entre os métodos com uso do coeficiente Kappa e o respectivo intervalo com 95% de confiança.

Nos cruzamentos das técnicas empregadas (citologia e congelação) com a técnica padrão (parafina) foram calculadas também as medidas diagnósticas, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, com os respectivos intervalos com 95% de confiança.

RESULTADOS

5. Resultados

As avaliações foram realizadas por dois patologistas. Os resultados dos dois métodos utilizados, congelação e citologia foram analisados em relação ao método considerado padrão, exame histopatológico com o tecido fixo em parafina. Para cada patologista, foram cruzados os resultados dos métodos dois a dois e verificada a concordância entre eles com uso do coeficiente Kappa e o respectivo intervalo com 95% de confiança (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados da concordância entre os métodos da citologia e da congelação com a parafina para cada avaliador e resultados das medidas diagnósticas de acurácia (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo).

Avaliador	Método	Parafina			Kappa (IC 95%)	Sens. (IC 95%)	Espec. (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
		Negativo	Positivo	Total					
Patologista 1	Citologia				0,943	91,7	100	100	97,3
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)	(0,833; 1,000)	(61,5; 99,8)	(90,3; 100)	(71,5; 100)	(85,8; 99,9)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)					
	Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)					
	Congelação				0,943	91,7	100	100	97,3
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)	(0,833; 1,000)	(61,5; 99,8)	(90,3; 100)	(71,5; 100)	(85,8; 99,9)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)					
Patologista 2	Citologia				0,818	75,0	100	100	92,3
	Negativo	36 (75)	3 (6,2)	39 (81,2)	(0,622; 1,000)	(42,8; 94,5)	(90,3; 100)	(66,4; 100)	(79,1; 98,4)
	Positivo	0 (0)	9 (18,8)	9 (18,8)					
	Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)					
	Congelação				0,943	91,7	100	100	97,3
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)	(0,833; 1,000)	(61,5; 99,8)	(90,3; 100)	(71,5; 100)	(85,8; 99,9)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)					
Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)						

Dados expressos como n (%); IC: Intervalo de confiança; Sens.: Sensibilidade; Espec.: Especificidade; VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo

As concordâncias entre os patologistas para cada método de avaliação (congelamento, citologia e parafina) foram altas (Kappa > 0,8), sendo poucas as discordâncias observadas para cada método (Tabela 1).

Nos cruzamentos de cada método com a parafina (método padrão) foram calculadas também as medidas diagnósticas, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, todos com os respectivos intervalos com 95% de confiança (Tabela 1).

A concordância dos métodos citologia e congelamento com a parafina foi alta para ambos os patologistas (Kappa > 0,8). Em todos os casos, a especificidade e o valor preditivo positivo (VPP) foi 100%, enquanto que a sensibilidade e o valor preditivo negativo (VPN) ficaram com valores acima de 75% (Tabela 1).

A concordância nos resultados da citologia e da congelamento também foi alta (Kappa > 0,8), sendo que o patologista 1 não apresentou nenhuma discordância entre os métodos (Tabela 2).

Tabela 2 - Descrição dos resultados entre a citologia e a congelação para cada avaliador e a concordância entre os métodos, utilizando coeficiente Kappa.

Avaliador	Citologia	Congelação			Kappa (IC 95%)
		Negativo	Positivo	Total	
Patologista 1	Negativo	37 (77,1)	0 (0)	37 (77,1)	1,000 (1,000; 1,000)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)	
	Total	37 (77,1)	11 (22,9)	48 (100)	
Patologista 2	Negativo	37 (77,1)	2 (4,2)	39 (81,2)	0,874 (0,703; 1,000)
	Positivo	0 (0)	9 (18,8)	9 (18,8)	
	Total	37 (77,1)	11 (22,9)	48 (100)	

Dados expressos como n (%); IC: Intervalo de confiança

Em relação ao avaliador nomeado patologista 1 (Tabela 3), foi encontrado concordância elevada entre os métodos de congelação e citologia em relação ao exame histopatológico (Coeficiente Kappa = 0,943). As medidas diagnósticas de acurácia foram: sensibilidade de 91,7% e especificidade de 100%. O valor preditivo positivo foi 100% e o valor preditivo negativo foi 97,3% para ambos os métodos (congelação e citologia).

Tabela 3 - Descrição do cruzamento dos resultados da citologia e da congelação com a parafina para o avaliador nomeado patologista 1.

Avaliador	Método	Parafina		
		Negativo	Positivo	Total
Patologista 1	Citologia			
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)
	Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)
	Congelação			
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)
	Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)

Em relação ao avaliador nomeado patologista 2 (Tabela 4), o coeficiente Kappa no método congelação foi mais elevado (Kappa = 0,943) em relação a citologia (Coeficiente Kappa = 0,818). A sensibilidade e a especificidade da congelação foi 75% e 100%, respectivamente. Na citologia, devido dois resultados falso-negativos, a sensibilidade e a especificidade foi 91,7% e 100%. Consequentemente, o valor preditivo positivo foi 100% para ambos os métodos, congelação e citologia. E o valor preditivo negativo foi de 97,3% na congelação e 92,3% na citologia.

Tabela 4 - Descrição do cruzamento dos resultados da citologia e do congelamento com a parafina para avaliador nomeado patologista 2.

Avaliador	Método	Parafina		
		Negativo	Positivo	Total
Patologista 1	Citologia			
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)
	Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)
	Congelamento			
	Negativo	36 (75)	1 (2,1)	37 (77,1)
	Positivo	0 (0)	11 (22,9)	11 (22,9)
Total	36 (75)	12 (25)	48 (100)	

DISCUSSÃO

6. Discussão

O melanoma cutâneo é um excelente modelo para estudar a progressão das células metastáticas no sistema linfático porque ocorre de forma ordenada e previsível (LEONG, 2011). O conceito de LS foi introduzido pela primeira vez por CABANAS (1977), em carcinoma de pênis. Nenhum desenvolvimento significativo no método foi feito até MORTON publicar o seu modelo de identificação do LS no melanoma, utilizando a técnica com corante azul vital, em 1992. A hipótese do linfonodo sentinela negativo significa que o restante da cadeia linfática está livre de metástases, foi confirmada pelos trabalhos de REINTGEN (1994), e THOMPSON (1995).

A presença de células metastáticas no LS é o fator prognóstico mais importante no melanoma de espessura intermediária (espessura de Breslow entre 1 e 4 mm). Aproximadamente 20% desses pacientes apresentam o LS positivo e os demais 80% dos casos não serão submetidos a uma cirurgia de maior morbidade (BALCH, 2004). Vários autores encontraram resultados semelhantes, assim a BLS é recomendada para estadiamento mais preciso nos pacientes com melanoma de espessura intermediária, e para controle regional da cadeia linfática nas lesões com espessura acima de 4 mm, isto é, melhora a qualidade de vida porque evita recidivas de metástases linfáticas (THOMPSON, 2002; CARLSON, 2003; WONG, 2006; BALCH, 2010; KINGHAM, 2010; WHITE, 2011; BALCH, 2011).

