



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pós-Graduação em Oncologia

BRUNO LUÍS DE CASTRO ARAUJO

Impacto do uso intraoperatório de anti-inflamatórios não esteroidais na recorrência e sobrevida de pacientes com diagnóstico de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela

Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

Profa. Dra. Andréia Cristina de Melo

RIO DE JANEIRO

2020



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

BRUNO LUÍS DE CASTRO ARAUJO

Impacto do uso intraoperatório de anti-inflamatórios não esteroidais na recorrência e sobrevida de pacientes com diagnóstico de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Câncer
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia

Orientador (es): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Profa. Dra. Andréia Cristina de Melo

**RIO DE JANEIRO
2020**

**FICHA CATALOGRÁFICA SERÁ ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INCA
PARA A VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO**

(A ser impressa no verso da primeira folha de rosto)

**INDICAR APENAS AS PALAVRAS-CHAVE NA VERSÃO APRESENTADA PARA A
DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO**

Palavras-chave: 1. Melanoma. 2. Anti-Inflamatórios não Esteroides. 3. Oncologia Cirúrgica.
4. Anestesia. 5. Sobrevida. 6. Recidiva.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER
Pós-Graduação em Oncologia**

BRUNO LUÍS DE CASTRO ARAUJO

Impacto do uso intraoperatório de anti-inflamatórios não esteroidais na recorrência e sobrevida de pacientes com diagnóstico de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler
Profa. Dra. Andréia Cristina de Melo**

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Luiz Henrique de Lima Araujo - **Presidente**
Prof. Dr. Flávia Paiva Proença Lobo Lopes
Prof. Dr. Alberto Julius Alves Wainstein
Prof. Dr. Raquel Ciuvalschi Maia – Suplente I
Prof. Dr. Renata Brum Martucci – Suplente II

**RIO DE JANEIRO
2020**

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu pai, José Renato. Exemplo de altruísmo, amor ao próximo e humildade. Mesmo após 20 anos sem contar com seu convívio permanece sendo meu modelo.

Dedico à minha mãe, Yvonne. Sempre junto a mim em todos os passos. Professora e mãe exemplar, me ensinou que para aprender é preciso perseverança.

Dedico à minha esposa, Daniele. Amiga e companheira incondicional que partilha comigo todas as batalhas. Sem você nada seria possível.

Dedico às minhas filhas, que são meu horizonte. Maria Luísa, que apesar de ainda não saber ler sempre tentou contribuir com a dissertação digitando no notebook quando tinha oportunidade. E Maria Clara, a minha companhia no fim dos estudos da madrugada, ao alvorecer.

AGRADECIMENTOS

Aos funcionários do arquivo médico dos Hospitais de Câncer I e II, pela sua presteza e grande auxílio na coleta dos dados de prontuários médicos.

Aos colegas do serviço de anestesiologia do Hospital de Câncer II do serviço de Tecido Ósseo e Conectivo pelo companheirismo nessa batalha.

A todos parceiros de projeto pela perseverança para transpor todas as barreiras à sua execução. Um agradecimento especial ao Dr. José Francisco Rezende, eterno chefe do serviço de Tecido Ósseo e Conectivo do INCA. Responsável direto pela incorporação da biópsia de linfonodo sentinela em 2000, participou ativamente da coleta e revisão dos dados dos quase 600 pacientes avaliados na coorte.

E aos meus os orientadores. À Dra. Andréia Melo pela tranquilidade que passou desde o primeiro dia que apresentei o projeto. Ao Professor Luiz Claudio Thuler pela orientação terna e precisa nas encruzilhadas durante o desenvolvimento do trabalho. A ambos pela paciência com as minhas falhas em todas as etapas e revisões. Os seus ensinamentos serão sempre lembrados e a gratidão será eterna.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

IMPACTO DO USO INTRAOPERATÓRIO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS NA RECORRÊNCIA E SOBREVIDA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MELANOMA MALIGNO SUBMETIDOS A BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA

RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Bruno Luís de Castro Araujo

O melanoma é uma forma agressiva de câncer de pele. A biópsia do linfonodo sentinela é um procedimento de estadiamento padrão no melanoma localizado de alto risco. O uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) perioperatórios tem sido associado à melhora nos resultados oncológicos a longo prazo em outros tipos de tumores. O objetivo do estudo foi investigar se havia uma associação entre o uso intra-operatório de AINES e a recorrência ou sobrevida. Foi selecionada uma coorte retrospectiva de um único centro, incluindo pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela entre março de 2000 e janeiro de 2012. Os desfechos primários foram tempo até a falha ao tratamento e sobrevida melanoma específica. Sobrevida livre de doença e sobrevida global foram os desfechos secundários. Dos 544 pacientes submetidos à biópsia de linfonodo sentinela neste período, 516 foram incluídos na análise. AINES foram utilizados em 307 pacientes. A duração mediana (IQR) de acompanhamento foi de 72 meses (35-112) e a sobrevida melanoma específica em 10 anos foi de 63,2% (IC 95% 58,4%-68,4%). Os grupos de estudo não alcançaram diferença estatisticamente significativa em tempo para falha ao tratamento ($p = 0,660$), sobrevida melanoma específica ($p = 0,485$), sobrevida livre de doença ($p = 0,671$) e sobrevida global ($p = 0,522$) no teste de *log rank*. O modelo de regressão múltipla de riscos proporcionais de Cox confirmou os resultados não ajustados. O presente estudo não avalia o uso de AINES intraoperatórios na prevenção de morte ou recorrência em pacientes com melanoma.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

**IMPACTO DO USO INTRAOPERATÓRIO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO
ESTEROIDAIIS NA RECORRÊNCIA E SOBREVIDA DE PACIENTES COM
DIAGNÓSTICO DE MELANOMA MALIGNO SUBMETIDOS A BIÓPSIA DE
LINFONODO SENTINELA**

ABSTRACT

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Bruno Luís de Castro Araujo

Melanoma is an aggressive form of skin cancer. Sentinel lymph node biopsy is a standard staging procedure in localized melanoma. Perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use has been associated with improvement in long-term outcomes of other tumour types. The aim of the study was to investigate if there was an association between intraoperative NSAIDs use and recurrence or survival. In this single centre retrospective cohort study, patients who underwent sentinel lymph node biopsy (544 patients) between March 2000 and January 2012 were included. The primary outcomes were time to treatment failure (TTF) and melanoma-specific survival (MSS). Disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were the secondary outcomes. After applying exclusion criteria, 516 were finally included in the analysis. NSAIDs were used in 307 patients. The median (IQR[range]) duration of follow-up was 72 (35–112 [1–216]) months and the 10-year MSS was 63.2% (95% CI, 58.4–68.4%). Log rank test showed no statistically significant differences in TTF ($p = 0.660$), MMS ($p = 0.485$), DFS ($p = 0.671$) and OS ($p = 0.522$) between the study groups. Multivariate Cox proportional hazards model confirmed the unadjusted results. The current study did not support the use of intraoperative NSAIDs in preventing death or recurrence in patients with melanoma.

ÍNDICE

LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	3
2.1 Epidemiologia do melanoma cutâneo.....	3
2.2 Diagnóstico do melanoma cutâneo.....	6
2.3 Estadiamento do melanoma.....	7
2.4 Tratamento do melanoma.....	10
2.5 Período perioperatório e progressão do câncer.....	12
2.6 Importância da ativação da COX na progressão do câncer.....	17
2.7 Farmacologia dos inibidores da COX.....	22
2.8 Estudos clínicos avaliando inibidores da COX em oncologia.....	26
3. OBJETIVOS.....	28
4. ARTIGO.....	29
5. DISCUSSÃO.....	76
6. CONCLUSÕES.....	78
7. REFERÊNCIAS.....	79
8. ANEXOS.....	89
8.1 Anexo I - Pareceres de aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP.....	89
8.2 Anexo II - Carta de confirmação da submissão do artigo referente à dissertação de mestrado.....	100
8.3 Anexo III - Primeiro artigo referente à linha de pesquisa do mestrado.....	102
8.4 Anexo IV - Segundo artigo referente à linha de pesquisa do mestrado.....	104

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Referencial Teórico

Quadro 2.1 - Subtipos histológicos do melanoma.....	6
Quadro 2.2 - Categoria de T no estadiamento do melanoma pela AJCC.....	8
Quadro 2.3 - Categoria N no estadiamento do melanoma pela AJCC.....	8
Quadro 2.4 - Estadiamento patológico pelo AJCC.....	9

Artigo

Table 1 - Baseline patient characteristics according to NSAID use status.....	54
Table 2 - Patient characteristics according to NSAIDS use status.....	55
Table 3 - Five- and ten-year probabilities according to NSAIDS status, total number of events, and log rank's p value for each outcome.....	57
Supplemental Table 1 - Outcome definitions.....	69
Supplemental Table 2 - Unadjusted and multivariable analysis of time to treatment failure.....	70
Supplemental Table 3 - Unadjusted and multivariable analysis of melanoma-specific survival.....	71
Supplemental Table 4 - Unadjusted and multivariable analysis of disease-free survival.....	72
Supplemental Table 5 - Unadjusted and multivariable analysis of overall survival....	73
Supplemental Table 6 - Cox proportional hazards models including interaction terms for metamizole and NSAIDS use.....	74
Supplemental Table 7 - Cox proportional hazards model including interaction terms for dexamethasone and NSAIDS use.....	75

LISTA DE FIGURAS

Referencial Teórico

Figura 2.1 - Incidência de melanoma cutâneo no mundo em 2018, ajustada para a população mundial padrão.....	5
Figura 2.2 - Modelos propostos para explicar a complexidade biológica da metástase.....	13
Figura 2.3 - Efeitos da cirurgia e do estresse perioperatório na recorrência do câncer	16
Figura 2.4 - Via de formação das prostaglandinas.....	18
Figura 2.5 - Efeitos das prostaglandinas no sistema imune e na progressão do câncer	20

Artigo

Figure 1 - Flow diagram for selection of the study cohort.....	58
Figure 2 - Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) in 209 patients (red line) or NSAIDS use in 307 patients (blue line).....	59
Figure 3 - Primary and secondary outcomes unadjusted and multivariable model hazard ratio for NSAID use.....	60
Supplemental Figure 1 - Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent ulceration in 197 patients (red line), reported ulceration in 241 patients (green line), or unrecorded ulceration status in 81 patients (blue line).....	63
Supplemental Figure 2 - Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent pathological regression in 227 patients (red line), reported	

pathological regression in 184 patients (green line), or unrecorded regression status in 105 patients (blue line).....	64
Supplemental Figure 3 - Kaplan-Meyer plot of time to treatment failure in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).....	65
Supplemental Figure 4 - Kaplan-Meyer plot of melanoma-specific survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).....	66
Supplemental Figure 5 - Kaplan-Meyer plot of disease-free survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).....	67
Supplemental Figure 6 - Kaplan-Meyer plot of overall survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

AINE: anti-inflamatório não esteroidal

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AMP: adenosina monofosfato

BLS: biópsia de linfonodo sentinela

BMP-4: proteína morfogênica óssea 4

BRAF: proto-oncogene B-Raf

Cdc42: *Cell division control protein 42 homolog*

CRTH₂: molécula quimioatrativa receptor homóloga, receptor para PGD₂ em células Th₂

COX: ciclo-oxigenase

COX-1: ciclo-oxigenase tipo 1

COX-2: ciclo-oxigenase tipo 2

CTLA-4: antígeno associado ao linfócito T citotóxico 4

CXCL-1: Ligante 1 de quimiocina C-X-C

DNA: ácido desoxirribonucleico

DP: receptor de prostaglandina E₂

EGF: fator de crescimento epidérmico

EP: receptor da prostaglandina E₂

EUA: Estados Unidos da América

EUCTR: *European Union Clinical Trials Register*

FDA: *United States Food and Drug Administration*

FP: receptor da prostaglandina $F_{2\alpha}$

GTPase: hidrolases que hidrolisam o trifosfato de guanosina

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HR: *hazard ratio*

IC: intervalo de confiança

IGF-2: fator de crescimento semelhante à insulina 2

IL-1 β : interleucina 1beta

IL-2: interleucina 2

IL-6: interleucina 6

IP: receptor da prostaciclina

MEK: cinase ativadora da MAP cinase

MMP: metaloproteinases de matriz

NCT: *National Clinical Trial*

NETs: *neutrophil extracellular traps*

NF- κ B: fator de transcrição nuclear κ B

NK: *natural killer*

LS: linfonodo sentinela

PD -1: proteína de morte celular programada 1

PGD₂: prostaglandina D₂

PGE₂: prostaglandina E₂

PGE_M: metabólito da prostaglandina E

PGF_{2 α} : prostaglandina F_{2 α}

PGG₂: prostaglandina G₂

PGI₂: prostaciclina

Rac1: *Rat Sarcoma virus related C3 botulinum toxin substrate*

SEER: banco de dados *Surveillance, Epidemiology and End Results do National Cancer*

Institute dos Estados Unidos da América

SUS: Sistema Único de Saúde

T_H1: T *helper* 1

T_H2: T *helper* 2

TILs: linfócitos infiltrantes tumorais

TP: receptor do tromboxano

TXA₂: tromboxano A2

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

WHO: *World Health Organization*

1. INTRODUÇÃO

O tratamento do melanoma avançado vem apresentando melhorias significativas nas últimas décadas, com incorporação da imunoterapia e da terapia alvo (COIT *et al.*, 2016). Os novos fármacos contribuíram para o ganho em sobrevida observada nas últimas décadas nos pacientes diagnosticados com estádios III e IV (GERSHENWALD *et al.*, 2017). Infelizmente, este fenômeno não vem ocorrendo com a mesma velocidade no Brasil, pois a maior parte da população apresenta acesso a saúde pela rede pública através do SUS e os novos medicamentos ainda não estão disponíveis (DE MELO *et al.* 2018). Desta forma, estratégias de baixo custo que possam retardar a recorrência da doença e aumentar a sobrevida tem potencial para serem especialmente benéficas em nosso meio.

Há vulnerabilidade potencial no período perioperatório devido a liberação de células tumorais pelo ato cirúrgico, piora na imunidade celular adaptativa, liberação de fatores de crescimento pró-angiogênicos, entre outros fatores (HILLER *et al.*, 2018). O impacto de técnicas anestésicas como fator para evolução do paciente oncológico a médio prazo é uma linha de pesquisa em expansão com diversos estudos em andamento (CHI, 2014; NCT, 2014; 2016a; b; c; 2017; 2019; EUCTR, 2017; ZHANG *et al.*, 2017; CHICTR, 2018; YAN *et al.*, 2018). Considerando-se a relevância da imunidade celular na evolução a longo prazo de pacientes após a ressecção primária de melanoma cutâneo, o interesse recente nesta população de pacientes é esperado (NCT, 2012; DRKS, 2014). Dentro deste contexto, uma opção apontada como especialmente promissora é a inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) através do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (CATA *et al.*, 2017).

Apesar de evidência experimental de que a COX possa colaborar para a ocorrência de microambiente tumoral desfavorável (BEN-DAVID, 2016), não há estudos avaliando o impacto do uso de AINES no perioperatório de cirurgias para tratamento de melanoma cutâneo sobre desfechos oncológicos, segundo recente revisão sistemática (CATA *et al.*,

2017). Há uma lacuna no conhecimento com a ausência de estudos clínicos que avaliem se o bloqueio da COX no perioperatório pode interferir com desfechos a longo prazo. Sendo assim, justifica-se a realização de estudo que avalia potencial associação do uso de AINES na recorrência e sobrevida em uma população de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico do melanoma cutâneo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO PARA O MELANOMA

O melanoma cutâneo é um câncer derivado dos melanócitos cutâneos, células responsáveis pela produção de melanina. A incidência de melanoma vem aumentando nas últimas décadas ao redor do mundo (OSSIO *et al.*, 2017). Muito deste aumento se deve ao aumento no acesso à biópsia de pele e maior conscientização sobre a doença (WEINSTOCK *et al.*, 2017). Corresponde a 1,7% dos novos casos de câncer diagnosticados no mundo, excetuando-se os casos de câncer de pele não-melanoma, com 287.732 novos casos e 60.712 mortes estimadas para 2018 (FERLAY *et al.*, 2018).

A incidência do melanoma no Brasil também se encontra em ascensão. Em estudo que avaliou pacientes com diagnóstico de melanoma em bancos de dados de base populacional foi demonstrado aumento de incidência entre 2000 e 2013 de 2,52/100.000 para 4,84/100.000, acompanhando a tendência mundial (DE MELO *et al.*, 2018).

Nos EUA foi observada redução contínua da mortalidade por melanoma nos últimos 20 anos em análise de tendência da sobrevida melanoma específica, com *hazard ratio* (HR) ajustada de 0,89 (IC 95% = 88% a 91%) a cada 3 anos (SHAIKH *et al.*, 2016; DE MELO *et al.*, 2018). A sobrevida em 10 anos obtida durante a modelagem da coorte utilizada para o desenvolvimento do estadiamento da AJCC em pacientes com melanoma cutâneo T4bN0 também aumentou de 39% para 75% entre a 7ª e 8ª edições de seu manual (BALCH *et al.*, 2009; GERSHENWALD *et al.*, 2017). Esta melhora prognóstica pode ser decorrente tanto ao diagnóstico precoce decorrente de maior acesso à biópsia quanto aos avanços no estadiamento devido ao uso difundido da biópsia do linfonodo sentinela (BLS), à evolução no tratamento cirúrgico e à introdução de opções de tratamento sistêmico mais efetivos nos últimos anos.

O melanoma cutâneo é mais frequente em caucasianos que em outras raças, sendo estes responsáveis pela maior parte dos casos (CORMIER *et al.*, 2006). Dois fenótipos apresentam risco particularmente alto: loiros e ruivos com sardas e morenos com múltiplos nevos melanocíticos (GANDINI *et al.*, 2005). A ocorrência de melanoma em não-caucasianos está associada a maior frequência de subtipos histológicos diferentes do extensivo superficial, maior idade e doença mais avançada ao diagnóstico (STUBBLEFIELD; KELLY, 2014; DE MELO *et al.*, 2018). Idade avançada, história familiar, história prévia de câncer de pele (melanoma ou não melanoma), outros tumores (cérebro, mama e próstata, por exemplo), presença de nevos melanocíticos ou atípicos, e algumas mutações também se relacionam a incidência aumentada de melanoma (GANDINI *et al.*, 2005; AZOURY; LANGE, 2014).

De acordo com dados de registros hospitalares de câncer entre 2000 e 2014, a distribuição dos casos de melanoma de acordo com cor da pele no Brasil é composta por 75% de brancos, 29,9% de pardos, 2,4% de negros e 0,7% de amarelos ou indígenas (DE MELO *et al.*, 2018). Segundo estimativa do IBGE para o segundo trimestre de 2019, a população brasileira é composta de 209.276.000 pessoas, sendo 89.706.000 brancos (42,9%) (IBGE, 2019). Esta é mais uma evidência de como a pigmentação da pele representa efeito protetor para a ocorrência do melanoma cutâneo.

A exposição à radiação UV é o principal agente carcinógeno na gênese do melanoma. Estudos epidemiológicos demonstram que a exposição solar intermitente e queimaduras solares graves durante a infância oferecem um risco maior. A redução na exposição à radiação UV, inclusive através do uso de protetor solar mostra-se eficaz em reduzir a incidência do melanoma (WHITEMAN; WHITEMAN; GREEN, 2001). O uso de bronzamento artificial é relacionado ao aumento na incidência de melanoma e deve ser desencorajado e é uma prática proibida no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BONIOL *et al.*, 2012). A incidência do melanoma em caucasianos é inversamente proporcional à distância da

linha do Equador, demonstrando a importância da exposição à radiação UV na gênese da doença (GANDINI *et al.*, 2005).

O exemplo brasileiro demonstra a complexidade da interação entre fatores genéticos, em especial a questão étnica, com fatores geográficos. A incidência de melanoma é menor nas regiões norte e nordeste, mais próximas da linha do Equador, que nas regiões sul e sudeste (DE MELO *et al.*, 2018). Este fenômeno se deve provavelmente à composição étnica das regiões, apresentando assim maior incidência em localidades com elevada proporção de indivíduos de origem caucasiana. Neste caso o fator étnico se mostrou fator preponderante para a distribuição regional da incidência do melanoma no território nacional, a despeito da maior exposição aos raios UV no norte e nordeste do Brasil. Devido ao movimento migratório da Europa para o sul e sudeste do Brasil, em especial nos séculos XVIII e XIX, a origem caucasiana é mais frequente nestas regiões (PETRUCCELLI; SABOIA, 2013). A taxa de incidência por país ajustada pela população mundial padrão é resultado da interação de fatores climáticos, genéticos, sociais e culturais e pode ser observada na figura 2.1 (FERLAY *et al.*, 2018).

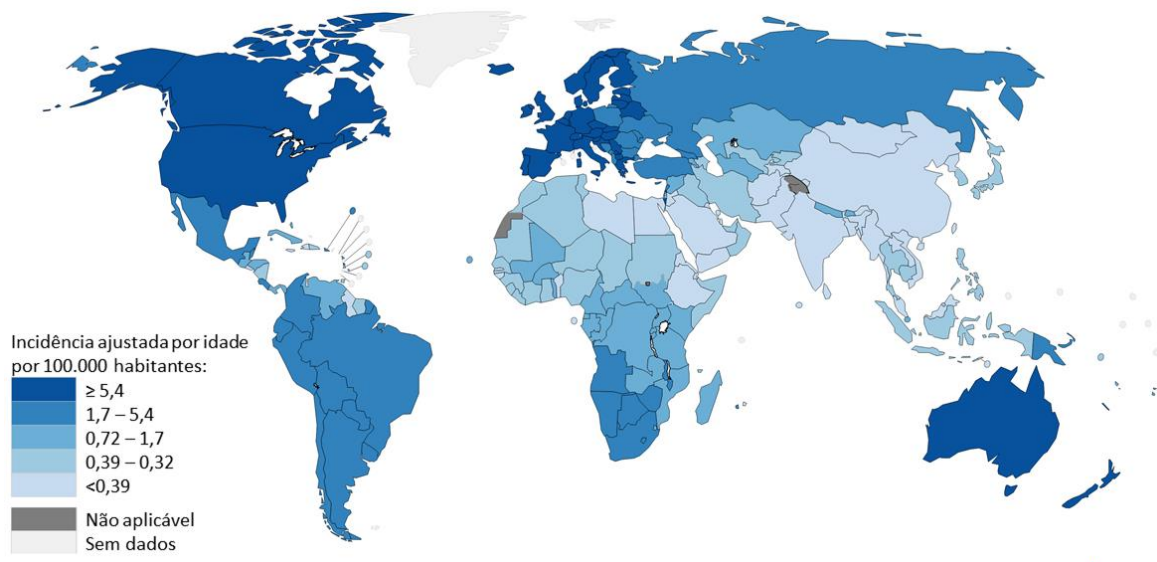


Fig. 2.1: Incidência de melanoma cutâneo no mundo em 2018, ajustada para a população mundial padrão.

Fonte: FERLAY, 2018.

2.2 DIAGNÓSTICO DO MELANOMA CUTÂNEO

A identificação de lesões suspeitas muitas vezes ocorre pela identificação dos parâmetros comumente descritos como o ABCDE do melanoma (KAUFFMANN; CHEN, 2014):

- Assimetria;
- Bordas irregulares;
- Cores heterogêneas;
- Dinâmica (elevação das cores, elevação ou tamanho);
- Evolução.

A realização da dermatoscopia por um profissional adequadamente treinado aumenta a sensibilidade no rastreio.

O diagnóstico definitivo deve ser feito por meio de biópsia excisional envolvendo toda profundidade da lesão (DUMMER *et al.*, 2015). É recomendado que a lesão seja avaliada por patologistas com experiência (DUMMER *et al.*, 2015). O exame histopatológico após a biópsia oferece importantes informações ao prognóstico como: tipo histológico, profundidade (Breslow), índice mitótico, presença de invasão linfocítica, regressão, microssatelitose e invasão vascular. O parâmetro mais associado ao prognóstico é a profundidade da lesão (WHO, 2013; KAUFFMANN; CHEN, 2014). O laudo da avaliação histopatológica deve ser feito de forma que se possa realizar o estadiamento conforme a Classificação da AJCC (GERSHENWALD *et al.*, 2017). Os subtipos histológicos do melanoma são descritos no quadro 2.1.

Quadro 2.1: Subtipos histológicos do melanoma

Lentigo maligno – origina-se de lesões pré-malignas e se torna maligno quando invade

a derme. Frequentemente diagnosticado em idosos.
Extensivo superficial – tipo mais comum de melanoma, caracteriza-se por crescimento predominantemente horizontal, lesão plana ou levemente elevada com bordas irregulares e cor heterogênea.
Melanoma acral lentiginoso – Melanoma mais frequente em negros, ocorre nas palmas e solas. Diagnóstico frequentemente tardio e com critérios de mal prognóstico pela localização.
De mucosa – Emerge de mucosas do trato respiratório, digestivo e geniturinário.
Nodular – Tumor agressivo, com formato nodular, crescimento vertical precoce e pouco crescimento radial.
Desmoplásico – subtipo raro caracterizado por células em fuso escassas e atipia celular mínima
Amelanocítico – melanoma com ausência de pigmentação.
Spitzóide – lesões mais comuns em crianças e adolescentes, caracterizadas por melanócitos que adquirem formato afiado ou epitelióide.
Ocular – ocorre no trato uveal, na retina ou conjuntiva.

Fonte: WHO, 2013.

2.3 ESTADIAMENTO DO MELANOMA

O estadiamento se inicia com exame físico minucioso. Deve ser dada atenção especial para lesões satélites, metástases em trânsito, disseminação nodal e metástases a distância; além da busca por outras lesões pigmentadas suspeitas.

Para os pacientes com melanomas de baixo risco (pT1a) nenhuma outra investigação é necessária (DUMMER *et al.*, 2015). Em caso de lesões em estádios mais avançados, é necessária avaliação complementar por meio de ultrassonografia, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ressonância nuclear magnética dependendo do caso (DUMMER *et al.*, 2015). Nos quadros 2.1, 2.2 e 2.3 é descrito o estadiamento pela AJCC, a classificação aceita internacionalmente para o melanoma

(GERSHENWALD *et al.*, 2017). As quadros 2.1, 2.2 e 2.3 descrevem como deve ser feito o estadiamento baseado nas categorias T (tumor), N (envolvimento nodal) e M (metástases à distância). A categoria M é dividida em M0 para a ausência de metástases à distância e M1 quando qualquer disseminação à distância é documentada.

Quadro 2.2: Categoria de T no estadiamento do melanoma pela AJCC 8ª edição

Categoria T	Profundidade (Breslow)	Ulceração
TX: A espessura do tumor primário não pode ser avaliada (por exemplo, diagnóstico por curetagem)	Não aplicável	Não aplicável
T0: Nenhuma evidência do tumor primário (por exemplo, sítio primário desconhecido ou melanoma com regressão completa)	Não aplicável	Não aplicável
Tis (melanoma in situ)	Não aplicável	Não aplicável
T1	≤1,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T1a	<0,8 mm	Sem ulceração
T1b	<0,8 mm	Com ulceração
	0,8–1,0 mm	Com ou sem ulceração
T2	>1,0–2,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T2a	>1,0–2,0 mm	Sem ulceração
T2b	>1,0–2,0 mm	Com ulceração
T3	>2,0–4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T3a	>2,0–4,0 mm	Sem ulceração
T3b	>2,0–4,0 mm	Com ulceração
T4	>4,0 mm	Desconhecido ou não especificado
T4a	>4,0 mm	Sem ulceração
T4b	>4,0 mm	Com ulceração

Fonte: GERSHENWALD; SCOLYER; HESS; SONDAK *et al.*, 2017.

Quadro 2.3: Categoria N no estadiamento do melanoma pela AJCC 8ª edição

Categoria N	Número de linfonodos regionais envolvidos	Presença de metástases em trânsito, satélites e/ou microssatélites
NX	Linfonodos regionais não avaliados (por exemplo, biópsia do linfonodo sentinela [LS] não realizada, linfonodos regionais previamente removidos por outro motivo); Exceção: a categoria N patológica não é necessária para melanomas T1, use informações clínicas N	Não
N0	Nenhuma metástase regional detectada	Não
N1	Um linfonodo envolvido ou qualquer número de metástases do	

	em trânsito, satélite, e/ou microssatélites sem linfonodos envolvidos	
N1a	Um clinicamente oculto (isto é, detectado pela biópsia do LS)	Não
N1b	Um clinicamente detectado	Não
N1c	Sem doença linfonodal regional	Sim
N2	Dois ou 3 linfonodos envolvidos ou qualquer número de metástases em trânsito, satélite, e/ou microssatélite com um linfonodo envolvido	
N2a	Dois ou 3 clinicamente ocultos (ou seja, detectados pela BLS)	Não
N2b	Dois ou três, pelo menos um dos quais foi clinicamente detectado	Não
N2c	Um clinicamente oculto ou clinicamente detectado	Sim
N3	Quatro ou mais linfonodos envolvidos ou qualquer número de metástases do em trânsito, satélite, e/ou microssatélite com 2 ou mais linfonodos envolvidos, ou qualquer número de linfonodos coalescentes com ou sem metástases em trânsito, satélite, e/ou microssatélite	
N3a	Quatro ou mais clinicamente ocultos (ou seja, detectado pela BLS)	Não
N3b	Quatro ou mais, pelo menos um dos quais foi clinicamente detectado, ou a presença de qualquer número de linfonodos coalescentes	Não
N3c	Dois ou mais clinicamente ocultos ou clinicamente detectados e/ou presença de qualquer número de linfonodos coalescentes	Sim

Fonte: GERSHENWALD et al., 2017.

Quadro 2.4: Estadiamento patológico pelo AJCC 8^a edição

T	N	M	Estadiamento
Tis	N0b	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b ou N3c	M0	IIIC
T1a/b - T2a	N1a ou N2a	M0	IIIA
T1a/b - T2a	N1b/c ou N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a - N2b	M0	IIIB
T1a - T3a	N2c ou N3a/b/c	M0	IIIC

T3b - T4a	Qualquer N \geq N1	M0	IIIC
T4b	N1a - N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Qualquer T, Tis	Qualquer N	M1	IV

Fonte: GERSHENWALD et al., 2017.

2.4 TRATAMENTO DO MELANOMA

O tratamento inicial do melanoma consiste na excisão ampla das lesões primárias com margens de 0,5 a 2 centímetros a depender do estadiamento e da localização do tumor (KIMBROUGH; MCMASTERS; DAVIS, 2014).

A biópsia de linfonodo sentinela é recomendada para o estadiamento em pacientes com a profundidade da lesão (Breslow) > 1 mm ou caso > 0,8 mm associada a ulceração à microscopia (DUMMER *et al.*, 2015). A realização de BLS também deve ser considerada em lesões com profundidade de Breslow menor que 0,8 mm associadas a fatores de mal prognóstico ou entre 0,8 e 1 mm em lesões com ou sem estes fatores (pT1b), apesar da taxa da BLS nestes cenários ser inferior a 10% (SWETTER *et al.*, 2019). A realização de linfadenectomia após o diagnóstico de disseminação linfonodal por biópsia de linfonodo sentinela deve ser discutida com o paciente (DUMMER *et al.*, 2015). A linfadenectomia aumenta a sobrevida livre de doença, porém não apresenta benefício inequívoco quanto à sobrevida melanoma específica (FALK DELGADO; ZOMMORODI, 2019). De acordo com dados extraídos dos registros hospitalares de câncer, o tratamento cirúrgico foi empregado inicialmente em 82,4% dos pacientes entre 2000 e 2014 no Brasil (DE MELO *et al.*, 2018).

O tratamento adjuvante com interferon-alfa (INF-alfa) em pacientes com melanoma primário de alto risco (estádio IIB/C) ou metástases linfonodais completamente ressecadas (estádio III) foi uma opção terapêutica muito utilizada no início do século XXI. Em uma metanálise para avaliar a eficácia do INF-alfa como terapia adjuvante foram incluídos 14

ensaios clínicos randomizados, com um total de 8122 pacientes (MOCELLIN *et al.*, 2010). Foi demonstrado benefício tanto na sobrevida livre de doença quanto na sobrevida global, mas sem uma definição em favor de um esquema terapêutico de dose baixa, intermediária ou alta de INF-alfa.

Ressecção cirúrgica ou radioterapia estereotáxica são opções em pacientes com lesão metastática única ressecável ou recidiva locorregional (DUMMER *et al.*, 2015). Pacientes com metástases múltiplas podem ser tratados com:

- Imunoterapia
 - Agentes bloqueadores do antígeno associado ao linfócito T citotóxico 4 (CTLA-4) – ipilimumabe.
 - Anticorpos anti proteína de morte celular programada 1 (PD-1) – nivolumabe, pembrolizumabe.
- Terapia alvo
 - Inibidores seletivos do proto-oncogene B-Raf (BRAF) – vemurafenibe, encorafenibe*, dabrafenibe.
 - Inibidores de cinase ativadora da MAP cinase (MEK) – binimetinibe*, cobimetinibe, trametinibe.

* ainda não disponíveis no Brasil
- Quimioterapia – dacarbazina, temozolomida, taxanos, fotemustina, platinas, vindesina (COIT *et al.*, 2016).

A base do tratamento sistêmico do melanoma segundo as diretrizes mais recentes é composta pela a imunoterapia e/ou a terapia alvo. A quimioterapia citotóxica fica reservada como opção quando a imunoterapia não é disponível e ou associada a quimioterapia (bioquimioterapia) (COIT *et al.*, 2016). A imunoterapia e a terapia alvo ainda não foram incluídas como tratamento padrão no Sistema Único de Saúde (SUS), de forma que a

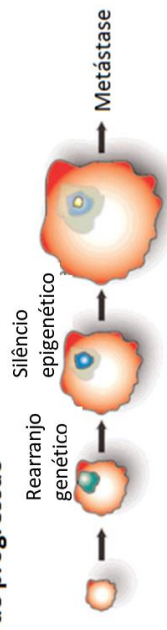
quimioterapia permanece como tratamento de primeira linha para a maior parte dos pacientes com melanoma metastático no território nacional.

2.5 PERÍODO PERIOPERATÓRIO E PROGRESSÃO DO CÂNCER

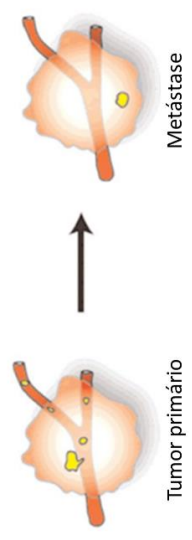
Para que haja disseminação metastática, as células tumorais devem transpor uma série de barreiras do sistema de defesa endógeno (HUNTER; CRAWFORD; ALSARRAJ, 2008). Apesar de o número de células tumorais circulantes ter importância prognóstica em diversos tipos tumorais, a presença destas células é muito frequente e não implica necessariamente no desenvolvimento de lesões a distância (CABEL *et al.*, 2017). Sendo assim, o adequado entendimento dos fatores que levam estas células tumorais circulantes a se radicarem em outros tecidos é imperativo.

Essas etapas para desenvolvimento de lesões metastáticas incluem a penetração na membrana basal e tecidos adjacentes à lesão primária, separação desta lesão, entrada e sobrevivência no sistema linfático ou circulação sanguínea, e retenção em determinado órgão alvo (ROCKEN, 2010). Sendo assim, o desenvolvimento de metástase requer sobrevivência em um microambiente estranho, indução de angiogênese e linfangiogênese, além de evasão da defesa celular e humoral e da morte celular por apoptose (ROCKEN, 2010). A maior parte dos óbitos relacionados ao câncer está ligada a doença metastática (DILLEKAS; ROGERS; STRAUME, 2019). Diversos modelos foram elaborados para descrever os fatores possivelmente envolvidos no desenvolvimento de metástases, descritos com mais detalhes na figura 2.2.

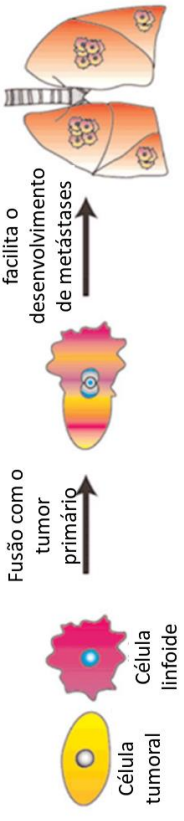
(a) Modelo de progressão



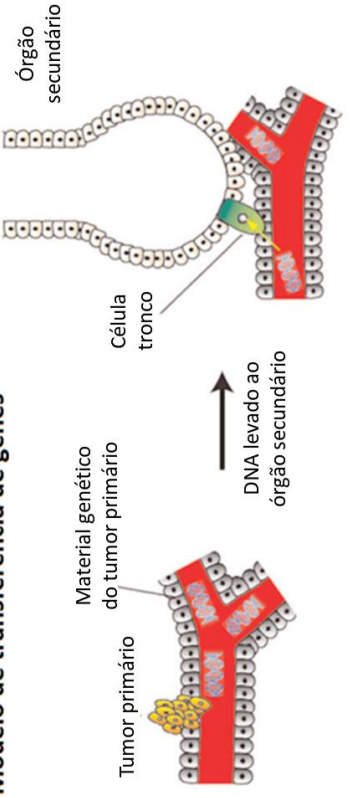
(b) Modelo de compartimento transitório



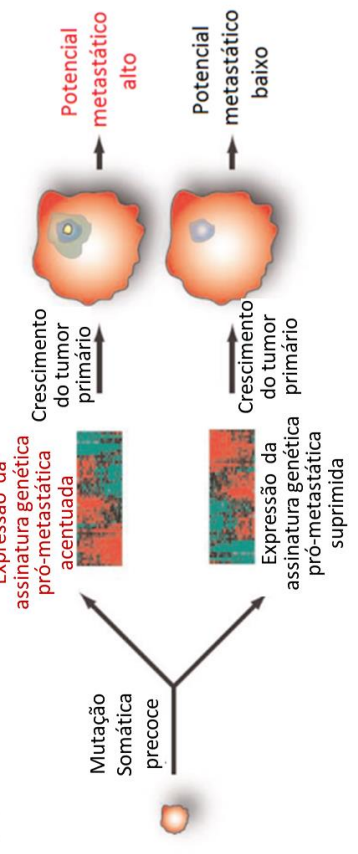
(c) Modelo de fusão



(d) Modelo de transferência de genes



(e) Modelo de oncogênese precoce



(f) Modelo de predisposiçao genética

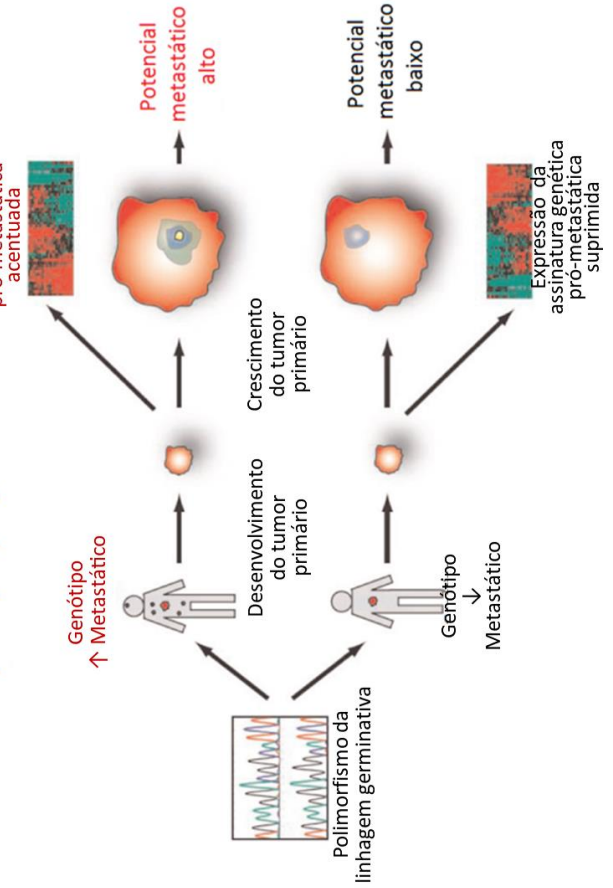


Figura 2.2: Modelos propostos para explicar a complexidade biológica da metástase.

(a) Modelo de progressão. Uma neoplasia primária ganha um fenótipo progressivamente mais metastático através de um acúmulo de mutações somáticas. (b) Modelo de compartimento transitório. Todas as células viáveis em um tumor adquirem capacidade metastática, mas devido aos eventos epigenéticos posicionais e/ou aleatórios apenas uma pequena fração é capaz de concluir o processo em um determinado momento no tempo. (c) Modelo de fusão. Para ganhar um fenótipo metastático totalmente, uma célula de tumor deve adquirir determinadas características de células linfóides (por exemplo, degradação proteolítica, a capacidade de desprender-se e penetrar nos tecidos). Este fenótipo é alcançado por transdução nuclear com células de origem mieloide. (d) Modelo de transferência de genes. Uma característica de malignidade é a presença de tumor DNA na corrente sanguínea. Este DNA, levando as mutações somáticas associadas com neoplasia, é transportado para o local secundário. Posteriormente, o DNA do tumor é absorvido por células-tronco no órgão distante, que dotam as células-tronco com propriedades malignas. (e) Modelo de oncogênese precoce. O potencial metastático de qualquer tumor primário é definido no início de sua evolução, presumivelmente como consequência de mutação somática. Eis porque é possível prever com precisão o prognóstico tumoral usando assinaturas de expressão de genética. (f) Modelo de predisposição genética. O potencial metastático de qualquer tumor primário é alterado pela base genética sobre o qual ela surge. Ou seja, um indivíduo será mais ou menos suscetível a disseminação metastática em consequência de polimorfismo constitucional. Tais variações da linhagem germinativa influenciam todos os aspectos da cascata metastática, incluindo a expressão de assinaturas genéticas pró-metastáticas dentro do tumor primário.

DNA, ácido desoxirribonucleico

Fonte: HUNTER, 2008.

Em muitos casos, a lesão a distância fica “adormecida” por meses ou anos, se ativando novamente por alguma alteração no microambiente, na imunidade celular, no tônus simpático, no sistema endócrino ou no nível sérico e local de fatores de crescimento (ROCKEN, 2010). Diversos fatores podem contribuir para que se desfaça este estado de equilíbrio e o período perioperatório pode contribuir neste caso para uma evolução desfavorável.

O tratamento cirúrgico continua sendo a principal modalidade terapêutica com finalidade curativa nos tumores sólidos, além de ter papel importante no diagnóstico, estadiamento e palição. Apesar disto, o período perioperatório pode promover o surgimento de disseminação neoplásica por diversos mecanismos. O trauma cirúrgico desencadeia uma cascata de eventos que podem propiciar a proliferação de células tumorais residuais ou desenvolver o nicho adequado à infiltração e expansão de células tumorais metastáticas.

O trauma cirúrgico propicia o aumento de uma série de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento como: a COX, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), as metaloproteinases de matriz (MMP), a interleucina2 (IL-2), a interleucina 6 (IL-6), a proteína morfogênica óssea 4 (BMP-4), o fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2), o ligante 1 de quimiocina C-X-C (CXCL-1) (GAL *et al.*, 2017). O aumento das concentrações destes mediadores a nível local e sistêmico potencializam a angiogênese e desta forma potencializam o crescimento de células tumorais residuais ou circulantes (PASTUSHENKO *et al.*, 2014).

A cirurgia promove uma redução na imunidade celular que pode durar de dias a semanas. Há aumento da atividade de célula T regulatórias pró-cancerígenas, alteração da predominância das células T *helper* 1 (T_H1) para T *helper* 2 (T_H2), redução da ação citotóxica das células *natural killer* (NK) (KIMURA *et al.*, 2010; ANGKA *et al.*, 2018; LACHMANN *et al.*, 2018). Essa queda na imunidade celular desfaz o equilíbrio entre o sistema de defesa e as células tumorais e promove o ambiente adequado à progressão da doença (HILLER *et al.*, 2018).

A manipulação cirúrgica leva à liberação de células tumorais, possibilitando disseminação hematogênica, linfática e transcelômica (disseminação através de cavidades serosas como peritônio ou pleura) (TOHME; SIMMONS; TSUNG, 2017). A figura 2.3 descreve os efeitos da cirurgia e do estresse perioperatório na recorrência do câncer.

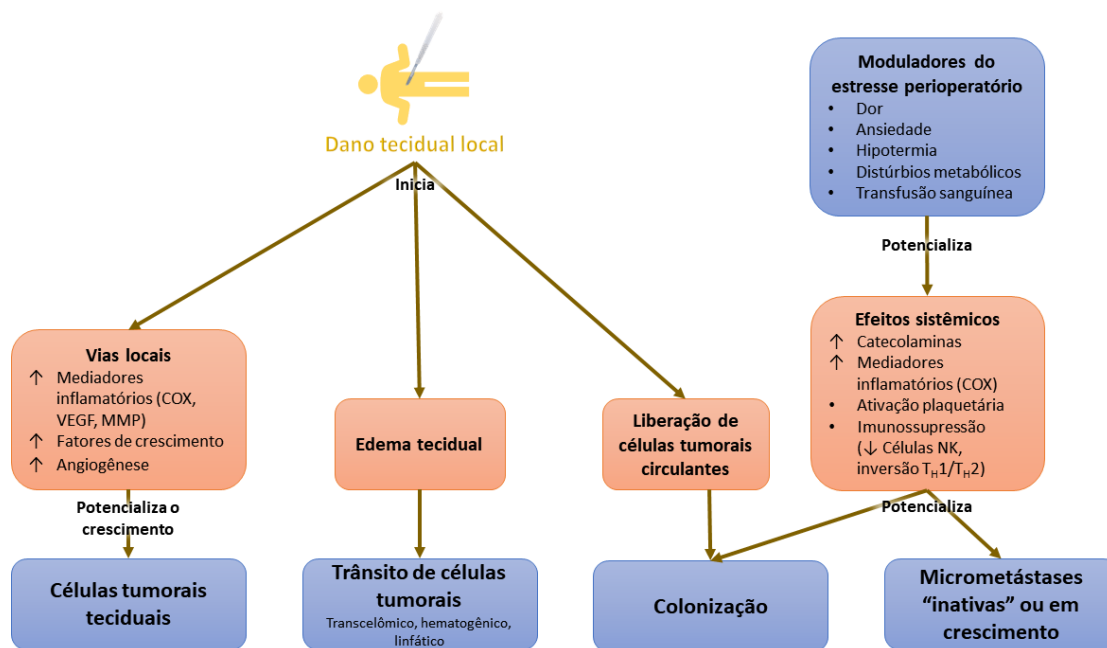


Figura 2.3: Efeitos da cirurgia e do estresse perioperatório na recorrência do câncer.