A taxa de positividade na BLS para melanomas com espessura abaixo de 1 mm é tão pequena que normalmente não é recomendado para pacientes desse grupo. Embora, alguns centros realizam o procedimento

quando fatores de pior prognóstico estão presentes, por exemplo, presença de mitose ou de ulceração no tumor primário (GERSHENWALD *et al.*, 1999; LI *et al.*, 2003; AMERSI *et al.*, 2007; CASTRO *et al.*, 2015; GARBE *et al.*, 2016). No entanto, quando o LS mostra micrometástases e a linfadenectomia é realizada, apenas 5 a 12 % dos pacientes apresentarão metástases nos linfonodos não sentinelas dissecados (GARBER *et al.*, 2016).

Um estudo prospectivo e randomizado avaliaram pacientes com LS positivo submetidos a linfadenectomia ou apenas observados após a BLS; após 3 anos de seguimento não houve diferença na sobrevida entre os grupos (LEITER *et al.*, 2016). Um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico não mostrou impacto da linfadenectomia após BLS positiva na sobrevida da população estudada (VAN DER PLOEG *et al.*, 2012). Contudo, estes dois estudos envolveram pacientes com pequenos depósitos de tumor no LS (metástases com menos de 1 mm de diâmetro na sua maior parte). Mas esses dados pelo menos sugerem que a indicação da linfadenectomia deve ser criticamente discutida em pacientes com apenas micrometástases no LS.

O exame de congelação intraoperatório foi realizado no início do desenvolvimento da técnica da BLS, visando à realização da linfadenectomia durante a mesma operação se o resultado era positivo para a metástase no linfonodo. À medida que mais experiência foi adquirida na avaliação histopatológica do LS, os pesquisadores observaram que as secções permanentes eram mais confiáveis do que as secções de congelação (AMERSI *et al.*, 2007).

Nos linfonodos, as células tumorais são normalmente encontradas perifericamente no seio subcapsular. Estudos demonstraram que secções congeladas não conseguem identificar depósitos tumorais com diâmetro abaixo de 2 mm. Múltiplas secções do linfonodo Secção transversal seriam necessárias para um diagnóstico mais preciso, diminuindo a quantidade de tecido disponível para secções permanentes. Além disso, a técnica de congelação varia consideravelmente, o que dificulta a comparação dos resultados histopatológicos de diferentes instituições (GIBBS *et al.*, 1999; KOOPAL *et al.*, 2000; STOJADINOVIC *et al.*, 2002).

Atualmente é consenso que a BLS é importante para um estadiamento adequado do MC (FERRIS, 2012). Após estudo clínico e randomizado, MORTON *et al.* (2014), concluíram que a BLS não melhora a sobrevida dos pacientes, exceto em grupos selecionados. Por outro lado, pacientes com LS positivo com metástases menores que 1 mm que foram submetidos a linfadenectomia também não apresentaram diferença na sobrevida em relação ao grupo que apenas seguiu em observação, sem intervenção cirúrgica (LEITER *et al.*, 2016; VAN DER PLOEG *et al.*, 2012).

O maior argumento contra o exame de congelação na BLS seria o risco em não encontrar micrometástases. O material seccionado na congelação não pode ser reutilizado no exame histopatológico padrão, o que poderia prejudicar também o resultado final dessa técnica (SILVERBERG, 2002). Por outro lado, se as micrometástases não diagnosticadas não interferem na sobrevida dos pacientes, o LS negativo no exame de congelação e de citologia não implica na real

necessidade de um segundo procedimento para remover toda a cadeia linfática (VAN DER PLOEG *et al.*, 2013; ZUBIN *et al.*, 2014). Também não está claro ainda o alcance do patologista em relação à preparação, corte, coloração e avaliação histológica das amostras de BLS com a finalidade de fornecer informações para tratamento do paciente, sem causar gastos de recursos e tempo demasiados para a realidade onde está inserido (SILVERBERG, 2002).

Em estudo prévio, modelo experimental de biópsia de linfonodo sentinela em ratos foi desenvolvido por OLIVEIRA FILHO *et al.* (2003). Baseado no mesmo modelo experimental, SANTOS FILHO *et al.* (2014), utilizou carvão ativado para mimetizar metástases no linfonodo do rato e avaliou a acurácia do exame de congelação com a secção permanente em parafina. Foram utilizados trinta e dois ratos e dissecados 64 linfonodos. Foi possível identificar a presença do carvão ativado tanto na parafina como no exame de congelação. Apesar da dificuldade técnica na leitura das lâminas devido a presença do carvão ativado impedir a visualização das estruturas dos linfonodos, esse estudo foi importante para elaborar um modelo mais próximo da pesquisa habitual do linfonodo sentinela “in vivo”, sem prejudicar o prognóstico dos pacientes incluídos no estudo.

Para comparar o exame histopatológico de congelação e de citologia com o exame padrão, utilizando material fixado em parafina, com um número significativo de linfonodos para serem analisados, foram dissecados “ex vivo” do bloco de tecido proveniente da linfadenectomia de um pequeno número de pacientes. Esse método é diferente dos demais trabalhos da literatura que utilizaram o próprio LS para avaliar a acurácia dos métodos, necessitando para a casuística de um número maior de

pacientes (KOOPAL *et al.*, 2000); STOJADINOVIC *et al.*, 2002; ARIYAN *et al.*, 2004; ALKHATIB *et al.*, 2007 e BAGDWELL *et al.*, 2011).

Outro fator importante seria analisar a discordância entre os falsos positivos e negativos no exame citológico e de congelação comparado ao exame de parafina, que é a técnica padrão. Na literatura existem trabalhos mostrando um número elevado de falsos negativos, como no trabalho de KOOPAL *et al.* (2000) que detectou apenas 8 casos em 13. STOJADINOVIC *et al.* (2002) em estudo prospectivo com 360 casos concluiu que o exame de congelação não deveria ser recomendado de rotina na BLS para melanoma devido a baixa sensibilidade. No entanto a especificidade foi de 100%, isto é, não houve nenhum falso positivo.

Com a evolução e experiência, outros autores, mais recentes na literatura, como ARIYAN *et al.* (2004), encontraram resultados melhores, com sensibilidade mais elevada e indicaram a linfadenectomia no mesmo ato cirúrgico, nos casos onde a congelação do LS foi positiva, economizando uma nova cirurgia dias depois. ALKHATIB *et al.* (2007), também encontraram elevada acurácia na sua amostra. BAGDWELL *et al.* (2011), afirmaram que a BLS com exame de congelação e a citologia, principalmente quando usados concomitantemente, são métodos seguros e aplicáveis, e não tiveram nenhum falso positivo na amostra estudada. A casuística do presente estudo também não encontrou nenhum falso positivo no exame de congelação e na citologia. No entanto, um resultado falso negativo foi encontrado na congelação para ambos avaliadores; na avaliação da citologia, o “patologista 1” permaneceu apenas com um resultado falso negativo em relação a parafina, e o “patologista 2”

apresentou três resultados falso-negativos em relação ao método padrão. A carga tumoral presente no linfonodo menor que um milímetro não altera a sobrevida do paciente quando submetido à linfadenectomia em comparação ao paciente que foi poupado do procedimento (MORTON, 2012; VAN DER PLOEG *et al.*, 2012; LEITER *et al.*, 2016).