COX, ciclo-oxigenase; MMP, metaloproteinases de matriz; NK, *natural killer*; T_H1, T *helper* 1; T_H2, T *helper* 2; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

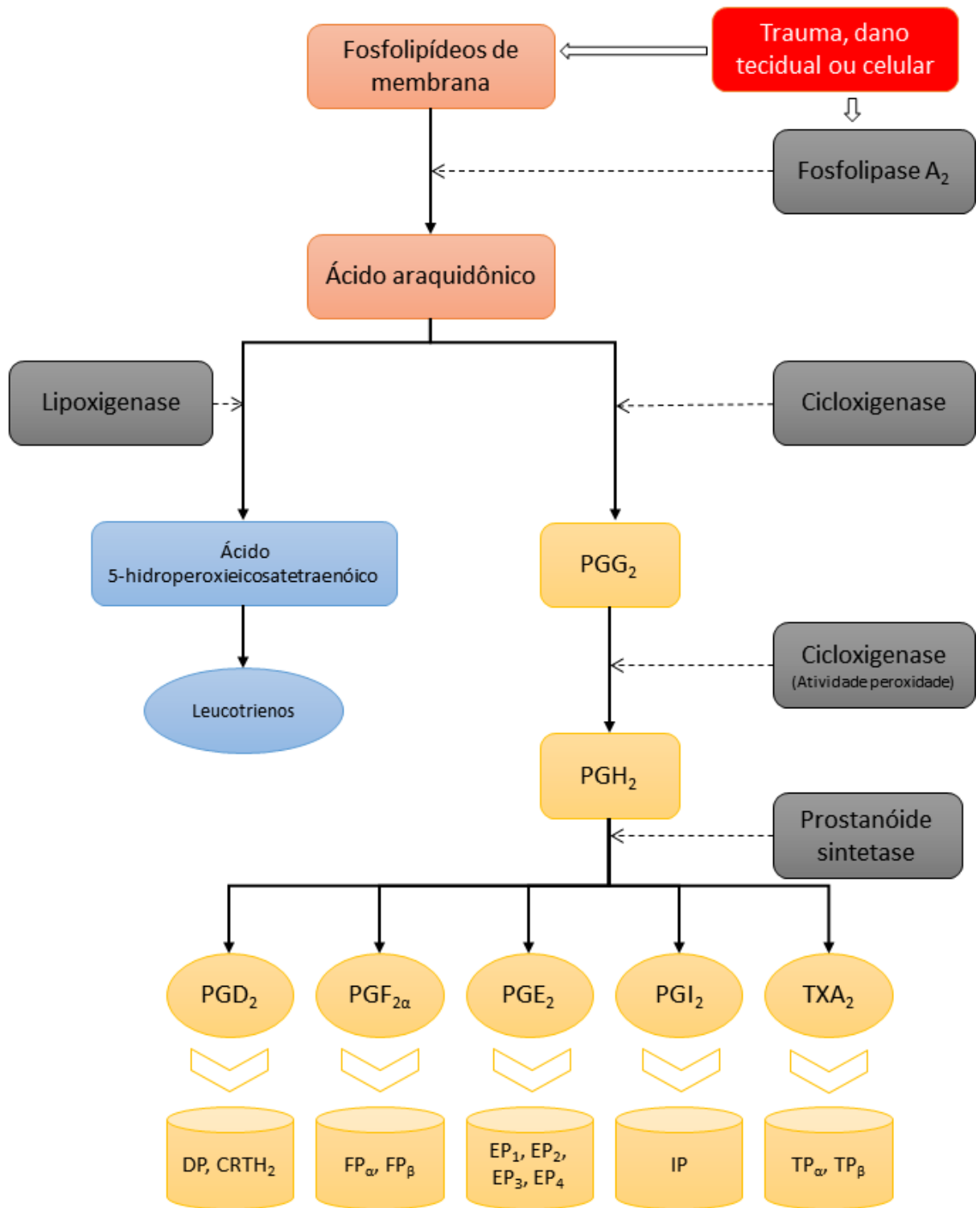
Fonte: HILLER, 2018.

Sendo assim, o período perioperatório é propício ao desenvolvimento de lesões à distância, mas ainda carece de tratamentos adequadamente avaliados para modular o seu potencial pró-metastático. Diversos estudos nas áreas básica e clínica vêm tentando esclarecer como atenuar a tendência pró-metastática do período perioperatório (FORGET *et al.*, 2013; GRANDHI; LEE; ABD-ELSAIED, 2017; HILLER *et al.*, 2017). E neste contexto se inserem alterações na técnica anestésica, que podem afetar diretamente a imunidade celular, reduzir ou

aumentar o tônus simpático e modular a resposta endócrina e metabólica ao trauma cirúrgico (FORGET *et al.*, 2019).

2.6 IMPORTÂNCIA DA ATIVAÇÃO DA COX NA PROGRESSÃO DO CÂNCER

Considerando-se a vulnerabilidade circunstancial do período perioperatório, a relevância do sistema eicosanoide e a ação da COX, o uso de AINES é uma opção terapêutica a ser estudada. O principal substrato da COX é o ácido araquidônico, um ácido graxo essencial poli-insaturado de 20 carbonos derivado dos fosfolipídios das membranas celulares. A ação da COX no ácido araquidônico leva a produção de diversos eicosanoides como prostaglandina E_2 (PGE_2), tromboxano (TXA_2), prostaciclina (PGI_2) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). A PGE_2 é um mediador fundamental na resposta inflamatória, cicatrização, sensibilização central e periférica da dor. A ciclo-oxigenase tipo 1 (COX-1) é expressa constitutivamente e produz prostanóides que contribuem para a homeostase e requerem ajuste constante, como por exemplo na hemostasia e no tônus vascular, com o fino equilíbrio entre a produção de PGE_2 pelo endotélio e TXA_2 pelas plaquetas. A ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2) é pouco expressa habitualmente, mas pode ser induzida por citocinas, neurotransmissores, fatores de crescimento, lipopolissacarídeo, entre outros fatores. A figura 2.4 demonstra a cascata enzimática para a produção de prostaglandinas pelo organismo.



DP, receptor de prostaglandina E₂; EP, receptor da prostaglandina E₂; CRTH₂, molécula quimioatrativa receptor homóloga - receptor para PGD₂ em células Th₂; FP, receptor da prostaglandina F_{2α}; IP, receptor da prostaciclina; PGD₂, prostaglandina D₂; PGE₂,

prostaglandina E₂; PGG₂, prostaglandina G₂; PGF_{2α}, prostaglandina F_{2α}; PGI₂, prostaciclina; TP, receptor do tromboxano; TXA₂, tromboxano A₂.

Figura 2.4: Via de formação das prostaglandinas.

Fonte: BENZON, 2014.

As prostaglandinas são produzidas com frequência pelas células tumorais, alterando o microambiente tumoral, promovendo a neovascularização e alterando a interação com o sistema imune (GREGORIO *et al.*, 2016). Muitas células tumorais apresentam receptores de prostaglandinas (HUANG *et al.*, 2013; HEIDEGGER *et al.*, 2017; HIKEN *et al.*, 2017; ZHU *et al.*, 2018). A ligação da PGE₂ a esses receptores no tumor promove o aumento da invasividade, fuga da vigilância imunológica, proliferação tumoral, inibição da apoptose e liberação de VEGF (SUNG; LEE; YU *et al.*, 2010; BEN-DAVID, 2016; WU). A ação direta da PGE₂ nos receptores específicos nos linfócitos T citotóxicos e nas células NK promovem redução na população destas células e inibição da sua atividade (BAXEVANIS *et al.*, 1993; SPECHT *et al.*, 2001; WALKER; ROTONDO, 2004). Além disso, promovem angiogênese e proliferação celular epitelial (HOANG *et al.*, 2015). As prostaglandinas mediam a liberação de cortisol pela adrenal e parte da preservação imune propiciada pelos inibidores da COX pode ser efeito indireto pelo bloqueio à sua liberação (MOHN *et al.*, 2005). O NF-κB media a expressão da COX na células de melanoma mediada pela IL-1β (KITANAKA *et al.*, 2018). A figura 2.5 sumariza as principais vias pelas quais a síntese de prostaglandinas pode contribuir a progressão do câncer.

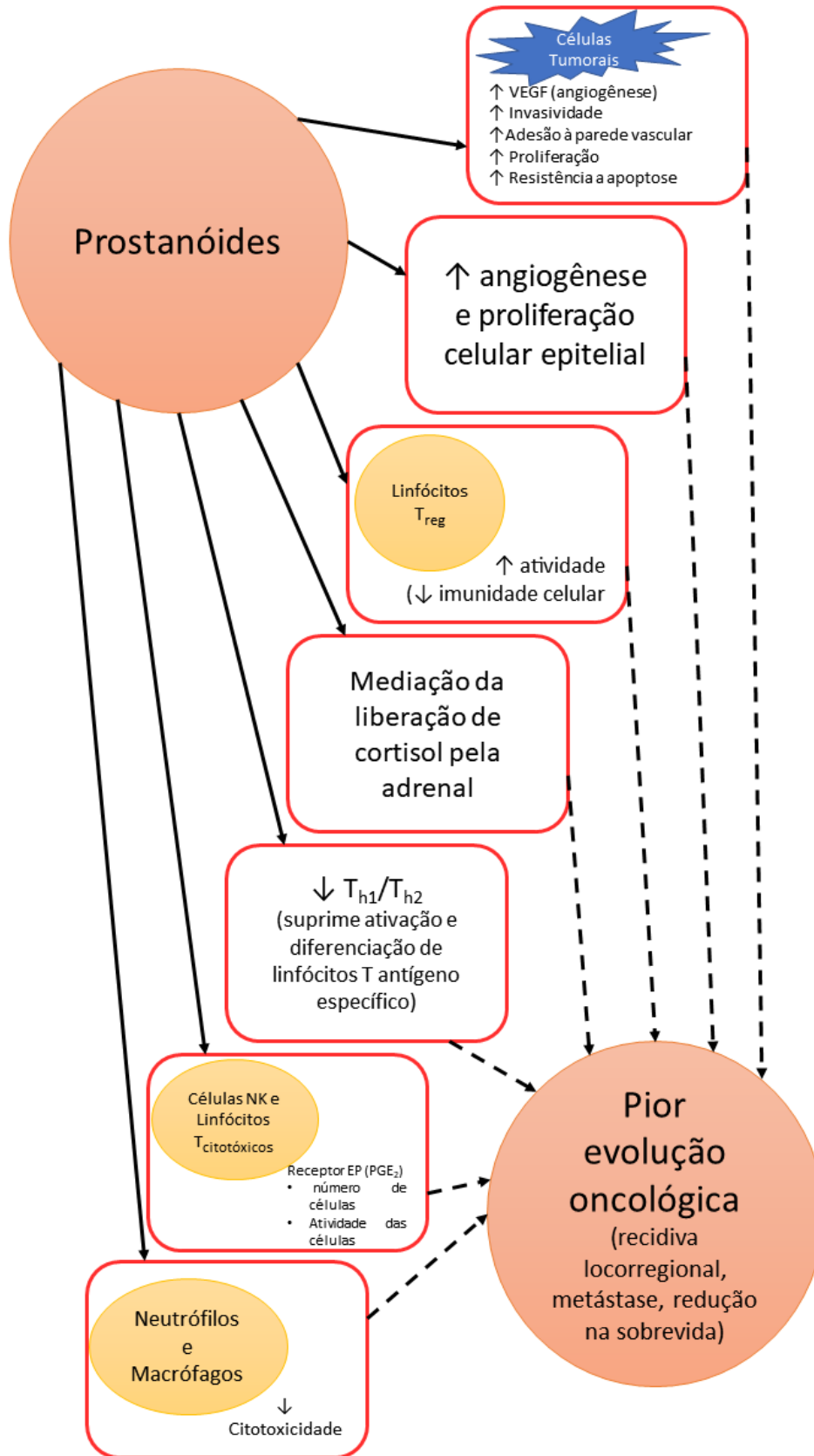


Figura 2.5: Efeitos das prostaglandinas no sistema imune e na progressão do câncer. Setas sólidas representam evidência extraída de modelos experimentais. Setas tracejadas apontam para a hipótese a ser testada em estudos clínicos.

EP, receptor da prostaglandina E₂; NK, *natural killer*; PGE₂, prostaglandina E₂; T_H1, T *helper* 1; T_H2, T *helper* 2; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular

Fonte: BEN-DAVID, 2016.

A supressão na formação de PGE₂ a ativação de AMP cinases pelo ácido acetilsalicílico (AAS) foi capaz de reduzir a motilidade, a pigmentação e o crescimento tumoral seletivo em linhagens celulares de melanoma *in vitro* e modelo murino (KUMAR *et al.*, 2018). Ação semelhante foi atribuída ao celecoxibe (ZHOU *et al.*, 2017). A expressão de receptores COX-1 e COX-2 nas linhagens celulares de melanoma A375, Sk-Mel-5 e Sk-Mel-28 é significativamente maior que nos melanócitos epidérmicos humanos normais (PANZA *et al.*, 2016). Em modelo murino, o crescimento de linhagens de melanoma B16-F10 foi abolido em ratos COX-2^{-/-} (com nocaute do gene responsável pela expressão do receptor da COX-2) (PANZA *et al.*, 2016). O uso de celecoxibe, mas não de naproxeno, inibiu o crescimento das células do melanoma e sua invasividade de maneira concentração-dependente (PANZA *et al.*, 2016). Em estudo avaliando em pacientes com melanoma precoce com estadiamento patológico I a III, a presença de receptores de COX-2 no tumor primário associado à presença de linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) foi associado a menor sobrevida melanoma específica, com HR de 6,21 (IC 95% = 1,20-32,24; p = 0,03), e sobrevida livre de doença, com HR 5,18 (IC 95% = 1,33-20,23; p = 0,018) (IACONO *et al.*, 2018). Pacientes com melanoma estágio III com alta expressão da COX-2 na análise anatomopatológica dos linfonodos acometidos demonstram pior sobrevida livre de progressão, quando comparados a baixa expressão da mesma enzima (PANZA *et al.*, 2016). Há maior expressão da COX-2 em metástases, em comparação a amostra no sítio primário, sugerindo potencial relevância da

enzima no processo de desenvolvimento de doença metastática (SOARES *et al.*, 2017). Todos estes dados justificam o interesse em explorar o potencial da inibição na produção de prostaglandinas em estudos clínicos.

2.7 FARMACOLOGIA DOS INIBIDORES DA COX

Os AINES são uma classe de analgésicos eficazes para tratamento da dor pós-operatória e muito utilizados na prática clínica em pacientes cirúrgicos (MARTINEZ *et al.*, 2017). São uma classe heterogênea de fármacos caracterizada pela inibição da COX. Eles apresentam nefrotoxicidade, toxicidade gastrointestinal e hematológica como principais limitantes ao uso crônico. Como tentativa para minimizar estes efeitos colaterais foram desenvolvidos os inibidores seletivos da COX-2. Nos últimos anos o uso dos inibidores seletivos da COX-2 vem sendo limitado pelas agências reguladoras, em especial o *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA, devido ao aumento da mortalidade cardiovascular ao uso crônico demonstrado em diversos contextos clínicos (JENKINS; SELIGMAN, 2005). Mas o aumento do risco de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e risco cardiovascular com o uso crônico, ligados nos últimos anos ao uso de antagonistas seletivos da COX-2, parecem também estar relacionados aos inibidores da COX não seletivos (MARSICO; PAOLILLO; FILARDI, 2017).

Como características farmacológicas comuns dos AINES todos apresentam boa biodisponibilidade oral, com pico de ação entre 2 e 3 horas após a administração oral (BENZON *et al.*, 2014). São ácidos fracos, com altas taxas de ligação proteica em geral. A biotransformação hepática é a via de eliminação principal dos AINES, sendo a eliminação renal do composto ativo responsável por menos de 10% da dose administrada (BENZON; *et al.*, 2014). Os AINES, devido às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas,

podem ser divididos em 3 grupos para avaliação de estudos sobre seu impacto perioperatório em cirurgias oncológicas: o AAS, os inibidores seletivos da COX-2 e os outros AINES.

A dipirona ou metamizol é comumente classificada como um analgésico comum com limitada atividade anti-inflamatória periférica, em conjunto com o paracetamol (NIKOLOVA *et al.*, 2012). Sua ação ocorre principalmente por meio de metabólitos ativos. Apresenta boa biodisponibilidade oral e pode também ser administrada por via parenteral. Apesar do uso da dipirona por mais de 90 anos, o seu mecanismo de ação não é completamente elucidado. Pesquisas imputam a inibição da COX, a ativação do sistema canabinoide e ativação do sistema opioide endógeno (SHIMADA; OTTERNESS; STITT, 1994; VAZQUEZ, 2005; CRUNFLI; VILELA; GIUSTI-PAIVA, 2015; TOPUZ *et al.*, 2019). É um analgésico eficaz, com incidência de eventos adversos menor que os opioides e os AINES, mas semelhante ao paracetamol (KOTTER *et al.*, 2015; KONIJNENBELT-PETERS *et al.*, 2017). O principal efeito adverso que limita o seu uso é a agranulocitose. A incidência estimada é da ordem de 0,2/1.000.000 de dias de uso (STAMMSCHULTE *et al.*, 2015). A dipirona não é comercializada nos EUA, na Dinamarca, no Reino Unido e na Suécia devido a esta complicação. A agranulocitose pode ocorrer de forma imediata, após administração de uma única dose do fármaco ou de forma tardia. A ocorrência dessa grave reação está relacionada a letalidade de cerca de 25% dos pacientes, conforme recente revisão de banco de dados do sistema de notificação alemão (STAMMSCHULTE *et al.*, 2015). O uso de dipirona pode reduzir a antiagregação plaquetária induzida pelo ácido acetilsalicílico, prejudicando a ação do ácido acetilsalicílico na profilaxia de eventos cardiovasculares. Vem sendo recomendado o uso do AAS pelo menos 2 horas antes da administração da dipirona para reduzir esse efeito (POLZIN *et al.*, 2015).

O AAS inibe a síntese de PG com a inativação irreversível da COX, através da sua acetilação (BENZON *et al.*, 2014). Os outros AINES são inibidores reversíveis da COX. A maior parte das células sintetizam a COX, mas as plaquetas não o fazem. Essa característica

justifica a inativação da COX pelo AAS durante toda a vida útil plaquetária, reduzindo a produção de TXA₂ e a agregação plaquetária de 3 a 7 dias após a suspensão do medicamento (GIBBS *et al.*, 2001). Esta ação antitrombótica pode contribuir na redução do escape das células tumorais circulantes por redução na formação de *neutrophil extracellular traps* (NETs) nos sinusóides hepáticos e no pulmão (HILLER *et al.*, 2018). Os outros AINES reduzem a ação plaquetária somente durante o tempo de ação do medicamento, tendo reduzida ação anti-tumoral por este mecanismo.

O cetorolaco foi o primeiro anti-inflamatório não esteroidal (AINE) aprovado para uso parenteral. É dotado de quiralidade. O estereoisômero S- é o seu composto ativo, como inibidor não seletivo da COX com afinidade maior pela COX-1. O isômero R- é um inibidor das hidrolases que hidrolisam o trifosfato de guanosina (GTPases) *Rat Sarcoma virus related C3 botulinum toxin* substrate (Rac1) e *Cell division control protein 42 homolog* (Cdc42), importantes reguladoras do desenvolvimento, progressão, metástases e quimio-resistência tumoral (HUDSON *et al.*, 2019). Esta ação pode contribuir para o aumento de sobrevida observado em alguns estudos do cetorolaco quando utilizado no perioperatório em cirurgia oncológica (FORGET *et al.*, 2010; FORGET *et al.*, 2013). A meia vida após administração parenteral é de cerca de 5 horas (VADIVELU *et al.*, 2017). Apresenta metabolismo hepático e eliminação renal, com cerca de 60% da dose eliminada inalterada na urina (VADIVELU *et al.*, 2017). O cetorolaco é muito utilizado no tratamento da dor pós-operatória. Sua potência analgésica é superior aos outros AINES, sendo uma dose parenteral de 30 mg equivalente a 12mg de morfina em cirurgia de grande porte (BROWN *et al.*, 1990). Pela sua elevada potência, é recomendado que seu uso não exceda 5 dias e o seu uso deve ser limitado em pacientes idosos para redução na incidência de toxicidade gastrointestinal e renal (VADIVELU *et al.*, 2017).

O tenoxicam, uma tienotiazina oxícam, é um AINE inibidor não seletivo da COX com características farmacocinéticas interessantes para o uso no intraoperatório. Apresenta meia

vida de eliminação de aproximadamente 67 horas, baixo volume de distribuição (9,6 litros) (NILSEN, 1994). Não apresenta metabólitos ativos e aproximadamente 99% da eliminação por metabolismo hepático. A meia-vida é pouco alterada em idosos, obesos e pacientes com insuficiência renal, mas atenção especial deve ocorrer em pacientes com insuficiência hepática, especialmente quando associada a hiperbilirrubinemia (NILSEN, 1994). Estas características farmacocinéticas fazem o tenoxicam em dose única ter o potencial de reduzir o aumento da atividade da COX no período pós-cirúrgico e assim reduzir a vulnerabilidade para o surgimento de metástases no perioperatório.

O parecoxibe é o único bloqueador seletivo da COX-2 para uso parenteral disponível no nosso meio. O valdecoxibe e seus metabólitos são compostos ativos do parecoxibe parenteral e se ligam de forma relativamente estável à COX-2. Apresentam eliminação predominantemente renal. Oferecem como vantagens com relação aos antagonistas não seletivos da COX incidência reduzida de eventos gastrointestinais e menor efeito na hemostasia primária (STOLTZ *et al.*, 2002; SCHARBERT *et al.*, 2007). Devido à inibição da produção de PGE₂ no endotélio não contrabalançada pela redução do TXA₂ provocada pelos inibidores seletivos da COX-2, esta classe de medicamentos pode estar mais frequentemente associada a eventos adversos cardiovasculares que os AINES não seletivos. O valdecoxibe foi retirado do mercado americano em 2005 pelo fabricante e no mesmo ano o FDA reprovou a licença do parecoxibe (JENKINS; SELIGMAN, 2019). Isso se deve ao aumento da incidência de eventos adversos cardiovasculares maiores e reações alérgicas graves com o uso do valdecoxibe, associado ao aumento na incidência de eventos cardiovasculares observado em pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica com o uso de parecoxibe (NUSSMEIER *et al.*, 2005). Outros estudos não confirmaram maior incidência de eventos adversos com o uso de parecoxibe em cirurgias não-cardíacas, se mantendo assim comercializado em diversos países da Europa e América Latina (LANGFORD *et al.*, 2009; DU; GU, 2018; HUANG *et al.*, 2018). No Brasil, seu uso é contraindicado em menores de 18

anos, pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, pacientes com doença arterial coronariana significativa e com disfunção hepática grave (ANVISA, 2019).

2.8 ESTUDOS CLÍNICOS AVALIANDO INIBIDORES DA COX EM ONCOLOGIA

O câncer de mama é o tipo mais avaliado a respeito do uso de AINES. Em estudo de coorte retrospectiva avaliando 327 pacientes submetidas a mastectomia com esvaziamento axilar o uso intraoperatório de cetorolaco foi o único fator relacionado à técnica anestésica associado a aumento na sobrevida livre de recorrência em 5 anos na análise múltipla, com HR de 0,39 (IC 95% = 0 – 0,19; $P = 0,019$) (FORGET *et al.*, 2010). Foi recentemente publicado um estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado sobre o uso perioperatório de etodolac associado ao β -bloqueador propranolol iniciados 5 dias antes e mantidos 5 dias após o procedimento no qual foram incluídas 38 pacientes com doença em estágio precoce submetidas a cirurgia para tratamento de câncer de mama (SHAASHUA *et al.*, 2017). O uso desta estratégia terapêutica inibiu os fatores relacionados à transição epitélio-mesenquimal, reduziu a transcrição de fatores pró-inflamatórios e pró-metastáticos, reduziu o número de monócitos e aumentou o número de células B, e aumentou a expressão de CD11a em células NK. Todos estes fatores demonstram potencial de mitigar as alterações perioperatórias pró-metastáticas subsequentes à cirurgia com o uso preventivo de β -bloqueio associado ao bloqueio da COX.

Outro grupo de cirurgias oncológicas contemplado com estudos neste tópico é o de tumores do trato digestivo. Um ensaio clínico randomizado incluindo 32 pacientes submetidos a cirurgias intracavitárias torácicas e abdominais avaliou a influência do uso de celecoxibe na atividade da PGE_M e na dor no pós-operatório (HILLER *et al.*, 2017). As doses de celecoxibe administradas foram 400mg no pré-operatório, seguidas de cinco doses de 200mg

administradas a cada 12 horas. Houve uma pequena redução dos níveis de PGE_M no pós-operatório, associada a redução nos escores de dor. Em estudo que incluiu pacientes com carcinoma hepatocelular precoce submetidos a tratamento cirúrgico, foram comparados pacientes que utilizaram AINES convencionais, inibidores da COX-2 ou AAS em até 4 meses de pós-operatório com os pacientes que não utilizaram esta classe de medicamentos (YEH *et al.*, 2015). O grupo que utilizou AINES apresentou menor taxa de recorrência do carcinoma hepatocelular entre 4 e 48 meses de acompanhamento, com HR na análise ajustada de 0,81 (IC 95% = 0,78-0,90; $P < 0,001$). O carcinoma hepatocelular também foi avaliado em uma coorte retrospectiva que incluiu 430 pacientes portadores do vírus da hepatite B e foi observada melhor sobrevida livre de recorrência em análise ajustada em pacientes que utilizavam AAS, com HR de 0,24 (IC 95% = 0,058-0,996; $P = 0,049$) (YOUNG *et al.*, 2019). Outro estudo avaliou como desfecho sobrevida câncer específica em uma coorte retrospectiva que incluiu 723 pacientes. Após ajuste para os principais fatores prognósticos, houve melhor sobrevida em usuários regulares de AAS com HR de 0,38 (IC 95% = 0,17-0,84; $p = 0,017$) em comparação a pacientes que não utilizavam o medicamento (GOH *et al.*, 2014). Apesar deste benefício postulado para o uso de AINES, o uso desta classe de medicamentos em pacientes submetidos a cirurgia gastrointestinal com anastomoses do trato digestivo apresenta o risco potencial de aumento na incidência de fístula entérica, hipótese corroborada por estudos observacionais (KLEIN; GOGENUR; ROSENBERG, 2012; FJEDERHOLT *et al.*, 2018). Recente revisão sistemática não apresentou conclusões definitivas a respeito da relação entre inibidores da COX e deiscência de anastomoses devido à baixa qualidade dos estudos, de acordo com a avaliação dos autores (CATA *et al.*, 2017).

O uso de AINES também foi associado a melhor sobrevida em coortes de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de câncer de língua, câncer de pulmão não pequenas células e câncer de bexiga (FORGET *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2015; JIANG *et al.*, 2018; LYON *et al.*, 2018).

3. OBJETIVO

Avaliação do impacto do uso intraoperatório de anti-inflamatórios não esteroidais na sobrevida e recorrência de pacientes com diagnóstico de melanoma submetidos a biópsia de linfonodo sentinela.

4. ARTIGO

Anesthesia & Analgesia

Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after melanoma surgery

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	AA-D-20-00575
Full Title:	Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after melanoma surgery
Short Title:	NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival
Article Type:	Original Clinical Research Report
Corresponding Author:	Bruno Luís de Castro Araujo, M.Sc National Cancer Institute of Brazil (INCA) Rio de Janeiro, RJ BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	National Cancer Institute of Brazil (INCA)
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Bruno Luís de Castro Araujo, M.Sc
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Bruno Luís de Castro Araujo, M.Sc Jadivan L. de Oliveira, MD José Francisco N. Rezende, MD Washington S. Nogueira, MD Andréia C. de Melo, MD, PhD Luiz Claudio S. Thuler, MD, PhD, MSc
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p>BACKGROUND</p> <p>Melanoma is an aggressive form of skin cancer. Sentinel lymph node biopsy is a standard procedure for staging localized melanoma. Perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use has been associated with improvement in long-term outcomes of other tumor types. The aim of the study was to investigate if there was an association between intraoperative NSAID use and recurrence or survival.</p> <p>METHODS</p> <p>A cohort of patients (544) who underwent sentinel lymph node biopsy for the treatment of cutaneous melanoma between March 2000 and January 2012 at a tertiary centre was retrospectively recruited for this study. Patients were grouped depending on NSAID use. The primary outcomes were time to treatment failure and melanoma-specific survival. Disease-free survival and overall survival were the secondary outcomes.</p> <p>RESULTS</p> <p>Among the 544 patients recruited, 516 were finally included in the analysis after applying inclusion and exclusion criteria. NSAIDs were used in 307 patients. The median (IQR) duration of follow-up was 72 (35–112) months and the 10-year melanoma-specific survival was 63.2% (95% CI, 58.4 to 68.4%). Log rank test showed</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

	<p>no statistically significant differences in time to treatment failure (P = 0.660), melanoma-specific survival (P = 0.485), disease-free survival (P = 0.671), and overall survival (P = 0.522) between the study groups. Multivariate Cox proportional hazards model confirmed the unadjusted results.</p> <p>CONCLUSIONS</p> <p>The current study did not support the use of intraoperative NSAIDs in preventing death or recurrence in patients with melanoma.</p>		
Requested Editor:			
Suggested Reviewers:			
Opposed Reviewers:			
Funding Information:	<table border="1"> <tr> <td>No funding received</td> <td>Not applicable</td> </tr> </table>	No funding received	Not applicable
No funding received	Not applicable		
Author Comments:			

Title Page

Full title: Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after melanoma surgery

Authors:

Bruno L. C. Araujo, MD, EDAIC, MSc *¹, Jadivan L. de Oliveira², MD, José Francisco N. Rezende, MD², Washington S. Nogueira, MD³, Andréia C. de Melo, MD, PhD⁴, Luiz Claudio S. Thuler, MD, PhD^{4,5}

¹Department of Anesthesiology, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rua do Equador, 831, 7º andar. Santo Cristo. CEP: 20.220-410. Rio de Janeiro. RJ, Brazil.

²Connective and Bone Tissue Section, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil.

³Department of Pathology, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil.

⁴Clinical Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil.

⁵Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brazil.

*** Corresponding author:**

Bruno L. C. Araujo, MD, EDAIC, MSc

Department of Anesthesiology, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rua do Equador, 831, 7º andar. Santo Cristo. CEP: 20.220-410. Rio de Janeiro. RJ, Brazil.

Telephone: 00-55-21-32072915; 00-55-21-988400944.

Fax: 00-55-21-32072964. Email: brunoaraujomed@yahoo.com.br

Financial Disclosures: None

Conflicts of interest: None

Abbreviated Title (running head): NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival

Word Counts: Abstract = 235; Introduction = 399; Discussion = 936; Total = 2754.

Author contributions

Bruno L. C. Araujo helped with all aspects of performing this study and preparation of this manuscript, including conception, design, acquisition, analysis, and interpretation of data and drafting of the article. Jadivan L. de Oliveira, José Francisco N. Rezende, and Washington S. Nogueira helped with conception, design, data acquisition, and drafting of the article. Washington S. Nogueira helped with data acquisition, analysis, and drafting of the article. Andréia C. de Melo and Luiz C. S. Thuler helped with conception and design, analysis, and interpretation of data and critical revision of the article.

ABSTRACT

BACKGROUND:

Melanoma is an aggressive form of skin cancer. Sentinel lymph node biopsy is a standard procedure for staging localized melanoma. Perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use has been associated with improvement in long-term outcomes of other tumor types. The aim of the study was to investigate if there was an association between intraoperative NSAID use and recurrence or survival.

METHODS:

A cohort of patients (544) who underwent sentinel lymph node biopsy for the treatment of cutaneous melanoma between March 2000 and January 2012 at a tertiary centre was retrospectively recruited for this study. Patients were grouped depending on NSAID use. The primary outcomes were time to treatment failure and melanoma-specific survival. Disease-free survival and overall survival were the secondary outcomes.

RESULTS:

Among the 544 patients recruited, 516 were finally included in the analysis after applying inclusion and exclusion criteria. NSAIDs were used in 307 patients. The median (IQR) duration of follow-up was 72 (35–112) months and the 10-year melanoma-specific survival was 63.2% (95% CI, 58.4 to 68.4%). Log rank test showed no statistically significant differences in time to treatment failure ($P = 0.660$), melanoma-specific survival ($P = 0.485$), disease-free survival ($P = 0.671$), and overall survival ($P = 0.522$) between the study groups. Multivariate Cox proportional hazards model confirmed the unadjusted results.

CONCLUSIONS:

The current study did not support the use of intraoperative NSAIDs in preventing death or recurrence in patients with melanoma.

KEY POINTS

- Question: Is the intraoperative use of NSAIDs associated with improved recurrence or survival in a cohort of patients with melanoma?
- Findings: There was no difference associated with intraoperative NSAIDs in 10-year time-to-event outcomes.
- Meaning: The findings suggest that intraoperative NSAID use is not associated with improved recurrence rates or survival after surgery for malignant melanoma.

GLOSSARY

CDC42 = cell division control protein 42; AJCC = American Joint Committee on Cancer; ASA = American Society of Anesthesiologists; CI = confidence interval; COX = cyclooxygenase; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; INCA = National Cancer Institute of Brazil; IQR = inter-quartile range; MSS = melanoma-specific survival; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; OS = overall survival; PGE₂ = prostaglandin E₂; Rac1 = Ras-related C3 botulinum toxin substrate; REB = Research Ethics Board; SLNB = sentinel lymph node biopsy; STROBE = STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology; TTF = time to treatment failure.

Cutaneous melanoma results from malignant transformation of skin melanocytes, the cells that synthesize melanin. As a rule, metastatic disease quickly progresses to life-threatening state. The survival rates of patients with advanced melanoma improved greatly during the past decade in the developed countries because of the widespread use of immunotherapy and checkpoint inhibitors in stages III and IV of melanoma.¹ The predicted cost of 1 year treatment with nivolumab for melanoma in entire target population at United States is 1.150 billion dollars, betokening a high potential overcharge to the healthcare system with novel melanoma treatments.² The public health care system is the only option available to 76% of the Brazilian population, and these expensive medications are not offered these patients with advanced melanoma, outside the clinical trial setting.³ Therefore, strategies that can postpone recurrence are of great value to reduce costs of advanced disease treatment and to improve the survival of patients with melanoma.

The relationship between perioperative factors and recurrence of cancers has been extensively reviewed.⁴ After surgery, the release of tumor cells, increase in proangiogenic factor levels, and deprivation of adaptive cellular immunity occur.⁵ The role of the anesthetic technique used during melanoma surgery in recurrence and survival has already been investigated.^{6,7}

The activation of prostaglandin E₂ (PGE₂) receptors in the cancer cells is associated with increased invasiveness, proliferation, apoptosis inhibition, and vascular endothelial growth factor release.⁸ Furthermore, PGE₂ reduces T cytotoxic lymphocyte and natural killer cell population and activity.⁹⁻¹¹ PGE₂ also promotes angiogenesis and epithelial cell proliferation.¹² Adrenal cortisol release could also be mediated by prostaglandins.¹³ Therefore, inhibition of cyclooxygenase (COX), an enzyme involved in the synthesis of prostaglandins, by nonsteroidal anti-

inflammatory drugs (NSAIDs) could be a promising strategy to mitigate some of the unfavourable features of perioperative period. Some previous studies investigated this hypothesis and obtained promising results.¹⁴⁻¹⁸ Anesthesiologists are major prescribers of medications, such as NSAIDs, that may modulate perioperative stress and interfere with tumor growth. A systematic review on this topic was unable to find relevant studies involving melanoma population.¹⁹ Therefore, the aim of the study was to elucidate if there is an association between the use of NSAIDs in the operating room and recurrence or survival of patients with melanoma after sentinel lymph node biopsy (SLNB). To the best of our knowledge, this is the first study to evaluate the relationship between perioperative NSAID use and oncological outcomes in patients with melanoma.

METHODS

Study Population

The study design was approved by the local Research Ethics Board (REB) called CEP-INCA in October 2017. Requirement for a written informed consent was waived by the REB, and we anonymized patient data before analysis. A cohort of patients who underwent SLNB for the treatment of cutaneous melanoma between March 2000 and January 2012 at the National Cancer Institute of Brazil (INCA) were retrospectively recruited for this study. Patients are referred to Connective and Bone Tissue unit by the public health system for surgical treatment of melanoma in Rio de Janeiro. This retrospective cohort study was designed in accordance with the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.²⁰ The use of SLNB for melanoma staging started at the INCA in 2000. Patients, aged over 16 years, who underwent SLNB for cutaneous melanoma with final histopathological confirmation of a primary tumor other than melanoma *in situ*, if there was no previously resected melanoma of a higher stage and if SLNB was performed just for one primary melanoma, were included. Individuals were excluded from the analysis when the follow-up period was less than one month and when anesthesia chart was not found. The last follow-up status was recorded in February 2019. All histopathological specimens were reviewed after referral to INCA.

Patient Care

SLNB was performed as described elsewhere.²¹ This technique was employed to detect clinically occult nodal involvement. Before going to the operating room, technetium(99mTc) phytate radioisotope was injected around the primary melanoma

or the scar of a previous resection, and subsequently, lymphoscintigraphy of the whole body and specific areas with planar or tomographic scans was performed for sentinel node mapping. After the administration of anesthesia, patent blue dye was injected. During the procedure, the sentinel lymph nodes were located using both gamma probe and visual lymphatic dye drainage. All blue-stained nodes and all nodes with greater than 10% of the hottest node's radioactivity were resected. Melanoma wide margin resections were performed when appropriate, and simultaneously, complete regional lymphadenectomy was executed based on the results of the SLNB frozen section analysis.

Since the introduction of sentinel lymph node dissection at INCA, all procedures were performed with the assistance of an anesthetist. The consultant anesthesiologist made the decision regarding intraoperative NSAID use. The prescription of NSAIDs during the study period was driven by the analgesic, anti-inflammatory and opioid sparing properties. Tenoxicam was the only intravenous NSAID available when most of the participants underwent the procedure. The routine post-operative analgesic scheme included regular metamizole during the first post-operative day, followed by metamizole on-demand after hospital discharge.

Patients diagnosed with melanoma treated at the Connective and Bone Tissue Section were scheduled for regular medical visits and imaging for at least the first 10 years after diagnosis, unless the patient was lost to follow-up. The frequency of visits and types of imaging requested by the consultant surgeon were in accordance with initial staging and physical examination, based on local standards.

Data collection

Data on preoperative characteristics including sex, age, weight, formal education, skin

colour, and American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status Classification System were collected from medical records. Tumor information included the tumor location, histological subtype, tumor thickness (Breslow depth), Clark level, ulceration, mitosis rate, and regression were also collected. From the lymph node specimens, the presence and the number of affected nodes were documented. Tumor and lymph node information were used to perform the staging according to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual.²² From anesthesia chart, anesthesia technique, metamizole, dexamethasone, and NSAIDs were extracted. Dates of locoregional recurrence, systemic recurrence, last follow-up, and death were also verified.

Outcomes

The primary outcomes of the study were time to treatment failure (TTF) or recurrence-free interval (RFI) and melanoma-specific survival (MSS). Secondary outcomes were disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Follow-up was censored at 120 months for outcome analysis. All these time-to-event outcomes were reported in 10-year intervals. The definitions of the outcomes were based on recent guidelines.²³⁻²⁶ Because of some inconsistencies in definition used across different guidelines and the lack of a detailed guideline for time-to-event outcomes in melanoma population, the definitions of events and censoring were better described in Supplemental Table 1.

Statistical Analysis

The data was analysed with the software R, version 3.1.6, packages “survival,” “ggplot2,” “survminer” and “powerSurvEpi.”²⁷ Continuous variables are presented as

means and standard deviation or as median and inter-quartile range (IQR), depending on their distribution. To check comparability, the covariates were presented by group according to NSAID use. Bivariate statistical testing was performed using two-sided Chi-square tests, t-tests, and non-parametric Wilcoxon tests. Time-to-event probabilities with 95% confidence intervals (CI) were calculated according to the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test statistics. A Cox proportional hazards model and hazard ratio (HR) were used to evaluate the association of NSAID use and other variables with time-to-event outcomes. Interaction between NSAID and metamizole use and NSAID and dexamethasone use were investigated by inclusion of interaction terms in the Cox regression model. A stepwise strategy via backward selection was used during covariate selection in the Cox regression model; however, NSAID use, which was used in the model independent of the p value, was an exception. Entry and removal significance criteria were 0.15 and 0.05, respectively. The Schoenfeld residuals test was performed to evaluate the proportionality assumption of the Cox model.²⁸ Patients with unavailable data on covariates included in the Cox proportional hazards model were excluded from the final model. Exceptions to the previous statement are ulceration and regression, which were admitted as being absent if corresponding information was not found in the pathology report after the observation that unavailable ulceration and regression samples had a similar survival profile as negative cases (Supplemental Digital Content, Supplemental Figures 1 and 2). The adjusted HR and 95% CI were reported, and p values of 0.05 or below were considered as statistically significant. Sample size calculation was performed according to Schoenfeld's formula for time-to-event outcomes.²⁹ Subgroup analysis stratified according to the 8th Edition of AJCC manual were performed according to the Kaplan-Meier method and compared with

the log-rank test statistics. A HR of 0.6 was estimated based on previous studies.¹⁴

Assuming an α of 5% and a power of 80%, 126 events were required for each analysis.

RESULTS

After applying the inclusion and exclusion criteria, 516 patients were included in this study. Among them, 307 patients used NSAIDs. Figure 1 details the inclusion of patients in the study. Tenoxicam was the administered NSAID in 303 patients; parecoxib and ketorolac were used in one and three patients, respectively.

The sample characteristics according to NSAID status are detailed in Table 1 and Table 2. The median (interquartile range [range]) follow-up duration of the study sample was 72 (35–112 [1–216]) months. The 5-year and 10-year MSS of the final sample were 75.4% (95% CI, 71.6–79.4%) and 63.2% (95% CI, 58.4–68.4%), respectively.

Kaplan and Meyer time-to-event curves for the four outcomes (TTF, MSS, DFS, and OS) are presented in Figure 2. Log rank test showed that none of the outcomes achieved statistical significance (Table 3). Unadjusted and multivariable HR with CI are presented in Figure 3. Cox proportional hazards multivariate model for the main and secondary outcomes showed comparable results (Supplemental Digital Content, Supplemental Tables 1, 2, 4 and 4). Subgroup analysis did not find any difference in any of the AJCC staging groups (Supplemental Digital Content, Supplemental Figures 3, 4, 5 and 6).

DISCUSSION

This single centre retrospective cohort study assessed the impact of NSAID use on TTF, MSS, DFS, and OS. Unadjusted or multivariate analysis showed no statistically significant difference between the groups in any of the studied outcomes. Tenoxicam, which belongs to a class of NSAIDs called oxicams and is a non-selective COX inhibitor, was the mainly used NSAID by the patients in this cohort. It is an attractive option in this intent because of its long half-life. A single dose of tenoxicam has a half-life of 67 h and a low distribution volume of 9.6 L, and age, BMI, or renal function have little influence on them.³⁰ Thus, despite using a single dose of NSAID, COX inhibition is expected to last at least for the first 3 post-operative days.

In clinical practice, NSAID administration during surgery is avoided in patients judged to be at a higher risk of experiencing clinical complications, such as those with renal failure, advanced age, and cardiovascular disease. In a cohort of patients undergoing major surgery, those exposed to NSAIDs had a lower ASA physical status, an inferior Lee's revised cardiac risk index class, and were younger than controls.³¹ Therefore, a possible explanation for previous positive results in retrospective cohort studies investigating the effect of NSAID use in the perioperative period lies in residual and unmeasured confounding. Even after adjustment for these factors, some confounding may persist.³² That is a potential reason why a recent randomized clinical trial investigating the effect of pre-incisional ketorolac on DFS failed to reproduce the promising findings of a previous observational research by the same group of investigators in a high-risk breast cancer population.³³ In the present sample, patients who used NSAIDs were younger, showed a lower ASA physical status class, had less years of formal education, were white more often, showed a lower Clark

level, were more frequently anesthetized with general anesthesia, required longer operating times, and were more frequently administered metamizole intraoperatively than controls. No difference was observed in AJCC staging, ulceration, and regression between the groups. Thereby, the main prognostic variables were well balanced; this justifies the lack of statistically significant difference in all investigated outcomes even in unadjusted analysis.

Some NSAIDs have effects beyond COX inhibition. Ketorolac is a Ras-related C3 botulinum toxin substrate (Rac1) and a cell division control protein 42 (CDC42) GTPases inhibitor.³⁴ This may explain the occurrence of better outcomes in other cancer types when this agent was employed.¹⁴

Metamizole is an analgesic used in many European and South American countries. The main postulated mechanisms of action of this analgesic are COX-3 inhibition and activation of endogenous cannabinoid and opioidergic systems.³⁵ It has a slight anti-inflammatory effect on experimental models, probably because of its weak COX-1 and -2 inhibitory effect.³⁶ Dexamethasone is used frequently because of its antiemetic properties, but it has been associated with worse 5-year OS after colorectal cancer surgery.³⁷ Cox proportional hazards model showed no association between metamizole or dexamethasone and all selected outcomes (Supplemental Digital Content, Supplemental Tables 1, 2, 4 and 4). Furthermore, Cox regression model showed no interaction between metamizole or dexamethasone and NSAIDs (Supplemental Digital Content, Supplemental Tables 5 and 6) .

Some previous studies reported selective benefits of perioperative interventions on early recurrence.³⁸ Visual inspection of the Kaplan-Meier curves in Figures 2 indicates that the survival is stable between NSAID-use-based groups over the time. The proportionality of time-to-event outcomes stratified by study groups was assessed

by using the Schoenfeld residuals test; this showed that hazards were proportional during the study follow up for the four measured outcomes. This indicates that there is no evidence of an early survival or recurrence benefit of intraoperative NSAID use in the sample.