Atualmente, questionamentos permanecem ainda sem respostas, como exemplo, metástases maiores que um milímetro prejudicariam a sobrevida e se a presença de micrometástases no linfonodo sentinela deve necessariamente ser seguida por uma linfadenectomia radical. Está em andamento um trabalho cooperativo, randomizado e prospectivo (MSLT-II), mas com previsão de resultados em 2022, que poderá responder essa questão (MORTON, 2012).

A biópsia do linfonodo sentinela revolucionou o estadiamento do MC, mas não alterou a sobrevida dos pacientes (MORTON *et al.*, 2014). Além disso, a BLS envolve a necessidade de procedimento adicional e os custos relacionados a isso (BALCH *et al.*, 2004; NEJC *et al.*, 2008; BALCH *et al.*, 2011). Nos países em desenvolvimento, é comum o diagnóstico tardio dos pacientes com doenças oncológicas (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Quando o diagnóstico do melanoma é feito tardiamente e a lesão primária apresenta-se espessa, a probabilidade do paciente apresentar metástase no linfonodo sentinela é alta. Se a espessura, chamada de Breslow, for maior que quatro milímetros, essa probabilidade é maior que 50 % (BALCH *et al.*, 2011).

Portanto, no nosso meio, a realização do diagnóstico da metástase e a remoção total da área de drenagem linfática correspondente em um mesmo

tempo operatório seria muito importante para evitar uma segunda hospitalização, um aumento da morbidade com uma segunda cirurgia e piora da qualidade de vida.

CONCLUSÃO

7. Conclusão

O exame histopatológico de congelação e de citologia apresentaram acurácia elevada no diagnóstico de metástase de melanoma em linfonodos não sentinela de pacientes com estadiamento clínico III.

REFERÊNCIAS

8. Referências

Alkhatib W, Hertzenberg C, Jewell W, Al-Kasspooles MF, Damjanov I, Cohen MS. Utility of frozen-section analysis of sentinel lymph node biopsy specimens for melanoma in surgical decision making. *Am J Surg.* 2008;196(6):827-32.

Amersi F, Morton DL: The role of sentinel lymph node biopsy in the management of melanoma. *Adv Surg.* 2007;41:241-56.

Ariyan S, Ariyan C, Farber LR, Fischer DS, Flynn SD, Truini C. Reliability of identification of 655 sentinel lymph nodes in 263 consecutive patients with malignant melanoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198(6):924-32.

Badgwell BD, Pierce C, Broadwater JR, Westbrook K, Korourian S, Davis D, Hiatt K, Lee J, Cheung WL, Klimberg VS. Intraoperative sentinel lymph node analysis in melanoma. *J Surg Oncol.* 2001;103(1):1-5.

Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3622–34.

Balch CM, Soong SJ, Atkins MB, Buzaid AC, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A Jr, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson

JA, Thompson JF. An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(3):131-49

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Coit DG, Eggermont AM, Johnson T, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Ross MI, Sondak VK. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: Comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2452-2459.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF. Update on the melanoma staging system: The importance of sentinel node staging and primary tumor mitotic rate. *J Surg Oncol*. 2011;104(4):379-385.

Cabanas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-66.

Carlson GW, Murray DR, Hestley A, Staley CA, Lyles RH, Cohen C. Sentinel lymph node mapping for thick (< 4 mm) melanoma: Should we be doing it? *Ann Surg Oncol*. 2003;10(4):408-415.

Cochran AJ. Surgical Pathology Remains Pivotal in the Evaluation of 'Sentinel' Lymph Nodes. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(10):1169-72.

Cochran AJ, Balda BR, Starz H, Bachter D, Krag DN, Cruse CW, Pijpers R, Morton DL. The Augsburg Consensus. Techniques of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and completion lymphadenectomy in cutaneous malignancies. *Cancer*. 2000;89(2):236-241.

Cook MG, Green MA, Anderson B, Eggermont AM, Ruiter DJ, Spatz A, *et al.* The development of optimal pathological assessment of sentinel lymph nodes for melanoma. *J Pathol.* 2003 Jul;200(3):314-9.

Creager AJ, Shiver SA, Shen P, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Cancer.* 2002; 94(11):3016-22.

Faries MB, Morton DL. Surgery and sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol.* 2007;34(6):498-508.

Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012;48(15):2375-90.

Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7:160-5.

Gipponi M, Solari N, Lionetto R, Di Somma C, Villa G, Schenone F, Queirolo P, Cafiero F. The prognostic role of the sentinel lymph node in clinically node-negative patients with cutaneous melanoma: experience of the Genoa group. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(10):1191-7.

Han D, Yu D, Zhao X, Marzban SS, Messina JL, Gonzalez RJ, *et al.* Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas $\geq 0,76$ mm. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(11):3335-42.

Hocevat M, Bracko M, Poganik A, Vidergar-Kralj B, Besic N, Zgajnar J. Role of imprint cytology in the intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2003; 39(15):2173-8.

Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: longterm results of the multinstitutional randomized surgical trial. *Ann Surg Oncol* 1996; 3(5):446-52.

Kingham TP, Panageas KS, Ariyan CE, *et al.*: Outcome of patients with a positive sentinel lymph node who do not undergo completion lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(2):514-520.

Koopal SA, Tiebosch AT, Albertus Piers D, Plukker JT, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Cancer.* 2000;89(8):1720-5.

Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkötter C, Kaatz M, Schulte K, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon J, Keim U, Martus P, Garbe, for the German Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):757–67.

Li LX, Scolyer RA, KA VS, McKinnon JG, Shaw HM, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic review of negative sentinel lymph nodes in melanoma patients with regional recurrence: a clinicopathologic study of 1152 patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(9):1197–202.

Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-99.

Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma of head and neck. *J Clin Oncol.* 1993;11(9):1751-56.

Morton DL; Cochran AJ; Thompson JF; Elashoff R; Essner R; Glass EC; Mozzillo N; Nieweg OE; Roses DF; Hoekstra HJ; Karakousis CP; Reintgen DS; Coventry BJ; Wang HJ. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group - Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg.* 2005;242(3):302-11.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Reintgen DS, Coventry BJ, Glass EC, Wang HJ. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1307-17.

Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis*. 2012; 29:699-706.

Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, *et al*. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370(7):599-609.

Nejc D, Pasz-Walczak G, Piekarski J, Pluta P, Sek P, Bilski A, Durczynski A, Berner A, Jastrzebski T, Jeziorski A. 94% accuracy of intraoperative imprint touch cytology of sentinel nodes in skin melanoma patients. *Anticancer Res*. 2008; 28(1B):465-9.

Oliveira Filho RS, Paiva GR, Wagner J, Nogueira SA. Experimental model in rat for sentinel node biopsy. *Acta Cir Bras*. 2003; 18: 15-21.

Oliveira AF, Santos ID, Tucunduva TC, Sanches LG, Oliveira Filho RS, Simões e Silva Enokihara MM, Ferreira LM. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma. *Acta Cir Bras*. 2007;22(5):332-6.

Reingten DS, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, Schroer K, Heller R, Ross M, Lyman G. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*. 1994;220(6):759-67.

Rondelli F, Vedovati MC, Becattini C, Tomassini GM, Messina S, Noya G, Simonetti S, Covarelli P. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):560-5.

Santos Filho IDAO, Enokihara MMSS, Shie JN, Oliveira AF, Santos IDAO, Ferreira LM. Sentinel lymph node biopsy in rats. Comparison between paraffin and frozen section analysis. *Acta Cir Bras.* 2014; 29 (Suppl 1):57-61.

Scolyer RA, Prieto VG. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(1):19-37.

Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, Trotter MJ, Walsh MY, Walsh NM, Ellis DW; International Collaboration on Cancer Reporting. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol.* 2013;37(12):1797:814.

Silveberg SG. Sentinel Processing: recommendations for pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26(3):383-5.

Solari N, Gipponi M, Stella M, Queirolo P, di Somma C, Villa G, Piccardo A, Gualco M, Cardinale F, Cafiero F. Predictive role of preoperative lymphoscintigraphy on the status of the sentinel lymph node in clinically node-negative patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2009;19(4):243-51.

Soo V, Shen P, Pichardo R, Azzazy H, Stewart JH, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(5):1612-7.

Spanknebel K, Coit DG, Bieligg SC, Gonen M, Rosai J, Klimstra DS. Characterization of micrometastatic disease in melanoma sentinel lymph nodes by enhanced pathology: recommendations for standardizing pathologic analysis. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(3):305-17.

Stojadinovic A, Allen PJ, Clary BM, Busam KJ, Coit DG. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg*. 2002;235(1):92-8.

Tamiolakis D, Venizelos J, Jivanakis T, Antoniou C, Economou C, Tsiminikakis N, Georgiou G, Alexiadis G, Costopoulou A. Intraoperative touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for the presence of metastases in malignant melanoma. *Minerva Med*. 2008;99(1):15-21.

Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, Rutgers EJ, Tiebosch AT, Kroon BB. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(3):222-6.

Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM *et al*. Sentinel Lymph Node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res*. 1995;5(4):255-60.

Thompson JF, Shaw HM. The prognosis of patients with thick primary melanomas: Is regional lymph node status relevant, and does removing positive regional nodes influence outcome? *Ann Surg Oncol*. 2002;9(8):719-22.

Thompson JF, Soong SJ, Balch CM, Gershenwald JE, Ding S, Coit DG, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson T, Johnson MM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cascinelli N, Cochran AJ, Eggermont AM, McMasters KM, Mihm MC Jr, Morton DL, Sondak VK. Prognostic significance of mitotic rate in localized primary cutaneous melanoma: an analysis of patients in the multi-institutional American Joint Committee on Cancer melanoma staging database. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2199-205.

White RL Jr, Ayers GD, Stell VH, Ding S, Gershenwald JE, Salo JC, *et al.* Factors predictive of status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(3):976-83.

Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Leong SP, Reintgen DS, Gutman H, Sabel MS, Carlson GW, McMasters KM, Tyler DS, Goydos JS, Eggermont AM, Nieweg OE, Cosimi AB, Riker AI, G Coit D. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: A multi-institutional study. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(6):809-16.

van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Cook M, Nieweg OE, Rossi CR, Testori A, Suciú S, Verhoef C, Eggermont AM; European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg.* 2012;99(10):1396-405.

van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr Opin Oncol.* 2013, 25:152-9.

Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126(4):438-41.

ABSTRACT

Abstract

Background: The sentinel lymph node biopsy may allow a great advance regarding melanoma treatment, presenting a better staging system for the disease. The technique allows the complete histological analysis of the lymph node through a less invasive procedure. However, the presence of metastasis in the sentinel lymph node determines the necessity of lymphadenectomy as an additional procedure, for this reason, the intraoperative detection of sentinel lymph node metastasis is an alternative to avoid this morbidity, although it is not a standard procedure. **Objective:** The purpose was to analyze the accuracy of histopathologic freezing biopsy and the cytology imprint to the analysis of lymph nodes regarding the research of cutaneous melanoma metastasis. **Methods:** A sample of 48 lymph nodes was evaluated by two independent pathologists by the application of three histological techniques (cytology imprint, frozen section and permanent section). The non-affected lymph nodes were excised during the lymphadenectomy and the evaluations were divided into positive or negative according to the presence of atypical cells suggesting metastasis. **Results:** Cytology imprint and frozen section had high concordance to the permanent section method for both pathologists (Kappa > 0,8). The specificity and the positive predictive values were 100% to each sample, while the sensibility and the negative predictive values were higher than 75%. **Conclusion:** Cytology imprint and frozen section presented a high precision level with regard to the diagnoses of melanoma metastasis in lymph nodes in the clinical stage III patients.

Keywords: Sentinel Lymph Node Biopsy, Lymph Nodes, Melanoma, Freezing Section, Cytology.

APÊNDICES

Apêndices

Apêndice 1 – Classificação TNM

Sistema de classificação preconizado pelo AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e aprovado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORCT) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Tabela 5 – Classificação para a lesão primária (T) do melanoma cutâneo.

Tis	Melanoma in situ (Clark nível I) (hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica importante, lesão maligna não invasiva)
T1a	Tumor com até 1 mm de espessura, sem ulceração e < 1 mitose/mm ²
T1b	Tumor com até 1 mm de espessura, com ulceração e ≥ 1 mitose/mm ²
T2a	Tumor com mais de 1 mm com até 2 mm de espessura, sem ulceração
T2b	Tumor com mais de 1 mm com até 2 mm de espessura, com ulceração
T3a	Tumor com mais de 2 mm com até 4 mm de espessura, sem ulceração
T3b	Tumor com mais de 2 mm com até 4 mm de espessura, com ulceração
T4a	Tumor com mais de 4 mm de espessura, sem ulceração
T4b	Tumor com mais de 4 mm de espessura, com ulceração

Tabela 6 – Classificação para os linfonodos regionais (N) no melanoma cutâneo.

N0	Ausência de metástases em linfonodo regional
N1a	Metástase microscópica ^a em apenas um linfonodo
N1b	Metástase macroscópica ^b em apenas um linfonodo
N2a	Metástase microscópica ^a em dois ou três linfonodos regionais
N2b	Metástase macroscópica ^b em dois ou três linfonodos regionais
N2c	Satélite* ou metástase em trânsito** sem metástase em linfonodo regional
N3	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais, ou linfonodos coalescentes, ou satélite(s)/ metástase(s) com metástase(s) em linfonodo(s) regional(is)

^aMetástases microscópicas são diagnosticadas após biópsia de linfonodo sentinela

^bMetástases macroscópicas são definidas como metástases no linfonodo detectada clinicamente e confirmada na patologia.