The use of the melanoma staging classification according to the 8th edition of the AJCC manual is a strength of the current study.²² The AJCC Melanoma Expert Panel performed several revisions based on a predictive model derived from a cohort of over 46,000 patients with melanoma, which led to the publication of the 8th edition.¹ Thereby, the detailed staging adjustment enhanced the precision of the estimates. A subgroup analysis stratified by staging was also performed, reducing the potential risk of an unmeasured selective benefit in patients with high risk of recurrence. The use of a population that underwent SNLB is another strength of the work; this helped homogenize the sample by including patients with only clinical stage I or II cancers and ensure a better hypothesis testing. A comprehensive team of oncological surgeons, a pathologist, a medical oncologist, and an epidemiologist analysed the features of the study with different perspectives.

The study also has several limitations. Because of the observational design, the study is prone to confounding. The detailed adjustment from staging, partly reduced this concern, but it is still a relevant issue. Information about preoperative and postoperative use of NSAIDs was not included. The study was powered for detecting an HR of 0.6; thus, a slight, but clinically relevant, difference could have been omitted. Some investigators suggest a synergic effect of NSAIDs with β -blockers, and this was not evaluated.¹⁶ The current study evaluated the effect of intraoperative use of NSAIDs, but it does not distinguish the use of pre-incisional NSAIDs, which is supposed to have a better effect on perioperative inflammation and analgesia.³⁹

This study endorses that intraoperative NSAID use is not associated with improved recurrence rates or survival after SLNB for malignant melanoma. The decision to use NSAIDs during melanoma surgery must be driven by their analgesic efficacy, opioid-sparing properties, and safety profile. Further research is warranted to clarify whether perioperative NSAIDs can be used as long-term prognosis modifiers in patients with cancer.

Acknowledgments

We thank the personnel of National Cancer Institute of Brazil registry for their patience and support during medical record identification.

References

1. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 472-492.
2. Stav I, Gyawali B, Goldstein DA. Duration of adjuvant immunotherapy-biologic, clinical and economic considerations. *Med Oncol.* 2018; 35:160.
3. de Melo AC, Wainstein AJA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Res.* 2018; 28: 629-636.
4. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019; 123: 135-150.
5. Hiller JG, Perry NJ, Pouligiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15: 205-218.
6. Kofler L, Breuninger H, Hafner HM, et al. Lymph node dissection for melanoma using tumescence local anaesthesia: an observational study. *Eur J Dermatol.* 2018; 28: 177-185.
7. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2000; 10: 165-169.
8. Ben-David B. Anaesthesia in cancer surgery: can it affect cancer survival? *Curr Clin Pharmacol.* 2016; 11: 4-20.
9. Baxevanis CN, Reclos GJ, Gritzapis AD, Dedousis GV, Missitzis I,

- Papamichail M. Elevated prostaglandin E2 production by monocytes is responsible for the depressed levels of natural killer and lymphokine-activated killer cell function in patients with breast cancer. *Cancer*. 1993; 72: 491-501.
10. Walker W, Rotondo D. Prostaglandin E2 is a potent regulator of interleukin-12- and interleukin-18-induced natural killer cell interferon-gamma synthesis. *Immunology*. 2004; 111: 298-305.
 11. Specht C, Bexten S, Kolsch E, Pauels HG. Prostaglandins, but not tumor-derived IL-10, shut down concomitant tumor-specific CTL responses during murine plasmacytoma progression. *Int J Cancer*. 2001; 91: 705-712.
 12. Hoang KG, Allison S, Murray M, Petrovic N. Prostanoids regulate angiogenesis acting primarily on IP and EP4 receptors. *Microvasc Res*. 2015; 101: 127-134.
 13. Mohn CE, Fernandez-Solari J, De Laurentiis A, et al. The rapid release of corticosterone from the adrenal induced by ACTH is mediated by nitric oxide acting by prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 6213-6218.
 14. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (Suppl 3): S650-660.
 15. Yeh CC, Lin JT, Jeng LB, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with reduced risk of early hepatocellular carcinoma recurrence after curative liver resection: a nationwide cohort study. *Ann Surg*. 2015; 261: 521-526.
 16. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, et al. Perioperative COX-2 and beta-adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients

- in a phase-II randomized trial. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 4651-4661.
17. Jiang W, Wang L, Zhang J, et al. Effects of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on long-term survival and recurrence of patients with non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e12442.
 18. Lee DY, Lim JH, Kim YJ, et al. Effect of celecoxib on survival of mobile tongue cancer. *Anticancer Res.* 2015; 35: 4235-4241.
 19. Cata JP, Guerra CE, Chang GJ, Gottumukkala V, Joshi GP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the oncological surgical population: beneficial or harmful? A systematic review of the literature. *Br J Anaesth.* 2017; 119: 750-764.
 20. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007; 370: 1453-1457.
 21. Bagaria SP, Faries MB, Morton DL. Sentinel node biopsy in melanoma: technical considerations of the procedure as performed at the john wayne cancer institute. *J Surg Oncol.* 2010; 101: 669-676.
 22. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual*, 8th ed. Chicago, IL: Springer; 2017.
 23. Gourgou-Bourgade S, Cameron D, Poortmans P, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol.* 2015; 26: 873-879.
 24. Buggy DJ, Freeman J, Johnson MZ, et al. Systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: postoperative

- cancer outcomes. *Br J Anaesth*. 2018; 121: 38-44.
25. Kramar A, Negrier S, Sylvester R, et al. Guidelines for the definition of time-to-event end points in renal cell cancer clinical trials: results of the DATECAN project[†]. *Ann Oncol*. 2015; 26: 2392-2398.
 26. Bellera CA, Penel N, Ouali M, et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in sarcomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann Oncol*. 2015; 26: 865-872.
 27. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.
 28. Schoenfeld D. Chi-squared goodness-of-fit tests for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1980; 67: 145-153.
 29. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983; 39: 499-503.
 30. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 26: 16-43.
 31. Drake TM, Nepogodiev D, Chapman SJ, et al. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in major gastrointestinal surgery: a prospective, multicenter cohort study. *World J Surg*. 2017; 41: 47-55.
 32. Fewell Z, Davey Smith G, Sterne JA. The impact of residual and unmeasured confounding in epidemiologic studies: a simulation study. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 646-655.
 33. Forget P, Bouche G, Duhoux FP, et al. Intraoperative ketorolac in high-risk breast cancer patients. a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. *PLoS One*. 2019; 14: e0225748.

34. Hudson LG, Cook LS, Grimes MM, Muller CY, Adams SF, Wandinger-Ness A. Dual actions of ketorolac in metastatic ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11: e1049.
35. Jasiicka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014; 17: 207-214.
36. Brune K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic analgesic drugs. *Am J Med*. 1983; 75: 19-23.
37. Singh PP, Lemanu DP, Taylor MHG, Hill AG. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: Follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014; 113: i68-i73.
38. Retsky M, Rogers R, Demicheli R, et al. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134: 881-888.
39. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002; 96: 725-741.

Supplemental Digital Content

Additional supporting information may be found online in Supplemental Digital Content.

Supplemental Figure 1. Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent ulceration in 197 patients (red line), reported ulceration in 241 patients (green line), or unrecorded ulceration status in 81 patients (blue line).

Supplemental Figure 2. Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent pathological regression in 227 patients (red line), reported pathological regression in 184 patients (green line), or unrecorded regression status in 105 patients (blue line).

Supplemental Figure 3. Kaplan-Meyer plot of time to treatment failure in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

Supplemental Figure 4. Kaplan-Meyer plot of melanoma-specific survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

Supplemental Figure 5. Kaplan-Meyer plot of disease-free survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC

8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

Supplemental Figure 6. Kaplan-Meyer plot of overall survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

Supplemental Table 1. Outcome definitions

Supplemental Table 2. Unadjusted and multivariable analysis of time to treatment failure

Supplemental Table 3. Unadjusted and multivariable analysis of melanoma-specific survival

Supplemental Table 4. Unadjusted and multivariable analysis of disease-free survival

Supplemental Table 5. Unadjusted and multivariable analysis of overall survival

Supplemental Table 6. Cox proportional hazards models including interaction terms for metamizole and NSAIDs use

Supplemental Table 7. Cox proportional hazards model including interaction terms for dexamethasone and NSAIDs use

Table 1. Baseline patient characteristics according to NSAID use status

	No NSAID (n = 209)	NSAID (n = 307)	P value
Age (years)	58.3 (13.3)	52.0 (13.4)	<0.001
Sex (male)	102 (48.8%)	132 (43.0%)	0.226
Weight (kg)	70 [63–83]	70 [62–80]	0.194
ASA physical status			<0.001
I	44 (21.1%)	102 (33.2%)	
II	119 (56.9%)	180 (58.6%)	
III	46 (22.0%)	25 (8.1%)	
Formal education			0.003
<8 years	135 (64.6%)	157 (51.1%)	
≥8 years	74 (35.4%)	150 (48.9)	
Skin colour			0.023
White	166 (79.4%)	268 (87.3%)	
Non-white	43 (20.6%)	39 (12.7%)	

Numbers are in n (%) and mean (standard deviation) and median [interquartile range]

Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Table 2. Tumor and intraoperative data according to NSAID use status

	No NSAID (n = 209)	NSAID (n = 307)	P value
Histological type			0.864
Superficial spreading	97 (46.4%)	153 (49.8%)	
Nodular	85 (40.7%)	116 (37.8%)	
Acral-lentiginous	19 (9.1%)	23 (7.5%)	
Other	5 (2.4%)	9 (2.9%)	
Not reported	3 (1.4%)	6 (2.0%)	
Tumor location			<0.001
Upper arm	31 (14.8%)	55 (17.9%)	
Lower arm	122 (58.4%)	103 (33.6%)	
Trunk	56 (26.8%)	149 (48.5%)	
Clark level			0.027
II	10 (4.8%)	20 (6.5%)	
III	54 (25.8%)	107 (34.9%)	
IV	108 (51.7%)	130 (42.3%)	
V	34 (16.3%)	37 (12.1%)	
Not reported	3 (1.4%)	13 (4.2%)	
Breslow depth (mm)	2.9 [1.2–5.0]	2.5 [1.2–4]	0.169
Ulceration	101 (48.3%)	140 (45.6%)	0.604
Regression	66 (31.6%)	118 (38.4%)	0.133
T staging			0.476
T1	33 (15.8%)	48 (15.6%)	
T2	52 (24.9%)	84 (27.4%)	
T3	54 (25.8%)	91 (29.1%)	
T4	65 (31.1%)	74 (24.1%)	
TX	5 (2.4%)	10 (1.9%)	
N staging			0.158
N0	159 (76.1%)	226 (73.6%)	
N1	31 (14.8%)	52 (16.9%)	

N2	12 (5.7%)	26 (8.5%)	
N3	7 (3.3%)	3 (1.0%)	
AJCC pathological staging			0.662
I	62 (29.7%)	99 (32.8%)	
II	91 (43.5%)	117 (38.1%)	
III	53 (25.4%)	85 (27.7%)	
Unknown (TX/N0)	3 (1.4%)	6 (2.0%)	
Anesthesia technique			<0.001
General anesthesia	72 (34.4%)	185 (60.3%)	
General plus regional	19 (9.1%)	19 (6.2%)	
Regional anesthesia	118 (56.5%)	103 (33.6%)	
Operating time (min)	85 [65–110]	95 [75–125]	0.016
Intraoperative metamizole use	131 (63.0%)	278 (90.6%)	<0.001
Intraoperative dexamethasone use	52 (24.9%)	102 (33.2%)	0.053

Numbers are in n (%) and mean (standard deviation) and median [interquartile range]

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Table 3. Five-year and ten-year probabilities according to NSAID status, total number of events, and log rank's p value for each outcome

	5-year probabilities		10-year probabilities		Number of events	P value
	No NSAID	NSAID	No NSAID	NSAID		
TTF	69.9	69.5	59.5	62.1	172	0.660
MSS	75.4	75.3	57.8	66.1	154	0.485
DFS	68.6	68.6	58.4	60.3	180	0.671
OS	74.5	74.7	57.1	64.5	160	0.522

Abbreviations: CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; MSS, Melanoma-specific survival; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OS, overall survival; TTF, time to treatment failure.

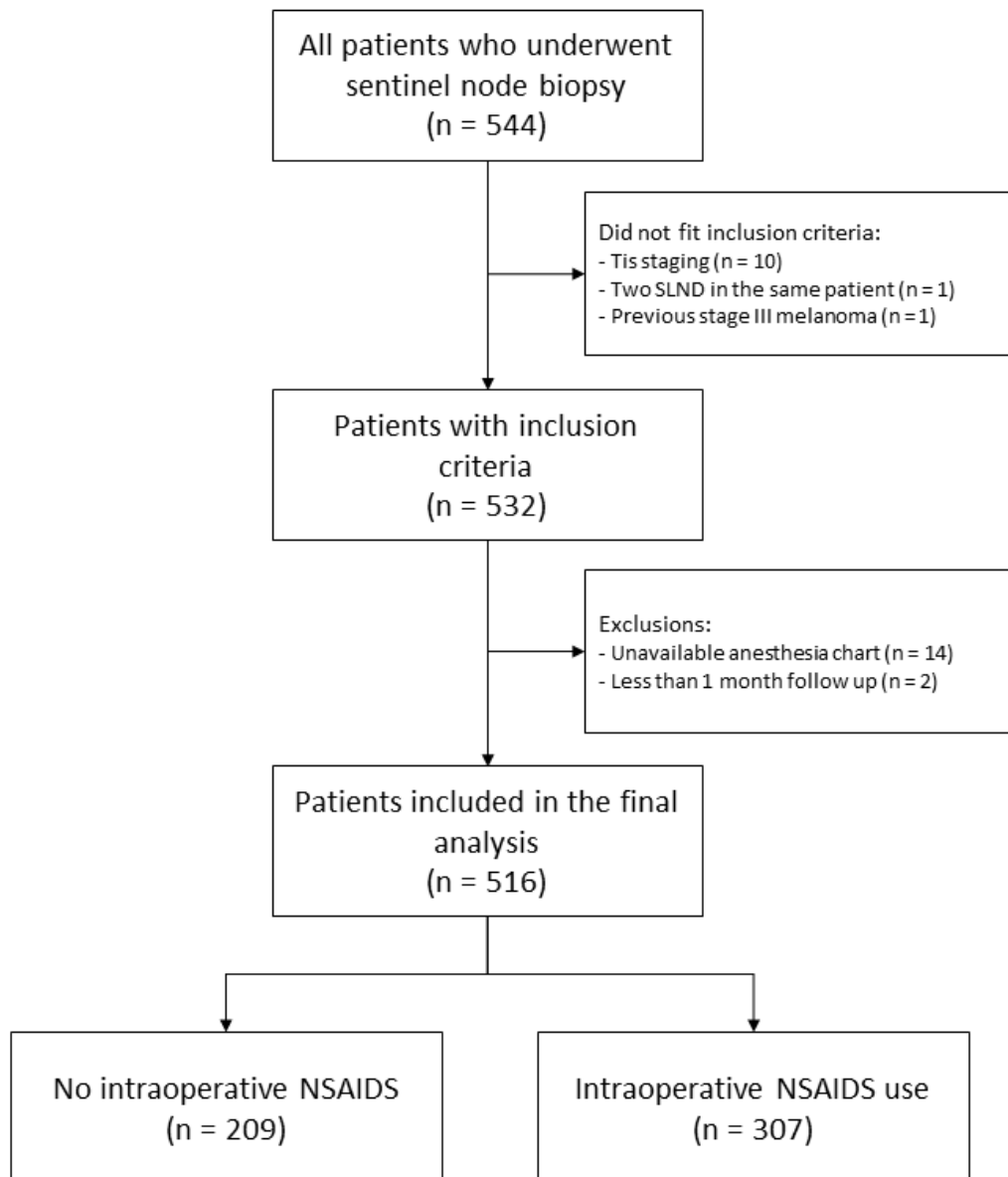


Figure 1. Flow diagram showing patient selection.

Abbreviation: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

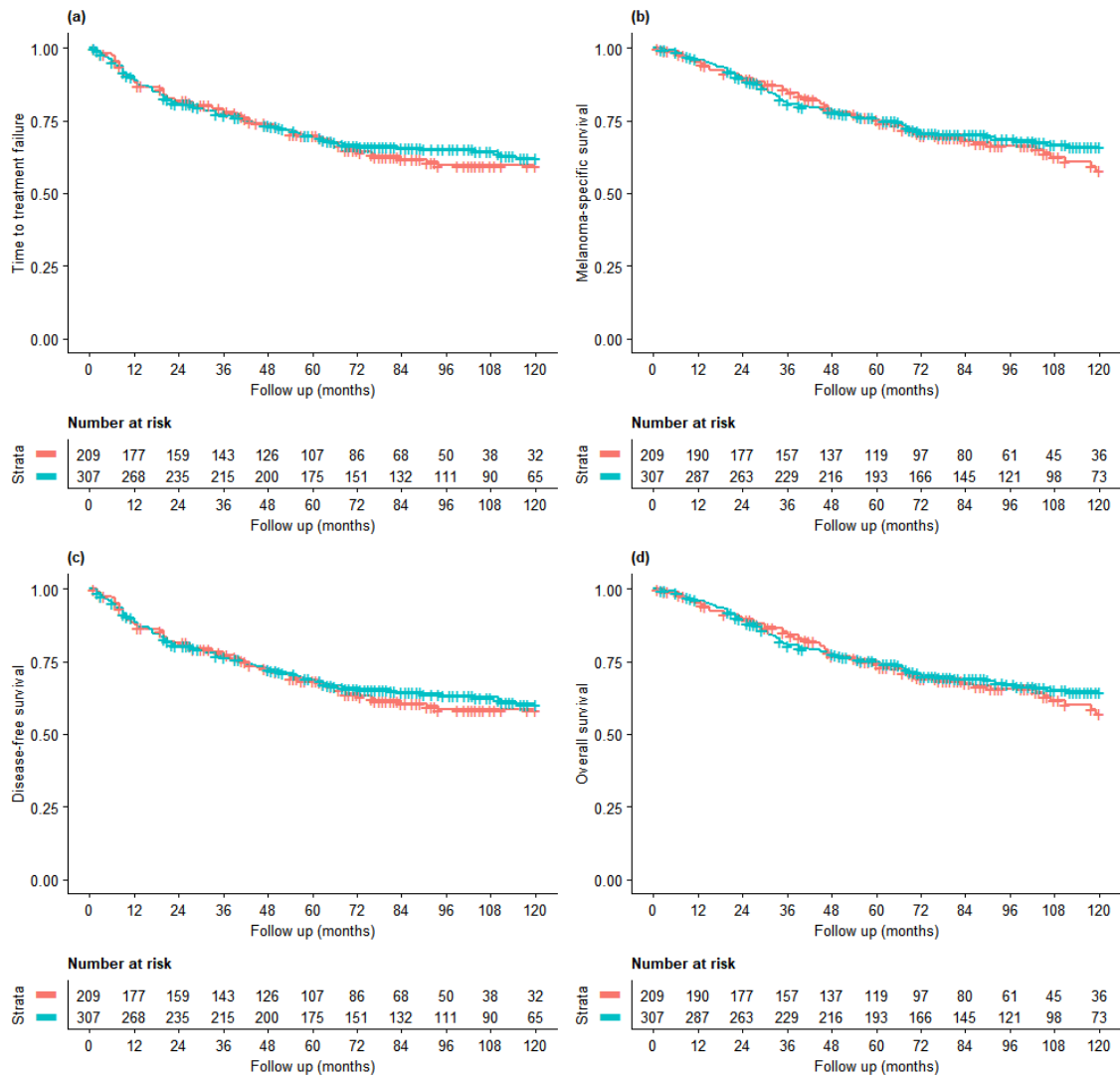


Figure 2. Kaplan-Meier plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use in 209 patients (red line) or NSAID use in 307 patients (blue line).

Number-at-risk tables are reported below each plot.

Abbreviation: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

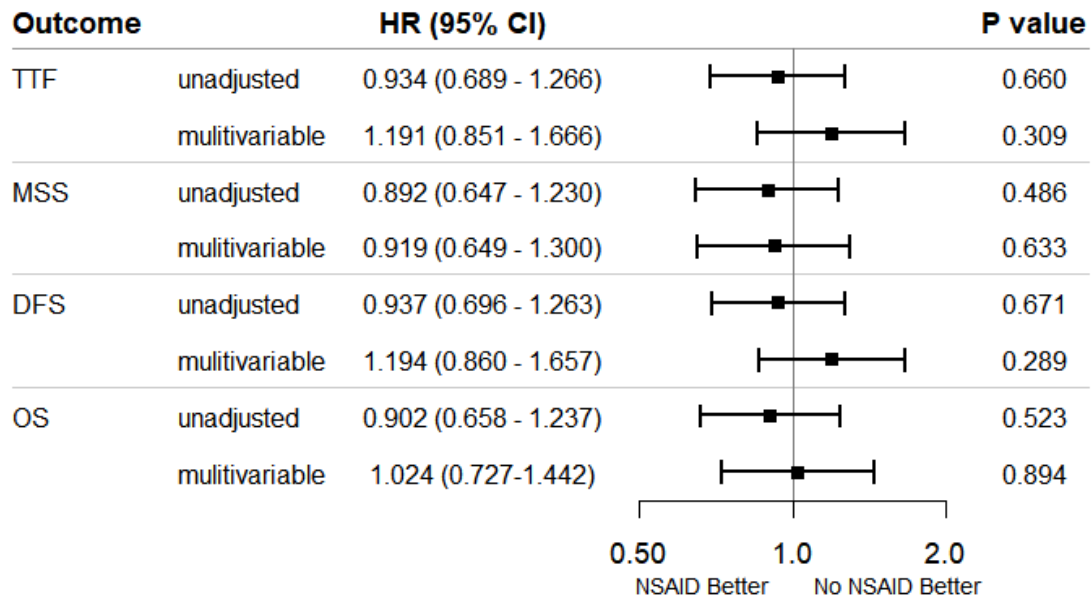


Figure 3. Primary and secondary outcomes unadjusted and multivariable model hazard ratio for NSAID use.

Abbreviations: CI, confidence interval; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; MSS, Melanoma-specific survival; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; OS, overall survival; TTF, time to treatment failure.

TTF multivariable analysis was adjusted for age, sex, histological type, tumor location, regression, AJCC 8th Edition pathological staging and anesthesia type.

MSS multivariable analysis was adjusted for sex, histological type, tumor location and AJCC 8th Edition pathological staging.

DFS multivariable analysis was adjusted for age, sex, histological type, tumor location, regression, AJCC 8th Edition pathological staging and anesthesia type.

OS multivariable analysis was adjusted for sex, histological type, tumor location, regression and AJCC 8th Edition pathological staging.

Supplemental Digital Content

Anesthesia & Analgesia

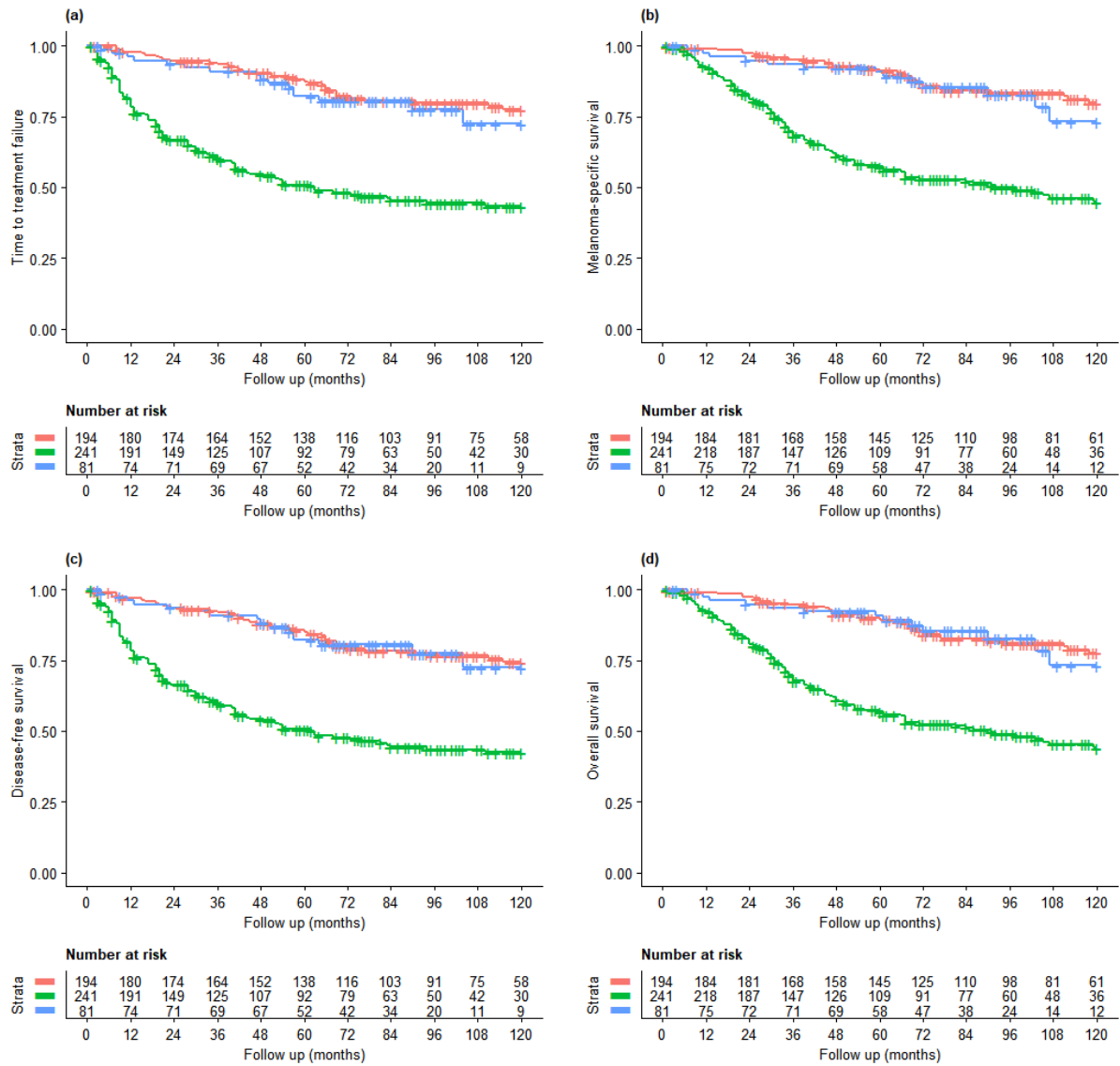
Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after melanoma surgery

B. L. C. Araujo,¹ J. L. de Oliveira,² J. F. N. Rezende,² W. S. Noguera³, A. C. de Melo,⁴ and L. C. S. Thuler,^{4,5}

1 Department of Anesthesiology, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil, 2 Connective and Bone Tissue Section, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil, 3 Department of Pathology, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil, 4 Clinical Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil, 5 Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brazil.

Supplemental information	Page
Supplemental Figure 1. Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent ulceration in 197 patients (red line), reported ulceration in 241 patients (green line), or unrecorded ulceration status in 81 patients (blue line).	3
Supplemental Figure 2. Kaplan-Meyer plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent pathological regression in 227 patients (red line), reported pathological regression in 184 patients (green line), or unrecorded regression status in 105 patients (blue line).	4
Supplemental Figure 3. Kaplan-Meyer plot of time to treatment failure in patients with melanoma (a) AJCC 8 th Edition Stage I, (b) AJCC 8 th Edition Stage II, and (c) AJCC 8 th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).	5
Supplemental Figure 4. Kaplan-Meyer plot of melanoma-specific survival in patients with melanoma (a) AJCC 8 th Edition Stage I, (b) AJCC 8 th Edition Stage II, and (c) AJCC 8 th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).	6
Supplemental Figure 5. Kaplan-Meyer plot of disease-free survival in patients with melanoma (a) AJCC 8 th Edition Stage I, (b) AJCC 8 th Edition Stage II, and (c) AJCC 8 th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).	7
Supplemental Figure 6. Kaplan-Meyer plot of overall survival in patients with melanoma (a) AJCC 8 th Edition Stage I, (b) AJCC 8 th Edition Stage II, and (c) AJCC 8 th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).	8
Supplemental Table 1. Outcome definitions	9
Supplemental Table 2. Unadjusted and multivariable analysis of time to treatment failure	10
Supplemental Table 3. Unadjusted and multivariable analysis of melanoma-specific survival	11
Supplemental Table 4. Unadjusted and multivariable analysis of disease-free survival	12
Supplemental Table 5. Unadjusted and multivariable analysis of overall survival	13
Supplemental Table 6. Cox proportional hazards models including interaction terms for metamizole and NSAIDs use	14
Supplemental Table 7. Cox proportional hazards model including interaction terms for dexamethasone and NSAIDs use	15

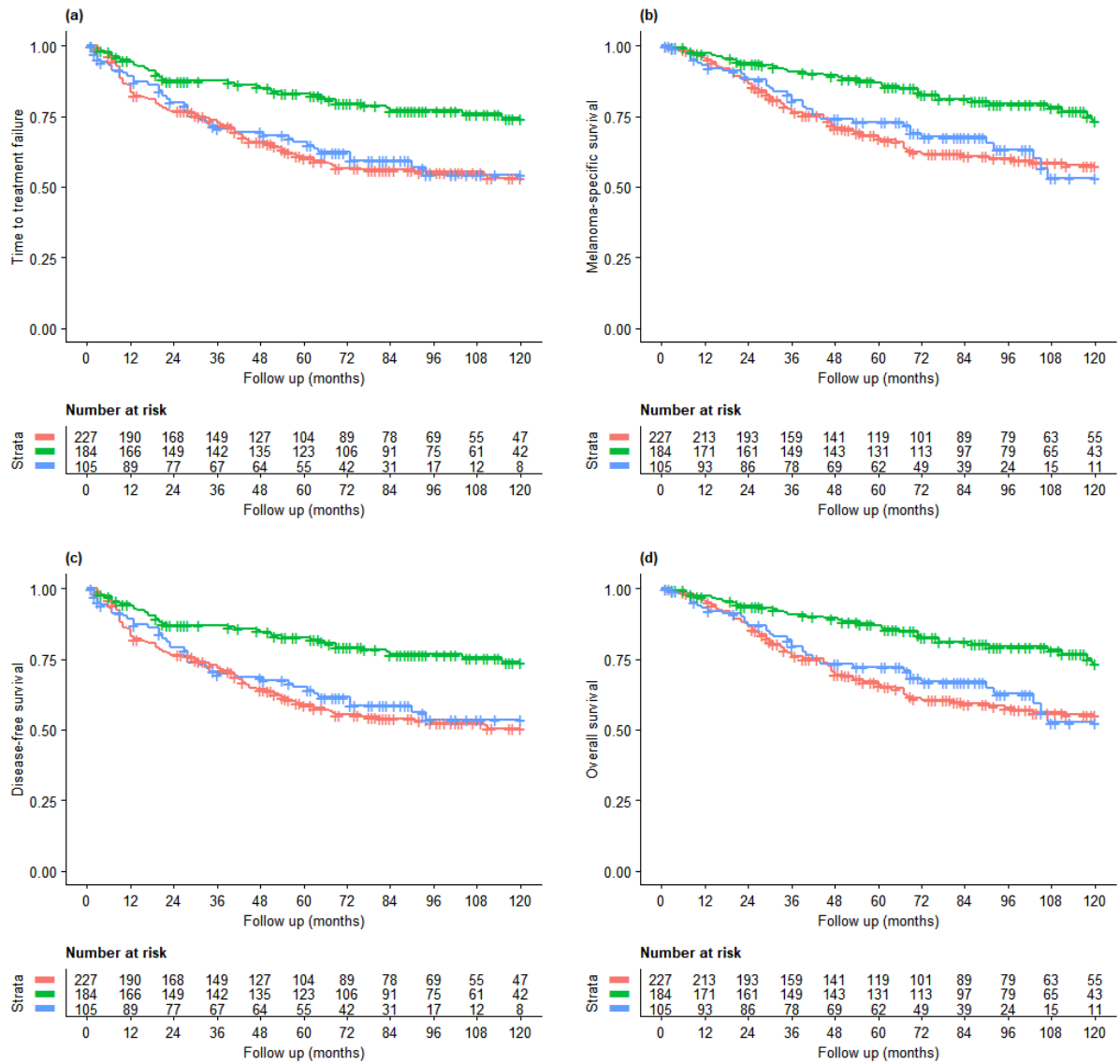
NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival



Number-at-risk tables are presented below each plot.

Supplemental Figure 1. Kaplan-Meier plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent ulceration in 197 patients (red line), reported ulceration in 241 patients (green line), or unrecorded ulceration status in 81 patients (blue line).

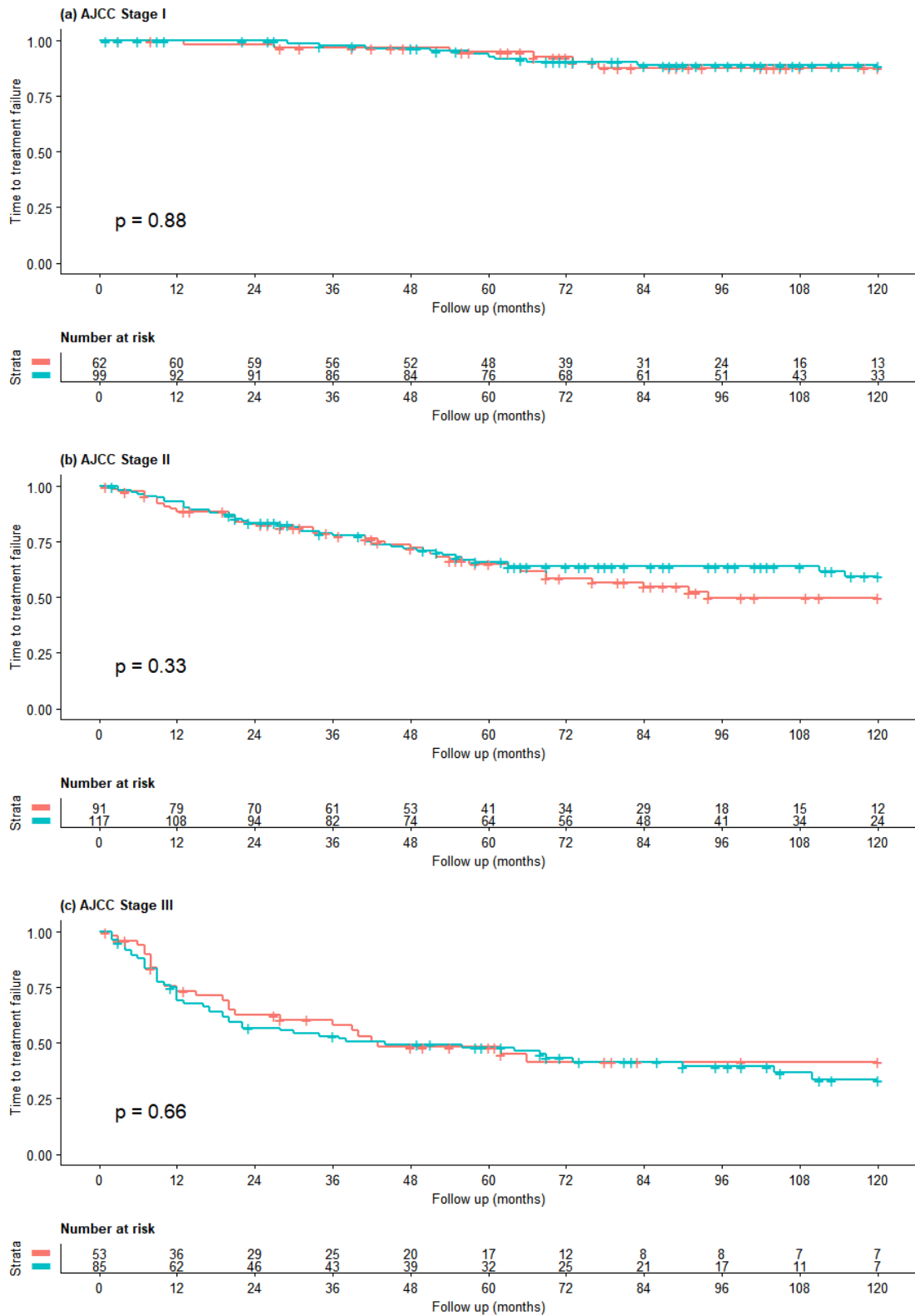
NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival



Number-at-risk tables are presented below each plot.

Supplemental Figure 2. Kaplan-Meier plot of (a) time to treatment failure, (b) melanoma-specific survival, (c) disease-free survival, and (d) overall survival categorised as absent pathological regression in 227 patients (red line), reported pathological regression in 184 patients (green line), or unrecorded regression status in 105 patients (blue line).

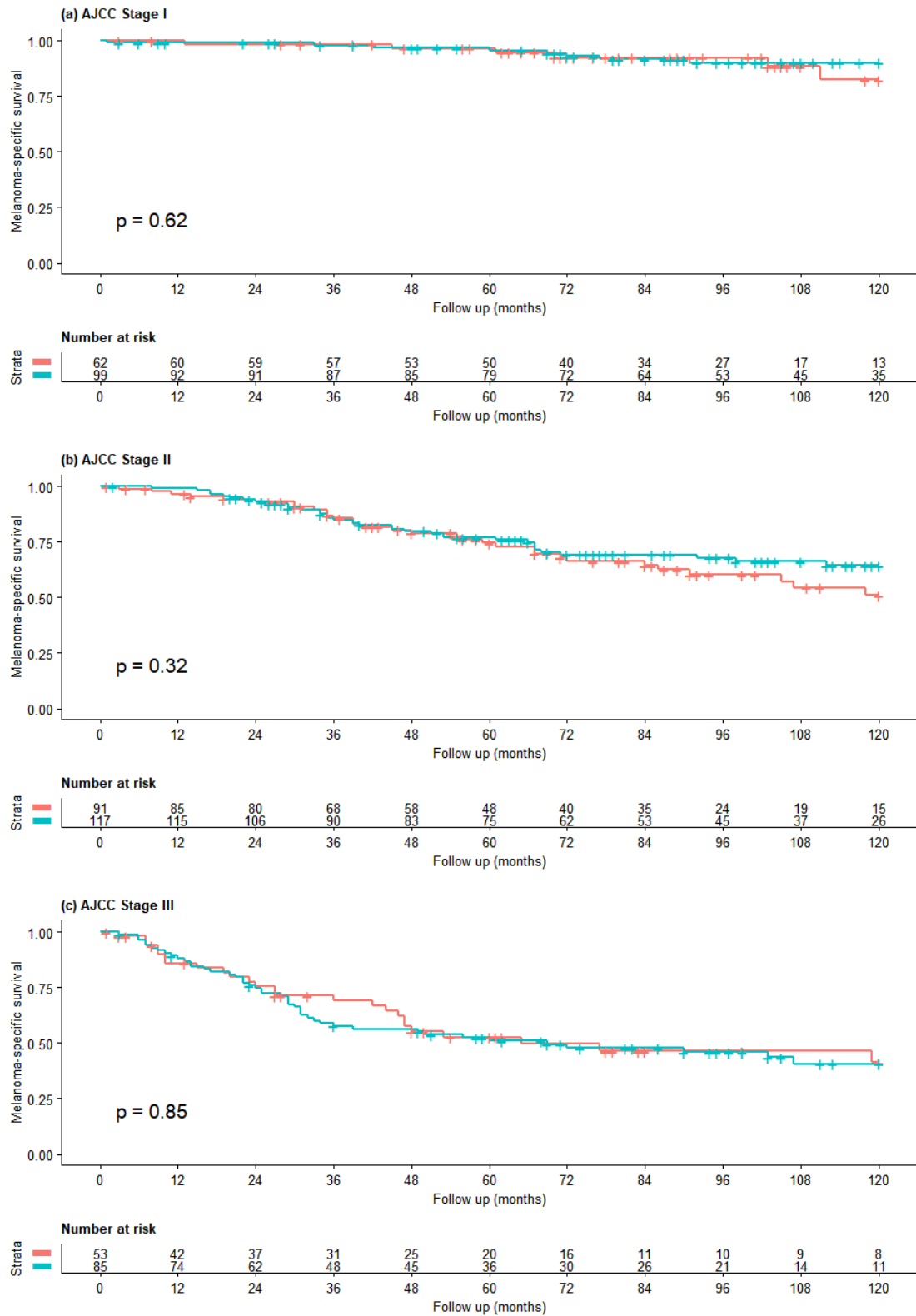
NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival



Number-at-risk tables are presented below each plot.

Supplemental Figure 3. Kaplan-Meier plot of time to treatment failure in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

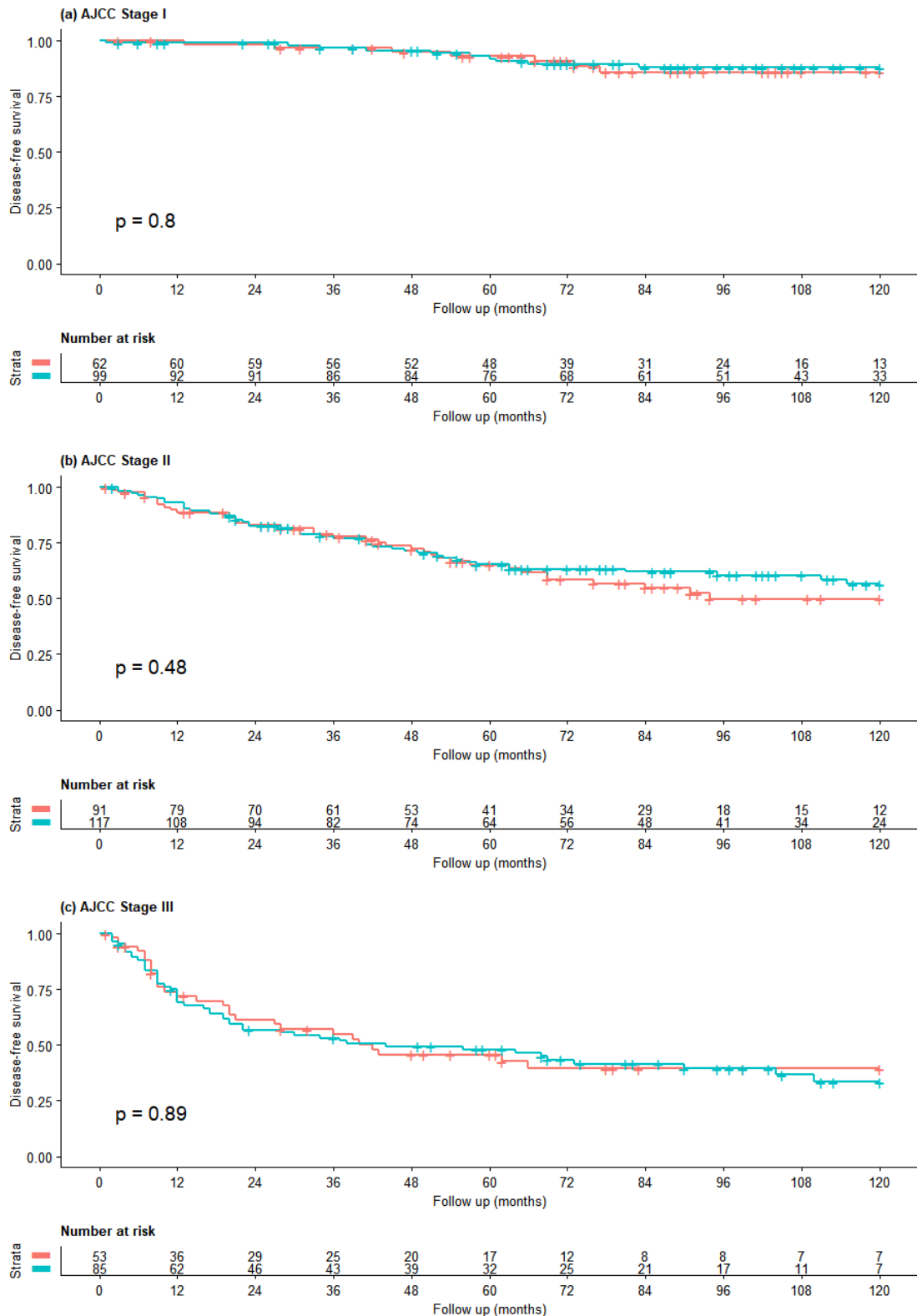
NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival



Number-at-risk tables are presented below each plot.