*Satélites são ninhos tumorais ou nódulos (micro ou macroscópicas) até 5 cm do tumor primário

** Metástase em trânsito envolvem a pele ou subcutâneo com distância maior que 5 cm do tumor primário, mas não ultrapassa os linfonodos regionais

Tabela 7 – Classificação para metástases distantes (M) no melanoma cutâneo.

M0	Sem metástases distantes
M1a	Metástases distantes na pele, subcutâneo ou linfonodos não regionais e nível sérico de desidrogenase láctica normal
M1b	Metástases pulmonar e com nível sérico de desidrogenase láctica normal
M1c	Metástases distantes em qualquer local com aumento do nível sérico de desidrogenase láctica

Tabela 8 – Estadiamento do melanoma cutâneo.

T	Espessura	Ulceração e Índice Mitótico
Tis	NA	NA
T1	1,00 mm	a: sem ulceração e mitose <1/mm ² b: com ulceração e mitose ≥1/mm ²
T2	1,01 mm – 2,00 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T3	2,01 mm – 4,00 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
T4	> 4,00 mm	a: sem ulceração b: com ulceração
N	Número de Linfonodos Metastáticos	Volume de Tumor
N0	0	NA
N1	1	a: micrometástases b: macrometástases
N2	2-3	a: micrometástases b: macrometástases c: satélites ou metástases em trânsito sem comprometimento do linfonodo
N3	Satélites ou metástases em trânsito com comprometimento do linfonodo	
M	Sítios Metastáticos	DHL Sérico
M0	Sem metástases	NA
M1a	Pele ou subcutâneo à distância ou linfonodos não regionais	
M1b	Pulmão	Normal
M1c	Outros sítios metastáticos	Elevado

Estadiamento	
0	TisN0M0
I A	T1aN0M0
I B	T1bN0M0; T2aN0M0
II A	T2bN0M0; T3aN0M0
II B	T3bN0M0; T4aN0M0
II C	T4bN0M0
III A	T1-4aN1aM0; T1-4aN2aM0
III B	T1-4bN1aM0; T1-4bN2aM0; T1-4aN1bM0; T1-4bN2bM0; T1-4bN2cM0;
III C	T1-4bN1bM0; T1-4bN2bM0; T1-4bN2cM0; qqTN3M0
IV	qqTqqNqqM1

*NA: nenhuma alteração **qq: qualquer

Apêndice 2 – Lâminas de Histopatologia

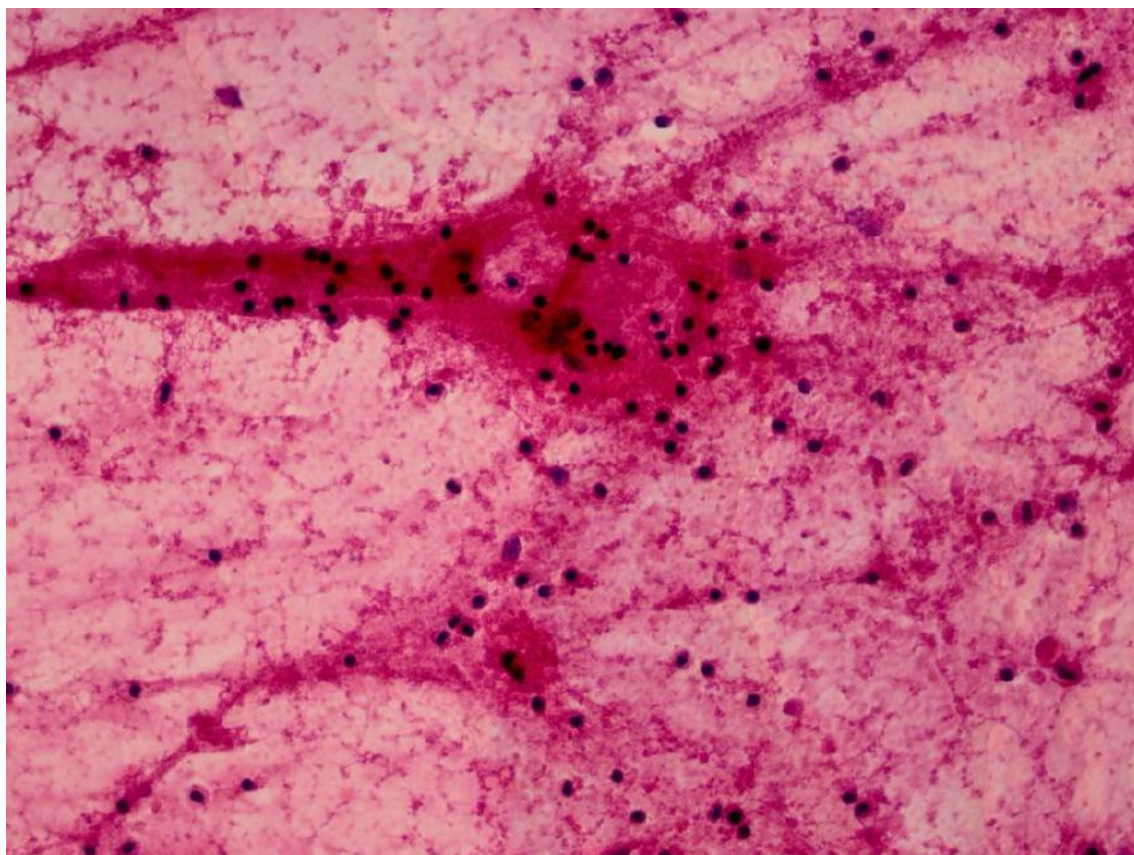


Figura 3 – Fotomicrografia de citologia “imprint” do linfonodo evidenciando paucicelularidade e predomínio de linfócitos. Ausência de células melanocíticas atípicas (coloração HE; aumento 400 vezes).