Supplemental Figure 4. Kaplan-Meier plot of melanoma-specific survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

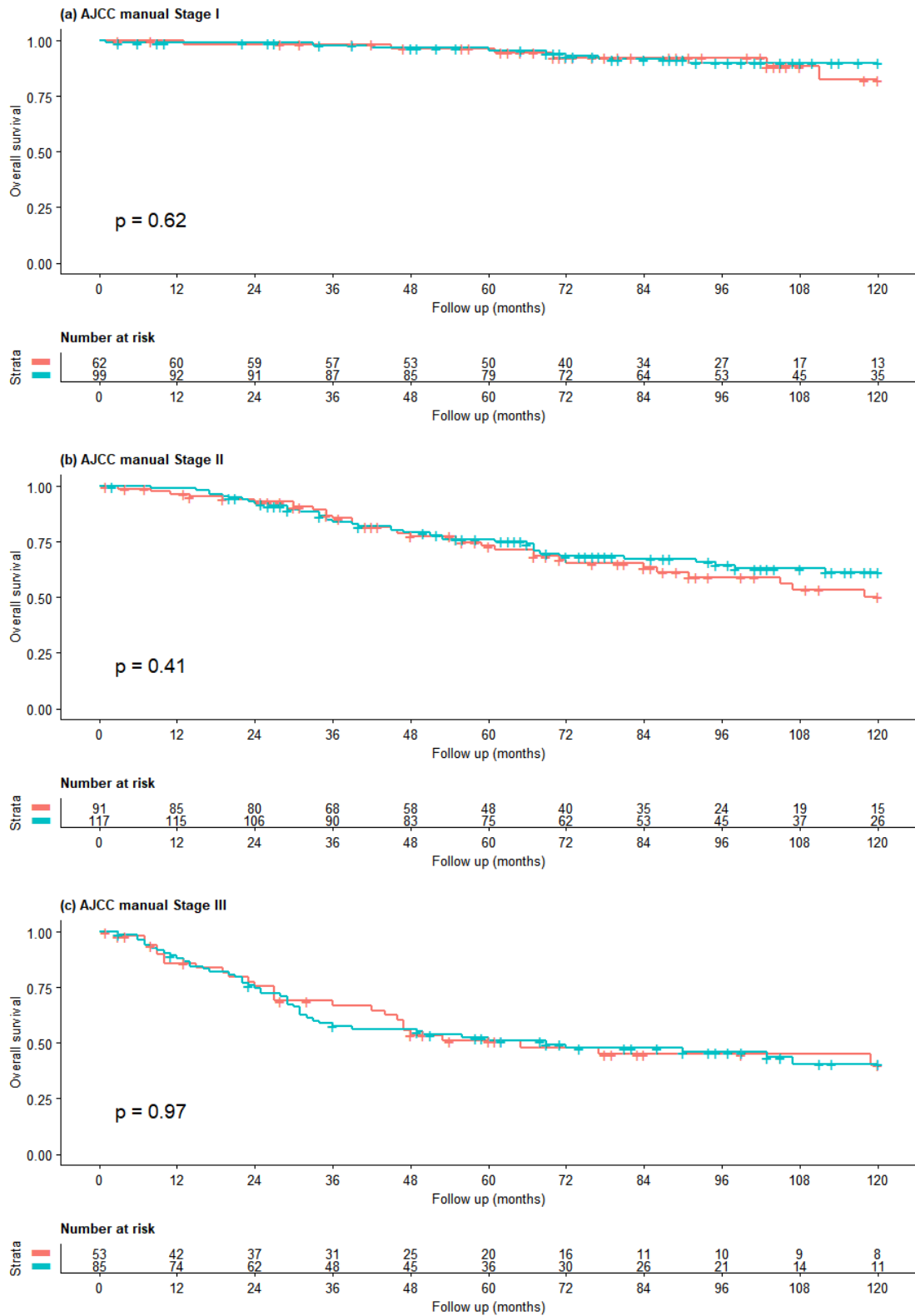
NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival



Number-at-risk tables are presented below each plot.

Supplemental Figure 5. Kaplan-Meier plot of disease-free survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

NSAIDs in melanoma surgery: recurrence & survival



Number-at-risk tables are presented below each plot.

Supplemental Figure 6. Kaplan-Meier plot of overall survival in patients with melanoma (a) AJCC 8th Edition Stage I, (b) AJCC 8th Edition Stage II, and (c) AJCC 8th Edition Stage III categorised as no intraoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (red line) or NSAID use (blue line).

Supplemental Table 1. Outcome definitions

Time-to-event endpoint	TTF	MSS	DFS	OS
Loco-regional recurrence	E	I	E	I
Distant metastasis	E	I	E	I
Death from same cancer	E	E	E	E
Death from all other causes	C	C	E	E
Treatment related death	C	E	E	E
Loss to treatment follow up	C	C	C	C

Abbreviations: C, censor; DFS, disease-free survival; E, event; I, ignore; MSS, Melanoma-specific survival; OS, overall survival; TTF, time to treatment failure.

Supplemental Table 2. Unadjusted and multivariable analysis of time to treatment failure

	Unadjusted analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age; ≥ 65 years	1.502	1.088-2.074	0.013	1.517	1.075-2.141	0.018
Sex; male	1.861	1.376- 2.516	<0.001	1.864	1.346- 2.581	<0.001
ASA physical status; ≥ II	1.595	1.113-2.288	0.011			
Formal education; ≥ 8 years	0.750	0.551-1.022	0.068			
Skin colour; non-white	1.295	0.882-1.901	0.187			
Histological type; Non-superficial spreading	3.105	2.221-4.339	<0.001	1.630	1.127-2.357	0.009
Tumor location						
Upper arm	1			1		
Lower arm	1.987	1.194-3.306	0.008	1.671	0.856-3.260	0.132
Trunk	1.748	1.042-2.934	0.035	1.919	1.061-3.468	0.031
Clark level; ≥ IV	2.700	1.866-3.905	<0.001			
Regression	0.451	0.315-0.645	<0.001	0.655	0.450-0.953	0.027
AJCC 8 th Edition pathological staging						
Ia – Ib	1			1		
IIa	2.813	1.440-5.494	0.002	2.320	1.178-4.569	0.015
IIb	5.376	2.879-10.037	<0.001	3.264	1.683-6.329	<0.001
IIc	9.572	5.172-17.715	<0.001	6.418	3.304-12.464	<0.001
IIIa – IIIb	3.722	1.709-8.107	<0.001	2.684	1.178-6.113	0.019
IIIc - IIId	13.567	7.665-24.012	<0.001	8.720	4.729-16.076	<0.001
Tx	8.341	3.398-20.476	<0.001	6.187	2.347-16.310	<0.001
Anesthesia type						
General	1			1		
General plus regional	1.277	0.722-2.259	0.401	2.186	1.086-4.398	0.028
Regional plus sedation	1.328	0.972-1.815	0.075	1.151	0.689-1.920	0.592
Operating time; ≥ 90 min	1.539	1.134-2.089	0.006			
Intraoperative metamizole use	0.926	0.641-1.338	0.683			
Intraoperative dexamethasone use	1.079	0.780-1.491	0.647			
Intraoperative NSAIDs use	0.934	0.689-1.266	0.660	1.191	0.851-1.666	0.309

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; ASA, American Society of Anesthesiologists; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Supplemental Table 3. Unadjusted and multivariable analysis of melanoma-specific survival

	Unadjusted analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age; ≥ 65 years	1.421	1.008-2.003	0.045			
Sex; male	1.889	1.372-2.600	<0.001	1.737	1.237-2.437	0.001
ASA physical status; ≥ II	1.674	1.139-2.462	0.009			
Formal education; ≥ 8 years	0.732	0.527-1.02	0.062			
Skin colour; non-white	1.137	0.750-1.722	0.546			
Histological type; Non-superficial spreading	3.459	2.404-4.977	<0.001	2.010	1.342-3.010	<0.001
Tumor location						
Upper arm	1			1		
Lower arm	1.952	1.119-3.408	0.019	1.358	0.764-2.414	0.297
Trunk	2.029	1.160-3.549	0.013	1.766	1.002-3.111	0.049
Clark level; ≥ IV	2.313	1.584-3.377	<0.001			
Regression	0.474	0.327-0.689	<0.001			
AJCC 8 th Edition pathological staging						
Ia – Ib	1			1		
IIa	2.500	1.232-5.071	0.011	2.144	1.044-4.405	0.037
IIb	4.713	2.435-9.121	<0.001	2.941	1.457-5.936	0.003
IIc	8.470	4.469-16.056	<0.001	5.745	2.861-11.534	<0.001
IIIa – IIIb	3.535	1.569-7.960	0.002	2.815	1.203-6.586	0.017
IIIc - IIId	12.049	6.670-21.765	<0.001	7.654	4.046-14.477	<0.001
Tx	9.604	3.872-23.825	<0.001	7.346	2.784-19.381	<0.001
Anesthesia type						
General	1					
General plus regional	1.253	0.692-2.267	0.457			
Regional plus sedation	1.257	0.903-1.749	0.175			
Operating time; ≥ 90 min	1.477	1.069-2.040	0.018			
Intraoperative metamizole use	0.925	0.626-1.366	0.694			
Intraoperative dexamethasone use	1.142	0.813-1.604	0.443			
Intraoperative NSAIDs use	0.892	0.647-1.230	0.486	0.919	0.649-1.300	0.633

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; ASA, American Society of Anesthesiologists; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Supplemental Table 4. Unadjusted and multivariable analysis of disease-free survival

	Unadjusted analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age; ≥ 65 years	1.523	1.112-2.085	0.009	1.536	1.098-2.148	0.012
Sex; male	1.841	1.371-2.472	<0.001	1.853	1.348- 2.546	<0.001
ASA physical status; ≥ II	1.636	1.147-2.333	0.007			
Formal education; ≥ 8 years	0.750	0.555-1.015	0.063			
Skin colour; non-white	1.322	0.910-1.921	0.142			
Histological type; Non-superficial spreading	3.230	2.323-4.491	<0.001	1.740	1.210-2.504	0.003
Tumor location						
Upper arm	1			1		
Lower arm	1.976	1.203-3.245	0.007	1.738	0.905-3.335	0.097
Trunk	1.730	1.044-2.866	0.033	1.944	1.089-3.469	0.025
Clark level; ≥ IV	2.486	1.746-3.540	<0.001			
Regression	0.439	0.309-0.624	<0.001	0.632	0.437-0.914	0.015
AJCC 8 th Edition pathological staging						
Ia – Ib	1			1		
IIa	2.482	1.300-4.738	0.006	2.005	1.041-3.859	0.037
IIb	5.250	2.912-9.465	<0.001	3.060	1.634-5.728	<0.001
IIc	8.491	4.704-15.324	<0.001	5.441	2.876-10.296	<0.001
IIIa – IIIb	3.586	1.712-7.511	<0.001	2.511	1.149-5.487	0.021
IIIc - IIId	12.225	7.105-21.037	<0.001	7.550	4.212-13.533	<0.001
Tx	8.430	3.635-19.553	<0.001	6.251	2.531-15.440	<0.001
Anesthesia type						
General	1			1		
General plus regional	1.297	0.747-2.253	0.356	2.223	1.128-4.384	0.021
Regional plus sedation	1.308	0.964-1.776	0.085	1.118	0.677-1.846	0.664
Operating time; ≥ 90 min	1.475	1.095-1.986	0.011			
Intraoperative metamizole use	0.884	0.620-1,261	0.495			
Intraoperative dexamethasone use	1.066	0.776-1.464	0.694			
Intraoperative NSAIDs use	0.937	0.696-1.263	0.671	1.194	0.860-1.657	0.289

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; ASA, American Society of Anesthesiologists; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Supplemental Table 5. Unadjusted and multivariable analysis of overall survival

	Unadjusted analysis			Multivariable analysis		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age; ≥ 65 years	1.430	1.021-2.002	0.037			
Sex; male	1.919	1.402-2.626	<0.001	1.763	1.265- 2.459	<0.001
ASA physical status; ≥ II	1.759	1.199-2.580	0.004	1.512	1.011-2.261	0.044
Formal education; ≥ 8 years	0.768	0.558-1.058	0.106			
Skin colour; non-white	1.136	0.755-1.708	0.541			
Histological type; Non-superficial spreading	3.538	2.472-5.063	<0.001	1.874	1.257-2.795	0.002
Tumor location						
Upper arm	1			1		
Lower arm	2.066	1.186-3.596	0.010	1.403	0.790-2.489	0.248
Trunk	2.093	1.198-3.656	0.009	1.851	1.051-3.258	0.033
Clark level; ≥ IV	2.248	1.554-3.253	<0.001			
Regression	0.451	0.311-0.654	<0.001	0.672	0.452-0.997	0.048
AJCC 8 th Edition pathological staging						
Ia – Ib	1			1		
IIa	2.501	1.233-5.073	0.011	2.034	0.991-4.176	0.053
IIb	5.515	2.901-10.487	<0.001	3.081	1.556-6.102	0.001
IIc	8.508	4.489-16.126	<0.001	5.251	2.620-10.526	<0.001
IIIa – IIIb	3.891	1.766-8.575	<0.001	2.707	1.177-6.223	0.019
IIIc - IIId	12.113	6.706-21.879	<0.001	7.161	3.786-13.544	<0.001
Tx	11.059	4.634-26.396	<0.001	9.046	3.565-22.953	<0.001
Anesthesia type						
General	1					
General plus regional	1.198	0.663-2.166	0.549			
Regional plus sedation	1.253	0.907-1.732	0.171			
Operating time; ≥ 90 min	1.416	1.033-1.941	0.031			
Intraoperative metamizole use	0.897	0.614-1.311	0.575			
Intraoperative dexamethasone use	1.113	0.796-1.556	0.532			
Intraoperative NSAIDs use	0.902	0.658-1.237	0.523	1.024	0.727-1.442	0.894

Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; ASA, American Society of Anesthesiologists; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Supplemental Table 6. Cox proportional hazards models including interaction terms for metamizole and NSAIDS use

	HR	95% CI	P value
Time to treatment failure			
Metamizole	1.004	0.617-1.634	0.987
NSAIDS	1.115	0.558-2.313	0.769
Metamizole and NSAIDS	0.832	0.368-1.879	0.658
Melanoma-specific survival			
Metamizole	0.985	0.593-1.638	0.954
NSAIDS	0.970	0.437-2.159	0.940
Metamizole and NSAIDS	0.930	0.383-2.257	0.8773
Disease-free survival			
Metamizole	0.951	0.592-1.528	0.835
NSAIDS	1.136	0.566-2.283	0.720
Metamizole and NSAIDS	0.832	0.380-1.921	0.645
Overall survival			
Metamizole	0.968	0.588-1.596	0.900
NSAIDS	1.047	0.489-2.244	0.906
Metamizole and NSAIDS	0.870	0.372-2.034	0.747

CI, confidence interval; NSAIDS, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Supplemental Table 7. Cox proportional hazards model including interaction terms for dexamethasone and NSAIDS use

	HR	95% CI	P value
Time to treatment failure			
Dexamethasone	1.163	0.687-1.971	0.573
NSAID	0.957	0.666-1.377	0.815
Dexamethasone and NSAIDS	0.896	0.459-1.750	0.749
Melanoma-specific survival			
Dexamethasone	1.300	0.760-2.223	0.338
NSAIDS	0.937	0.636-1.379	0.740
Dexamethasone and NSAIDS	0.823	0.412-1.646	0.582
Disease-free survival			
Dexamethasone	1.175	0.702-1.966	0.539
NSAID	0.972	0.681-1.387	0.876
Dexamethasone and NSAIDS	0.865	0.450-1.664	0.664
Overall survival			
Dexamethasone	1.242	0.729-2.116	0.426
NSAID	0.939	0.643-1.371	0.746
Dexamethasone and NSAIDS	0.850	0.428-1.686	0.642

CI, confidence interval; NSAIDS, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

5. DISCUSSÃO

Além do uso de AINES, outras variáveis com potencial para influenciarem a recorrência e sobrevida em pacientes submetidos ao tratamento do melanoma foram avaliados na coorte e descritos nas tabelas de apoio ao artigo. Estas variáveis fugiam ao tema do artigo e serão discutidas abaixo.

A presença de ulceração no melanoma primário é parâmetro reconhecido para definição do prognóstico em pacientes com diagnóstico de melanoma. A observação das curvas de sobrevida demonstra o poder discriminativo da presença de ulceração no desfecho (Figure S1). No modelo proporcional de Cox optamos por não utilizar a ulceração como parâmetro isolado, mas como parte integrante do estadiamento da 8ª edição do manual da AJCC. O uso de ulceração no modelo de Cox implicaria em colinearidade com a classificação da AJCC.

Frequentemente, o sistema imune reage ao melanoma primário e resulta em destruição de parte ou todo o tumor. Este achado se chama regressão. Apesar de não fazer parte da classificação da AJCC, é um parâmetro relevante e a pesquisa de sinais de regressão na amostra histopatológica de melanoma cutâneo é recomendada pelas diretrizes vigentes (SCOLYER *et al.*, 2020). Na nossa amostra, a presença de regressão se associou a melhor prognóstico quanto a todos os desfechos estudados (Figure S2 e Tables S1, S2, S3 e S4). A presença de regressão já foi apontada como critério de pior prognóstico, mas em revisão sistemática recente mostrou-se protetora, com HR de 0,77 (IC 95% = 0,61-0,97) (GUALANO *et al.*, 2018). A presença de regressão é relacionada à presença de resposta inflamatória na lesão primária (COOK, 1992). Esta resposta inflamatória resulta da ação preponderante da linfócitos T citotóxicos e T_H1 (AUNG; NAGARAJAN; PRIETO, 2017).

Observação de mais de 1 mitose por mm² fazia parte dos critérios de estadiamento até a 7ª edição do manual da AJCC (BALCH *et al.*, 2009). Sendo assim, foram coletados dados sobre a presença de mitoses dos laudos histopatológicos do tumor primário. Porém, durante algum tempo era aceita a definição de baixo e alto índice mitótico, o que impossibilitou a extração adequada do número de mitoses para o banco de dados (CORONA *et al.*, 1994). Devido à inconsistência dos dados extraídos neste parâmetro essa variável não foi levada em consideração nas análises.

O nível de Clark maior ou igual a IV na amostra estudada apresentou na análise bivariada do modelo de Cox significância estatística, com valor de P < 0,001 em todos os quatro desfechos estudados (Tables S1, S2, S3 e S4). Entretanto, o nível de Clark não foi retido em nenhum dos modelos de análise múltipla (Tables S1, S2, S3 e S4). O nível de Clark

esteve presente no estadiamento da AJCC até a 6ª edição do manual (BALCH *et al.*, 2009). A partir da 7ª edição do manual da AJCC o nível de Clark foi excluído por não apresentar significância estatística na análise múltipla do modelo de riscos proporcionais de Cox de sobrevida melanoma específica utilizado para o desenvolvimento do estadiamento (BALCH *et al.*, 2009). Sendo assim, o achado do presente estudo vai de encontro ao achado do grupo de estudo da AJCC.

A classificação de estado físico da ASA maior ou igual a II configurou-se fator prognóstico na análise não ajustada nos 4 desfechos estudados, porém somente foi retida no modelo final da análise múltipla na avaliação de sobrevida livre de doença (Tables S1, S2, S3 e S4). A classificação de estado físico da ASA se mostrou fator prognóstico independente em outros tipos de câncer, apesar de não ser habitualmente utilizada para este fim (ATSUSHI *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2017). Tal dado não confirmado nas análises múltiplas do modelo de regressão de Cox, com exceção da sobrevida livre de doença (Tables S1, S2, S3 e S4).

O tipo histológico é um fator prognóstico bem estudado. Pacientes com o melanoma do tipo extensivo superficial tendem a ser mais jovens, mais frequentemente caucasianos e a ter melhor prognóstico em comparação a outros tipos histológicos (TAS; ERTURK, 2017; LATTANZI *et al.*, 2019). O presente estudo confirma a importância de tipos diferentes do extensivo superficial como fator de pior prognóstico tanto na análise não ajustada quanto na múltipla nos quatro desfechos estudados.

O estadiamento baseado no manual da AJCC foi utilizado como principal variável de ajuste no modelo de risco proporcional de Cox. Ele foi desenvolvido a partir de uma coorte com mais de 46.000 pacientes diagnosticados com melanoma em 10 instituições da Europa, dos EUA e da Austrália a partir de 1998 (GERSHENWALD *et al.*, 2017). Os estádios Ia e Ib, IIIa e IIIb, e IIIc e IIId foram agrupados por apresentarem medida central de risco semelhante, com IC sobrepostos e para manter o erro padrão de todos os estádios avaliados abaixo de 0,5.

Em estudo avaliando dados o banco de dados *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) do *National Cancer Institute* dos EUA incluindo 95.041 pacientes com diagnóstico de melanoma entre 1998 e 2005, a idade acima de 65 anos é associada a menor sobrevida melanoma específica em pacientes com estádios I a III pelo AJCC (BANERJEE *et al.*, 2016). Na análise do banco de dados, em todos os quatro desfechos na análise não ajustada a idade maior ou igual a 65 anos foi fator de pior prognóstico. Entretanto, a idade somente se manteve como variável no modelo de risco proporcional de Cox nos desfechos tempo para falha ao tratamento e sobrevida livre de doença. A diferença pode estar relacionada às diferentes características demográficas das populações de estudo, ao tamanho amostral desigual e às díspares variáveis utilizadas nos modelos para o ajuste.

O sexo feminino é apontado como fator protetor no prognóstico em estudos prévios (STIDHAM, 1994; GAMBA *et al.*, 2013; CROCETTI *et al.*, 2016). Este achado não parece ser associado ao status menstrual e não é completamente entendido (STIDHAM; JOHNSON; SEIGLER, 1994; CROCETTI *et al.*, 2016). Na coorte estudada o sexo feminino foi fator protetor na análise bivariada e múltipla em todos os desfechos avaliados (Tables S1, S2, S3 e S4).

6. CONCLUSÕES

O uso de AINES no intraoperatório de pacientes com melanoma submetidos a biópsia de linfonodo sentinela não foi associado a alteração em nenhum dos quatro desfechos selecionados. Sendo assim, os AINES não se associaram a alteração no tempo para falha ao tratamento, sobrevida melanoma específica, sobrevida livre de doença ou sobrevida global em pacientes com melanoma cutâneo. Entretanto, outras variáveis clínico-patológicas se associaram ao prognóstico a longo prazo nesta coorte.

7. REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Bula do medicamento: Bextra® IM/IV**. 2019. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16342352016&pIdAnexo=3384314. Acesso em: 04 out. 2019.

ANGKA, L.; MARTEL, A. B.; KILGOUR, M.; JEONG, A. *et al.* **Natural Killer Cell IFN γ Secretion is Profoundly Suppressed Following Colorectal Cancer Surgery**. *Ann Surg Oncol*, 25, n. 12, p. 3747-3754, nov. 2018.

ATSUSHI, I.; MITSUYOSHI, O.; KAZUYA, Y.; SYUHEI, K. *et al.* **Long-term outcomes and prognostic factors of patients with obstructive colorectal cancer: A multicenter retrospective cohort study**. *World J Gastroenterol*, 22, n. 22, p. 5237-5245, 14 jun 2016.

AUNG, P. P.; NAGARAJAN, P.; PRIETO, V. G. **Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance**. *Lab Invest*, 27 fev. 2017.

AZOURY, S. C.; LANGE, J. R. **Epidemiology, risk factors, prevention, and early detection of melanoma**. *Surg Clin North Am*, 94, n. 5, p. 945-962, vii, out. 2014.

BALCH, C. M.; GERSHENWALD, J. E.; SOONG, S. J.; THOMPSON, J. F. *et al.* **Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification**. *J Clin Oncol*, 27, n. 36, p. 6199-6206, dez. 2009.

BANERJEE, M.; LAO, C. D.; WANCATA, L. M.; MUENZ, D. G. *et al.* **Implications of age and conditional survival estimates for patients with melanoma**. *Melanoma Res*, 26, n. 1, p. 77-82, fev. 2016.

BAXEVANIS, C. N.; RECLOS, G. J.; GRITZAPIS, A. D.; DEDOUSIS, G. V. *et al.* **Elevated prostaglandin E2 production by monocytes is responsible for the depressed levels of natural killer and lymphokine-activated killer cell function in patients with breast cancer**. *Cancer*, 72, n. 2, p. 491-501, 15 jul. 1993.

BEN-DAVID, B. **Anaesthesia in Cancer Surgery: Can it Affect Cancer Survival?** *Current Clinical Pharmacology*, 11, n. 1, p. 4-20, 2016.

BENZON, H. T.; RATHMELL, J. P.; WU, C. L.; TURK, D. C. *et al.* **Practical Management of Pain**. 5. ed. Philadelphia: Mosby, 2014. 978-0-323-08340-9.

BONIOL, M.; AUTIER, P.; BOYLE, P.; GANDINI, S. **Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis**. *BMJ*, 345, p. e4757, jul. 2012.

BROWN, C. R.; MAZZULLA, J. P.; MOK, M. S.; NUSSDORF, R. T. *et al.* **Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery**. *Pharmacotherapy*, 10, n. 6 (Pt 2), p. 45s-50s, 1990.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. São Paulo: McGraw Hill Brasil, 2012. 9788580551174.