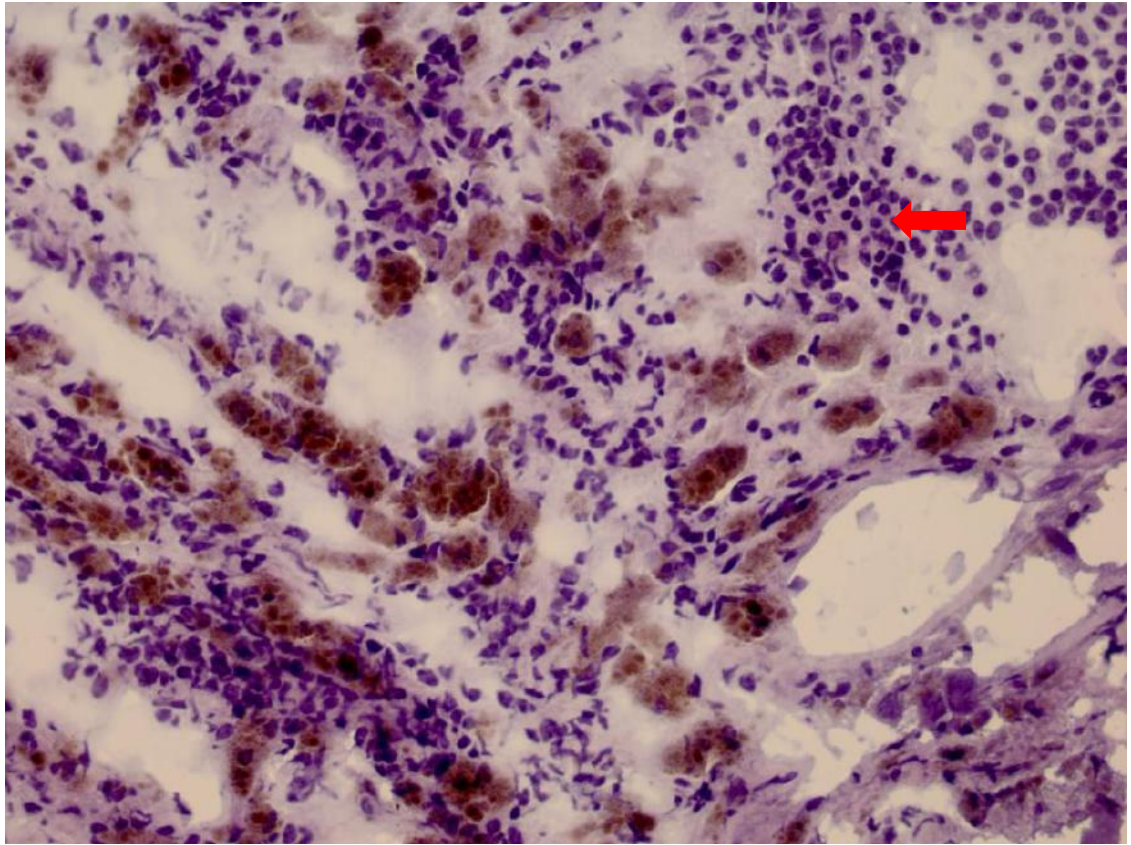


Figura 4 – Fotomicrografia de congelação do linfonodo com predomínio de linfócitos (seta) e ausência de células melanocíticas atípicas (coloração HE; aumento 400 vezes).

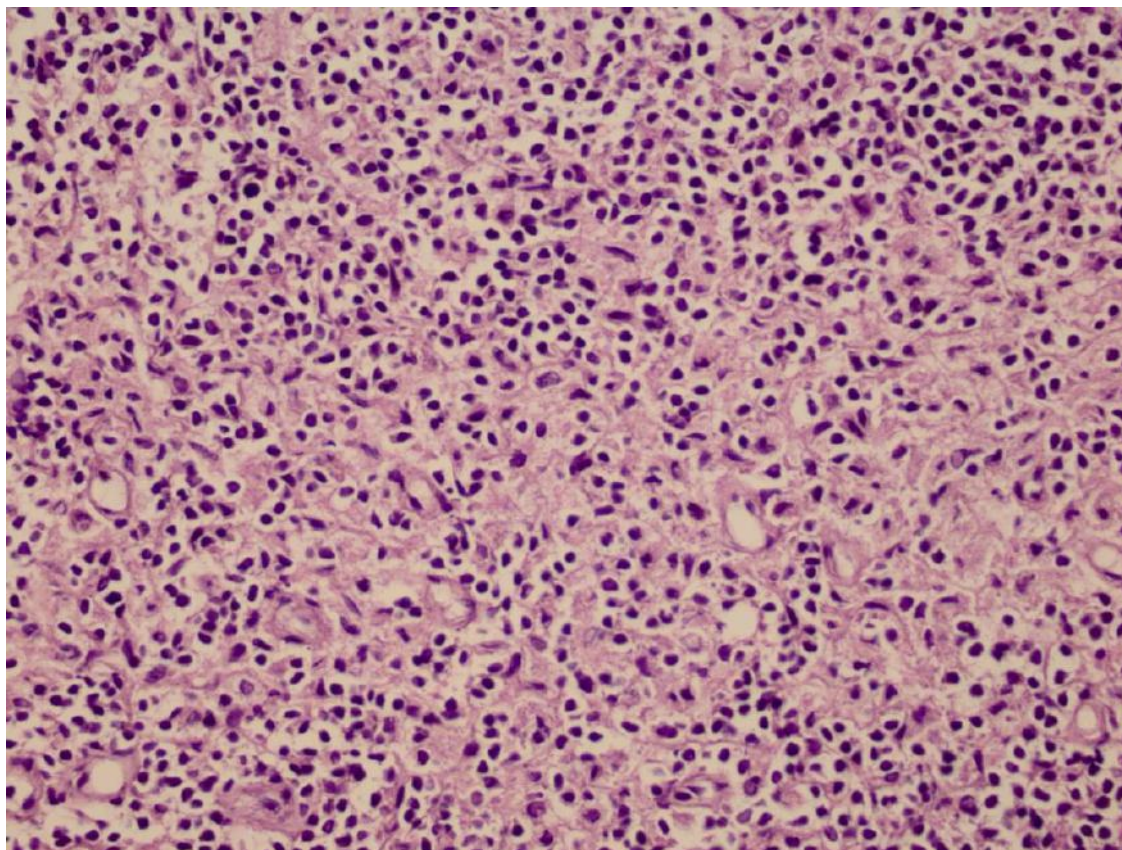


Figura 5 – Fotomicrografia de exame histopatológico de fragmento submetido a processamento histológico habitual (fixo em bloco de parafina). Observa-se predomínio de linfócitos e ausência de células melanocíticas atípicas (coloração HE; aumento 400 vezes).

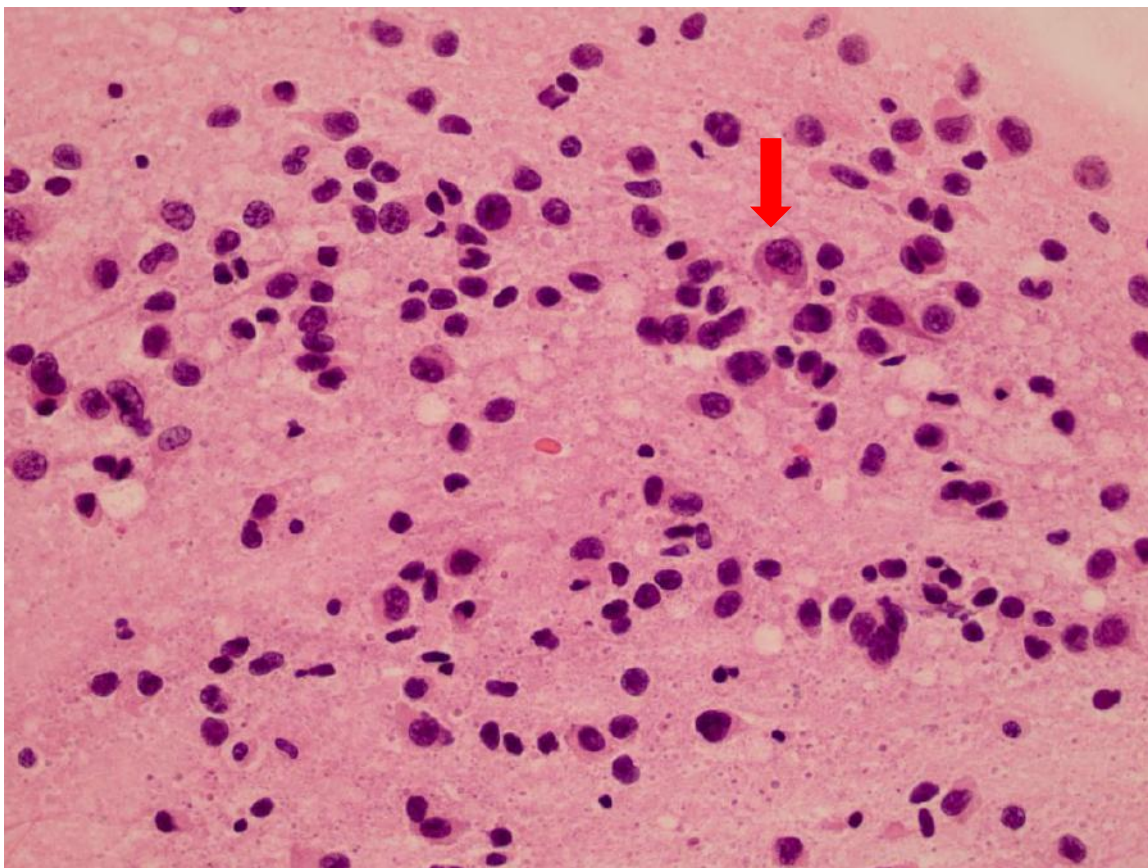


Figura 6 – Fotomicrografia de citologia tipo “imprint” com presença de células melanocíticas atípicas (seta) próximas aos linfócitos (coloração HE; aumento 400 vezes).

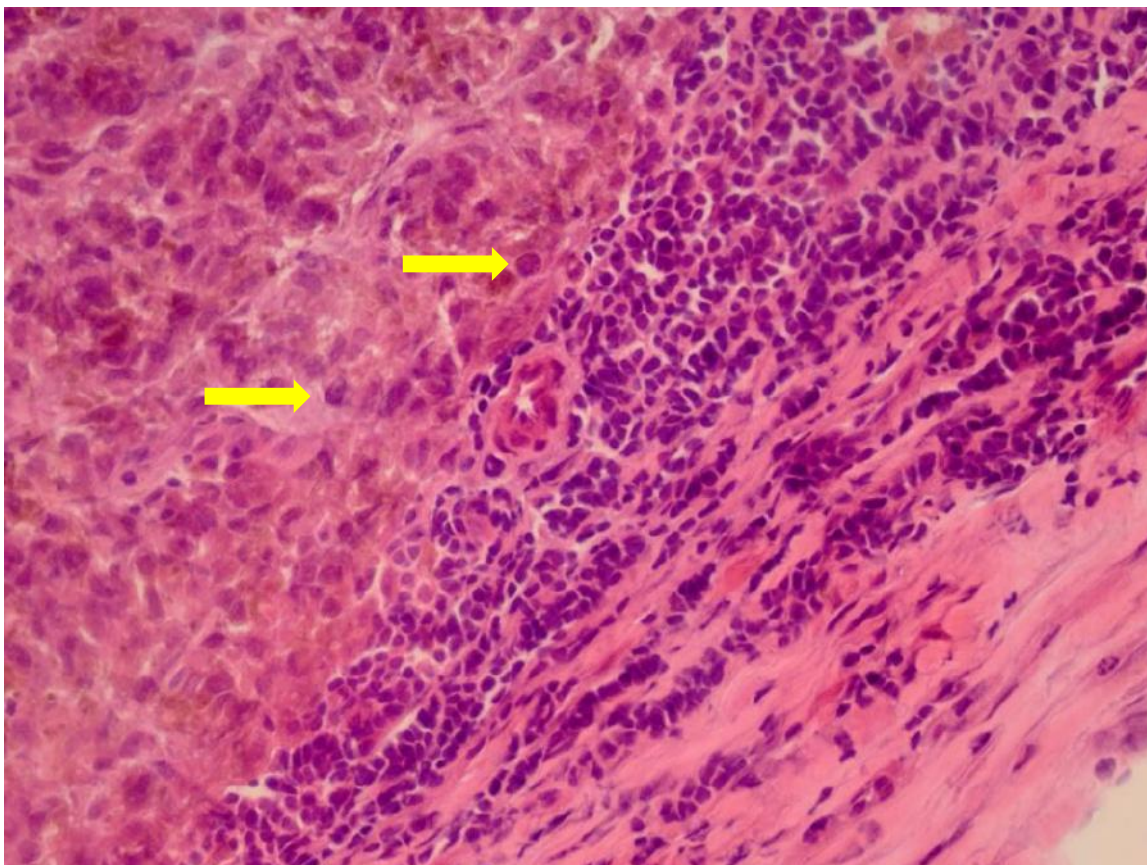


Figura 7 – Fotomicrografia de congelação com área de metástase de melanoma, contendo várias células melanocíticas atípicas (duas setas) agrupadas ao lado de faixa de parênquima linfático típico e presença de cápsula íntegra do linfonodo na periferia da imagem (coloração HE; aumento 400 vezes).

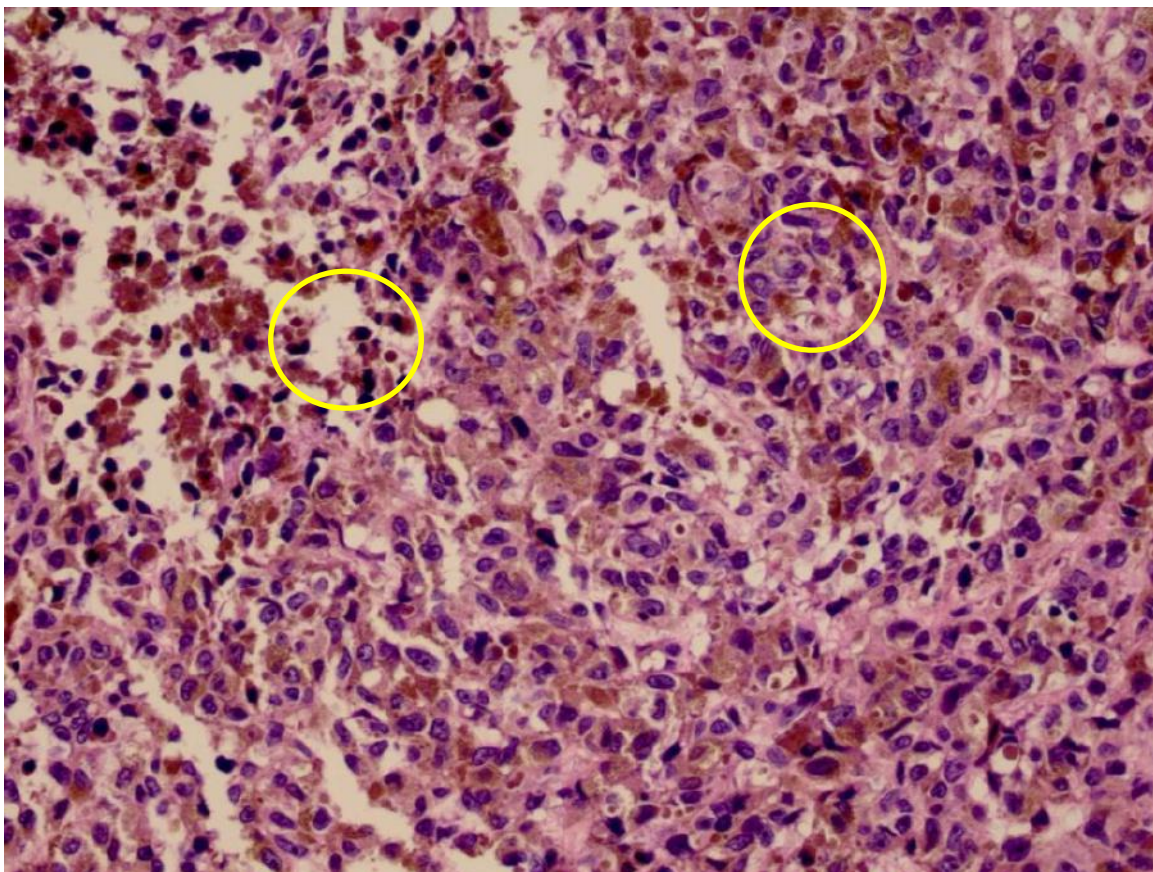
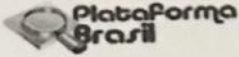


Figura 8 – Fotomicrografia de lâmina de exame histopatológico padrão do linfonodo com grande quantidade de células melanocíticas pigmentadas atípicas (círculos) entremeadas por linfócitos típicos (coloração HE; aumento 400 vezes).

Anexos

Aprovação do Comitê de Ética - UNIFESP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP/ HOSPITAL SÃO PAULO		
PROJETO DE PESQUISA		
Título:	Biópsia de Linfonodo Sentinela com exame anatomopatológico de congelação. 2ª Fase Em linfonodos ζ ex vivo ζ pós linfadenectomias em EC III	
Área Temática:		
Versão:	3	
CAAE:	03164012.7.0000.5505	
Pesquisador:	Ivan Dunshee de Abranches Oliveira Santos Filho	
Instituição:	Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
Número do Parecer:	97.996	
Data da Relatoria:	14/09/2012	
Apresentação do Projeto:	Conforme parecer CEP 81556 de 24/8/2012	
Objetivo da Pesquisa:	Conforme parecer CEP 81556 de 24/8/2012	
Avaliação dos Riscos e Benefícios:	Conforme parecer CEP 81556 de 24/8/2012	
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:	Conforme parecer CEP 81556 de 24/8/2012	
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:	Conforme parecer CEP 81556 de 24/8/2012	
Recomendações:	nada consta	
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:	pendência atendida - projeto aprovado	
Situação do Parecer:	Aprovado	
Necessita Apreciação da CONEP:	Não	
Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061 UF: SP Município: SAO PAULO Telefone: (11)5539-7162 Fax: (11)5571-1062 E-mail: cepunifesp@epm.br; arpmoleti@unifesp.br		

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EXAME ANATOMOPATOLÓGICO DE CONGELAÇÃO E CITOLOGIA NA ANÁLISE DE LINFONODOS PARA PESQUISA DE METÁSTASES DE MELANOMA CUTÂNEO

Este é um convite à participação de um estudo em pesquisa clínica. A proposta desse estudo é avaliar se o exame de congelação altera significativamente a análise do linfonodo para pesquisa de micrometástases de melanoma. Serão incluídos no estudo os pacientes admitidos no Setor de Tumores da Disciplina de Cirurgia Plástica – UNIFESP, com diagnóstico de melanoma cutâneo no estágio clínico III, isto é, pacientes que apresentam necessidade de remoção de linfonodos que foram acometidos por células do melanoma que migraram para esse local, mais comumente na axila, na virilha ou na região do pescoço. Os pacientes selecionados serão submetidos a linfadenectomia terapêutica de acordo com a técnica padrão utilizada. Somente após a retirada completa dos linfonodos da região acometida, esses gânglios serão encaminhados para exame anatomopatológico sem causar danos no material em relação ao diagnóstico desses pacientes.

Benefícios

Não há benefício direto ao paciente no presente estudo.

Custo financeiro

Aos pacientes não será cobrado nenhum ônus extra pelo fato de aderirem ao protocolo da pesquisa clínica.

Privacidade

Sua identidade será mantida em segredo durante todo o seu tratamento e seguimento. Seu nome não será utilizado em qualquer publicação que provenha dos resultados deste estudo. Os dados obtidos serão utilizados somente para esta pesquisa.

Direito de se recusar e de se retirar do estudo

Você tem o direito de se recusar a entrar e/ ou se retirar deste estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para seu tratamento e acompanhamento clínico e, também, sem nenhum preconceito por todos os profissionais da saúde envolvidos no seu tratamento e seguimento.

Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Andrea Fernandes de Oliveira que pode ser encontrado no endereço RUA NAPOLEÃO DE BARROS, 715, 4º ANDAR, telefone(s) (11) 5576-4068 ou (11) 5576-4073, e-mail: dra.ifo@gmail.com. E, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br.

Você tem pleno direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores, podendo ser obtido por meio do telefone e e-mail acima mencionados.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

“Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Exame anatomopatológico de congelação e citologia na análise de linfonodos para pesquisa de metástases de melanoma cutâneo”.

“Eu discuti com Dra. Andrea Fernandes de Oliveirasobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.”

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

FONTES CONSULTADAS

Fontes Consultadas

BIREME. Centro Latinoamericano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde. DeCS: descritores em ciências da saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>.

Federative Committee on Anatomical Terminology. Terminologia anatômica Internacional. Tradução da Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia. São Paulo: Manole; 2001

Ferreira LM, Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MVJ, Ely PB, Blanes L, Bretos JLG. Orientação Normativa para Elaboração e Apresentação de Teses. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica – UNIFESP. 2008

Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de Pesquisa. Acta Cir Bras. 2005;20(Suppl 2):2-9.

Houaiss A. Dicionário da Língua Portuguesa. 2^a ed. Rio de Janeiro: Moderna; 2004.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Writing and editing for biomedical publication [text on the Internet]. Vancouver (CA); update 2004 Oct [cited 2005 Nov 1]. Available from: <http://www.icmje.org/>