- CABEL, L.; PROUDHON, C.; GORTAIS, H.; LOIRAT, D. *et al.* **Circulating tumor cells: clinical validity and utility.** *Int J Clin Oncol*, 22, n. 3, p. 421-430, jun. 2017.
- CATA, J. P.; GUERRA, C. E.; CHANG, G. J.; GOTTUMUKKALA, V. *et al.* **Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the oncological surgical population: beneficial or harmful? A systematic review of the literature.** *Br J Anaesth*, 119, n. 4, p. 750-764, 1 out. 2017.
- CHI, C. T. **Effect of epidural anesthesia/analgesia on cancer recurrence and metastasis after lung cancer surgery: a single-center, randomized controlled trial.** <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-14004136>, 2014.
- CHICTR. **Effects of propofol/remifentanil-based total intravenous anesthesia versus sevofluranebased inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study.** <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800017910>, 2018.
- COIT, D. G.; THOMPSON, J. A.; ALGAZI, A.; ANDTBACKA, R. *et al.* **NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016.** *J Natl Compr Canc Netw*, 14, n. 8, p. 945-958, ago. 2016.
- COOK, M. G. **The significance of inflammation and regression in melanoma.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 420, n. 2, p. 113-115, 1992.
- CORMIER, J. N.; XING, Y.; DING, M.; LEE, J. E. *et al.* **Ethnic differences among patients with cutaneous melanoma.** *Arch Intern Med*, 166, n. 17, p. 1907-1914, set. 2006.
- CORONA, R.; SCIO, M.; MELE, A.; FERRANTI, G. *et al.* **Survival and prognostic factors in patients with localised cutaneous melanoma observed between 1980 and 1991 at the Istituto Dermopatico dell'Immacolata in Rome, Italy.** *Eur J Cancer*, 30a, n. 3, p. 333-338, 1994.
- CROCETTI, E.; FANCELLI, L.; MANNESCHI, G.; CALDARELLA, A. *et al.* **Melanoma survival: sex does matter, but we do not know how.** *Eur J Cancer Prev*, 25, n. 5, p. 404-409, set. 2016.
- CRUNFLI, F.; VILELA, F. C.; GIUSTI-PAIVA, A. **Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyrrone.** *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 42, n. 3, p. 246-255, mar. 2015.
- DE MELO, A. C.; WAINSTEIN, A. J. A.; BUZAID, A. C.; THULER, L. C. S. **Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years.** *Melanoma Res*, 28, n. 6, p. 629-636, dez. 2018.
- DILLEKAS, H.; ROGERS, M. S.; STRAUME, O. **Are 90% of deaths from cancer caused by metastases?** *Cancer Med*, 8 ago. 2019.
- DRKS. **Neuroendocrine and psychophysiological effects of the sentinel lymph node excision in melanoma patients under local anesthesia vs. general anesthesia.** <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003076>, 2014.

DU, X.; GU, J. **The efficacy and safety of parecoxib for reducing pain and opioid consumption following total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials.** *Int J Surg*, 59, p. 67-74, nov. 2018.

DUMMER, R.; HAUSCHILD, A.; LINDENBLATT, N.; PENTHEROUDAKIS, G. *et al.* **Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, p. v126-132, set. 2015.

European Union Clinical Trials Register (EUCTR). **Immune protective anesthesia during endoscopic colon surgery to improve long-term survival.** <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000867-34-NL>, 2017.

FALK DELGADO, A.; ZOMMORODI, S. **Sentinel Lymph Node Biopsy and Complete Lymph Node Dissection for Melanoma.** *Curr Oncol Rep*, 21, n. 6, 2019.

FERLAY, J.; ERVIK, M.; LAM, F.; COLOMBET, M. *et al.* **Global Cancer Observatory: Cancer Today.** Lyon, France, p. IARC, 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 06 set. 2019.

FJEDERHOLT, K. T.; OKHOLM, C.; SVENDSEN, L. B.; ACHIAM, M. P. *et al.* **Ketorolac and Other NSAIDs Increase the Risk of Anastomotic Leakage After Surgery for GEJ Cancers: a Cohort Study of 557 Patients.** *J Gastrointest Surg*, 22, n. 4, p. 587-594, abr. 2018.

FORGET, P.; AGUIRRE, J. A.; BENCIC, I.; BORGEAT, A. *et al.* **How Anesthetic, Analgesic and Other Non-Surgical Techniques During Cancer Surgery Might Affect Postoperative Oncologic Outcomes: A Summary of Current State of Evidence.** *Cancers (Basel)*, 11, n. 5, 28 abr. 2019.

FORGET, P.; MACHIELS, J. P.; COULIE, P. G.; BERLIERE, M. *et al.* **Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery.** *Ann Surg Oncol*, 20 Suppl 3, p. S650-660, dez. 2013.

FORGET, P.; VANDENHENDE, J.; BERLIERE, M.; MACHIELS, J. P. *et al.* **Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis.** *Anesth Analg*, 110, n. 6, p. 1630-1635, jun. 1 2010.

GAL, P.; VARINSKA, L.; FABER, L.; NOVAK, S. *et al.* **How Signaling Molecules Regulate Tumor Microenvironment: Parallels to Wound Repair.** *Molecules*, 22, n. 11, 26 out. 2017.

GAMBA, C. S.; CLARKE, C. A.; KEEGAN, T. H.; TAO, L. *et al.* **Melanoma survival disadvantage in young, non-Hispanic white males compared with females.** *JAMA Dermatol*, 149, n. 8, p. 912-920, ago. 2013.

GANDINI, S.; SERA, F.; CATTARUZZA, M. S.; PASQUINI, P. *et al.* **Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure.** *Eur J Cancer*, 41, n. 1, p. 45-60, jan. 2005.

GANDINI, S.; SERA, F.; CATTARUZZA, M. S.; PASQUINI, P. *et al.* **Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors.** Eur J Cancer, 41, n. 14, p. 2040-2059, set. 2005.

GERSHENWALD, J. E.; SCOLYER, R. A.; HESS, K. R.; SONDAK, V. K. *et al.* **Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.** CA: a cancer journal for clinicians, 67, n. 6, p. 472-492, 2017.

GIBBS, N. M.; WEIGHTMAN, W. M.; THACKRAY, N. M.; MICHALOPOULOS, N. *et al.* **The effects of recent aspirin ingestion on platelet function in cardiac surgical patients.** J Cardiothorac Vasc Anesth, 15, n. 1, p. 55-59, fev. 2001.

GOH, C. H.; LEONG, W. Q.; CHEW, M. H.; PAN, Y. S. *et al.* **Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I-III colorectal cancer.** Anticancer Res, 34, n. 12, p. 7407-7414, dez. 2014.

GRANDHI, R. K.; LEE, S.; ABD-ELSAYED, A. **The relationship between regional anesthesia and cancer: A metaanalysis.** Ochsner Journal, 17, n. 4, p. 345-361, 2017.

GREGORIO, H.; RAPOSO, T. P.; QUEIROGA, F. L.; PRADA, J. *et al.* **Investigating associations of cyclooxygenase-2 expression with angiogenesis, proliferation, macrophage and T-lymphocyte infiltration in canine melanocytic tumours.** Melanoma Res, 26, n. 4, p. 338-347, Aug 2016.

GUALANO, M. R.; OSELLA-ABATE, S.; SCAIOLI, G.; MARRA, E. *et al.* **Prognostic role of histological regression in primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis.** Br J Dermatol, 178, n. 2, p. 357-362, fev. 2018.

HEIDEGGER, H.; DIETLMEIER, S.; YE, Y.; KUHN, C. *et al.* **The Prostaglandin EP3 Receptor Is an Independent Negative Prognostic Factor for Cervical Cancer Patients.** Int J Mol Sci, 18, n. 7, 19 jul. 2017.

HIKEN, J. F.; MCDONALD, J. I.; DECKER, K. F.; SANCHEZ, C. *et al.* **Epigenetic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes resistance to endocrine therapy for breast cancer.** Oncogene, 36, n. 16, p. 2319-2327, 20 abr. 2017.

HILLER, J.; BRODNER, G.; GOTTSCHALK, A. **Understanding clinical strategies that may impact tumour growth and metastatic spread at the time of cancer surgery.** Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology, 27, n. 4, p. 427-439, 2013.

HILLER, J. G.; PERRY, N. J.; POULOGIANNIS, G.; RIEDEL, B. *et al.* **Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery.** Nat Rev Clin Oncol, 15, n. 4, p. 205-218, apr. 2018.

HILLER, J. G.; SAMPURNO, S.; MILLEN, R.; KURUVILLA, N. *et al.* **Impact of celecoxib on inflammation during cancer surgery: a randomized clinical trial.** Can J Anaesth, 64, n. 5, p. 497-505, mai. 2017.

HOANG, K. G.; ALLISON, S.; MURRAY, M.; PETROVIC, N. **Prostanoids regulate angiogenesis acting primarily on IP and EP4 receptors.** Microvasc Res, 101, p. 127-134, set. 2015.

HUANG, H. F.; SHU, P.; MURPHY, T. F.; AISNER, S. *et al.* **Significance of divergent expression of prostaglandin EP4 and EP3 receptors in human prostate cancer.** Mol Cancer Res, 11, n. 4, p. 427-439, Apr 2013.

HUANG, J. M.; LV, Z. T.; ZHANG, Y. N.; JIANG, W. X. *et al.* **Efficacy and Safety of Postoperative Pain Relief by Parecoxib Injection after Laparoscopic Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** Pain Pract, 18, n. 5, p. 597-610, jun. 2018.

HUDSON, L. G.; COOK, L. S.; GRIMES, M. M.; MULLER, C. Y. *et al.* **Dual Actions of Ketorolac in Metastatic Ovarian Cancer.** Cancers (Basel), 11, n. 8, 24 jul. 2019.

HUNTER, K. W.; CRAWFORD, N. P.; ALSARRAJ, J. **Mechanisms of metastasis.** Breast Cancer Res, 10 Suppl 1, p. S2, 2008.

IACONO, D.; CINAUSERO, M.; GERRATANA, L.; ANGIONE, V. *et al.* **Tumour-infiltrating lymphocytes, programmed death ligand 1 and cyclooxygenase-2 expression in skin melanoma of elderly patients: clinicopathological correlations.** Melanoma Res, 28, n. 6, p. 547-554, dez. 2018.

IBGE. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD.** Brazil, 7 set. 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html?=&t=o-que-e>.

JENKINS, J. K.; SELIGMAN, P. J. **FDA decision summary: Analysis and recommendations for Agency action regarding nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk.** NDA files 20-998, 21-156, 21-341, 21-042, 2005. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/74279/download>. Acesso em: 4 out. 2019.

JIANG, W.; WANG, L.; ZHANG, J.; SHEN, H. *et al.* **Effects of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on long-term survival and recurrence of patients with non-small cell lung cancer.** Medicine (Baltimore), 97, n. 39, p. e12442, out. 2018.

KANG, H. W.; SEO, S. P.; KIM, W. T.; KIM, Y. J. *et al.* **Impact of the ASA Physical Status Score on Adjuvant Chemotherapy Eligibility and Survival of Upper Tract Urothelial Carcinoma Patients: a Multicenter Study.** J Korean Med Sci, 32, n. 2, p. 335-342, fev. 2017.

KAUFFMANN, R. M.; CHEN, S. L. **Workup and staging of malignant melanoma.** Surg Clin North Am, 94, n. 5, p. 963-972, vii, out. 2014.

KIMBROUGH, C. W.; MCMASTERS, K. M.; DAVIS, E. G. **Principles of surgical treatment of malignant melanoma.** Surg Clin North Am, 94, n. 5, p. 973-988, vii, out. 2014.

KIMURA, F.; SHIMIZU, H.; YOSHIDOME, H.; OHTSUKA, M. *et al.* **Immunosuppression following surgical and traumatic injury.** Surg Today, 40, n. 9, p. 793-808, set. 2010.

KITANAKA, N.; NAKANO, R.; KITANAKA, T.; NAMBA, S. *et al.* **NF-kappaB p65 and p105 implicate in interleukin 1beta-mediated COX-2 expression in melanoma cells.** PLoS One, 13, n. 12, p. e0208955, 2018.

KLEIN, M.; GOGENUR, I.; ROSENBERG, J. **Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data.** *Bmj*, 345, p. e6166, 26 set. 2012.

KONIJNENBELT-PETERS, J.; VAN DER HEIJDEN, C.; EKHART, C.; BOS, J. *et al.* **Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.** *Pain Pract*, 17, n. 3, p. 402-408, mar. 2017.

KOTTER, T.; DA COSTA, B. R.; FASSLER, M.; BLOZIK, E. *et al.* **Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis.** *PLoS One*, 10, n. 4, p. e0122918, 2015.

KUMAR, D.; RAHMAN, H.; TYAGI, E.; LIU, T. *et al.* **Aspirin Suppresses PGE2 and Activates AMP Kinase to Inhibit Melanoma Cell Motility, Pigmentation, and Selective Tumor Growth In Vivo.** *Cancer Prev Res (Phila)*, 11, n. 10, p. 629-642, out. 2018.

LACHMANN, G.; VON HAEFEN, C.; KURTH, J.; YUEREK, F. *et al.* **Innate immunity recovers earlier than acquired immunity during severe postoperative immunosuppression.** *Int J Med Sci*, 15, n. 1, p. 1-9, 2018.

LANGFORD, R. M.; JOSHI, G. P.; GAN, T. J.; MATTERA, M. S. *et al.* **Reduction in opioid-related adverse events and improvement in function with parecoxib followed by valdecoxib treatment after non-cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial.** *Clin Drug Investig*, 29, n. 9, p. 577-590, 2009.

LATTANZI, M.; LEE, Y.; SIMPSON, D.; MORAN, U. *et al.* **Primary Melanoma Histologic Subtype: Impact on Survival and Response to Therapy.** *J Natl Cancer Inst*, 111, n. 2, p. 180-188, 1 fev. 2019.

LEE, D. Y.; LIM, J. H.; KIM, Y. J.; KIM, S. D. *et al.* **Effect of Celecoxib on Survival of Mobile Tongue Cancer.** *Anticancer Res*, 35, n. 7, p. 4235-4241, jul. 2015.

LYON, T. D.; FRANK, I.; SHAH, P. H.; TARRELL, R. *et al.* **The Association of Aspirin Use with Survival Following Radical Cystectomy.** *J Urol*, 200, n. 5, p. 1014-1021, nov. 2018.

MARSICO, F.; PAOLILLO, S.; FILARDI, P. P. **NSAIDs and cardiovascular risk.** *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 18 Suppl 1, p. e40-e43, jan. 2017.

MARTINEZ, V.; BELOEIL, H.; MARRET, E.; FLETCHER, D. *et al.* **Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials.** *Br J Anaesth*, 118, n. 1, p. 22-31, jan. 2017.

MOCELLIN, S.; PASQUALI, S.; ROSSI, C. R.; NITTI, D. **Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis.** *J Natl Cancer Inst*, 102, n. 7, p. 493-501, abr. 2010.

MOHN, C. E.; FERNANDEZ-SOLARI, J.; DE LAURENTIIS, A.; PRESTIFILIPPO, J. P. *et al.* **The rapid release of corticosterone from the adrenal induced by ACTH is mediated**

- by **nitric oxide acting by prostaglandin E2**. Proc Natl Acad Sci U S A, 102, n. 17, p. 6213-6218, 26 abr. 2005.
- National Clinical Trial (NCT). **Anesthesia and Cancer Recurrence in Malignant Melanoma**. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01588847>, 2012.
- National Clinical Trial (NCT). **Influence of Epidural Analgesia on Natural Killer Cell (NK) Activity After Colonic Cancer Surgery**. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02326727>, 2014.
- National Clinical Trial (NCT). **Anesthesia and Postoperative Outcome in Colorectal Cancer Patients**. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02786329>, 2016a.
- National Clinical Trial (NCT). **Anesthetic Effect on Immune Cell in Patients With Cancer**. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758249>, 2016b.
- National Clinical Trial (NCT). **Impact of Anesthesia Maintenance Methods on Long-term Survival Rate**. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02660411>, 2016c.
- National Clinical Trial (NCT). **Effects of Epidural Anesthesia and Analgesia on the Prognosis in Patients Undergoing Pancreatic Cancer Surgery**. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03245346>, 2017.
- National Clinical Trial (NCT). **Intra-Peritoneal Local Anaesthetics in Ovarian Cancer**. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065009>, 2019.
- NIKOLOVA, I.; TENCHEVA, J.; VOINIKOV, J.; PETKOVA, V. *et al.* **Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile**. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 26, n. 6, p. 3329-3337, 1 jan. 2012.
- NILSEN, O. G. **Clinical pharmacokinetics of tenoxicam**. Clin Pharmacokinet, 26, n. 1, p. 16-43, jan. 1994.
- NUSSMEIER, N. A.; WHELTON, A. A.; BROWN, M. T.; LANGFORD, R. M. *et al.* **Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery**. N Engl J Med, 352, n. 11, p. 1081-1091, Mar 17 2005.
- OSSIO, R.; ROLDÁN-MARÍN, R.; MARTÍNEZ-SAID, H.; ADAMS, D. J. *et al.* **Melanoma: a global perspective**. Nat Rev Cancer, 17, n. 7, p. 393-394, 2017.
- PANZA, E.; DE CICCO, P.; ERCOLANO, G.; ARMOGIDA, C. *et al.* **Differential expression of cyclooxygenase-2 in metastatic melanoma affects progression free survival**. Oncotarget, 7, n. 35, p. 57077-57085, 30 ago. 2016.
- PASTUSHENKO, I.; VERMEULEN, P. B.; VAN DEN EYNDEN, G. G.; RUTTEN, A. *et al.* **Mechanisms of tumour vascularization in cutaneous malignant melanoma: clinical implications**. Br J Dermatol, 171, n. 2, p. 220-233, ago. 2014.
- PETRUCCELLI, J. L.; SABOIA, A. L. **Características étnico-raciais da população : classificações e identidades**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. 204 p. 9788524042003.

POLZIN, A.; RICHTER, S.; SCHROR, K.; RASSAF, T. *et al.* **Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects.** Thromb Haemost, 114, n. 1, p. 87-95, jul. 2015.

ROCKEN, M. **Early tumor dissemination, but late metastasis: insights into tumor dormancy.** J Clin Invest, 120, n. 6, p. 1800-1803, jun. 2010.

SCHARBERT, G.; GEBHARDT, K.; SOW, Z.; DURIS, M. *et al.* **Point-of-care platelet function tests: detection of platelet inhibition induced by nonopioid analgesic drugs.** Blood Coagul Fibrinolysis, 18, n. 8, p. 775-780, dez. 2007.

SCOLYER, R. A.; RAWSON, R. V.; GERSHENWALD, J. E.; FERGUSON, P. M. *et al.* **Melanoma pathology reporting and staging.** Mod Pathol, 33, n. Suppl 1, p. 15-24, jan. 2020.

SHAASHUA, L.; SHABAT-SIMON, M.; HALDAR, R.; MATZNER, P. *et al.* **Perioperative COX-2 and beta-Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial.** Clin Cancer Res, 23, n. 16, p. 4651-4661, 15 ago. 2017.

SHAIKH, W. R.; DUSZA, S. W.; WEINSTOCK, M. A.; OLIVERIA, S. A. *et al.* **Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989 to 2009.** J Natl Cancer Inst, 108, n. 1, jan. 2016.

SHIMADA, S. G.; OTTERNESS, I. G.; STITT, J. T. **A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyron.** Agents Actions, 41, n. 3-4, p. 188-192, mai. 1994.

SOARES, C. D.; BORGES, C. F.; SENA-FILHO, M.; ALMEIDA, O. P. *et al.* **Prognostic significance of cyclooxygenase 2 and phosphorylated Akt1 overexpression in primary nonmetastatic and metastatic cutaneous melanomas.** Melanoma Res, 27, n. 5, p. 448-456, out. 2017.

SPECHT, C.; BEXTEN, S.; KOLSCH, E.; PAUELS, H. G. **Prostaglandins, but not tumor-derived IL-10, shut down concomitant tumor-specific CTL responses during murine plasmacytoma progression.** Int J Cancer, 91, n. 5, p. 705-712, 1 mar. 2001.

STAMMSCHULTE, T.; LUDWIG, W. D.; MUHLBAUER, B.; BRONDER, E. *et al.* **Metamizole (dipyron)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012.** Eur J Clin Pharmacol, 71, n. 9, p. 1129-1138, set. 2015.

STIDHAM, K. R.; JOHNSON, J. L.; SEIGLER, H. F. **Survival superiority of females with melanoma. A multivariate analysis of 6383 patients exploring the significance of gender in prognostic outcome.** Arch Surg, 129, n. 3, p. 316-324, mar. 1994.

STOLTZ, R. R.; HARRIS, S. I.; KUSS, M. E.; LECOMTE, D. *et al.* **Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects.** Am J Gastroenterol, 97, n. 1, p. 65-71, jan. 2002.

STUBBLEFIELD, J.; KELLY, B. **Melanoma in non-caucasian populations.** Surg Clin North Am, 94, n. 5, p. 1115-1126, ix, out. 2014.

SWETTER, S. M.; TSAO, H.; BICHAKJIAN, C. K.; CURIEL-LEWANDROWSKI, C. *et al.* **Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma.** J Am Acad Dermatol, 80, n. 1, p. 208-250, jan. 2019.

TAS, F.; ERTURK, K. **Patient age and cutaneous malignant melanoma: Elderly patients are likely to have more aggressive histological features and poorer survival.** Mol Clin Oncol, 7, n. 6, p. 1083-1088, dez. 2017.

TOHME, S.; SIMMONS, R. L.; TSUNG, A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. **Cancer Res**, 77, n. 7, p. 1548-1552, 01 abr. 2017.

TOPUZ, R. D.; GUNDUZ, O.; KARADAG, C. H.; DOKMECI, D. *et al.* **Endocannabinoid and N-acylethanolamide levels in rat brain and spinal cord following systemic dipyrone and paracetamol administration.** Can J Physiol Pharmacol, p. 1-7, 8 jul. 2019.

VADIVELU, N.; CHANG, D.; HELANDER, E. M.; BORDELON, G. J. *et al.* **Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol: A Comprehensive Review.** Anesthesiol Clin, 35, n. 2, p. e1-e20, jun. 2017.

VAZQUEZ, E.; HERNANDEZ, N.; ESCOBAR, W.; VANEGAS, H. **Antinociception induced by intravenous dipyrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats.** Brain Res, 1048, n. 1-2, p. 211-217, jun. 28 2005.

WALKER, W.; ROTONDO, D. **Prostaglandin E2 is a potent regulator of interleukin-12- and interleukin-18-induced natural killer cell interferon-gamma synthesis.** Immunology, 111, n. 3, p. 298-305, mar. 2004.

WEINSTOCK, M. A.; LOTT, J. P.; WANG, Q.; TITUS, L. J. *et al.* **Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries.** Br J Dermatol, 176, n. 4, p. 949-954, abr. 2017.

WHITEMAN, D. C.; WHITEMAN, C. A.; GREEN, A. C. **Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies.** Cancer Causes Control, 12, n. 1, p. 69-82, jan. 2001.

World Health Organization (WHO). **International classification of diseases for oncology (ICD-O).** 3. ed. Geneva: WHO, 2013.

WU, W. K.; SUNG, J. J.; LEE, C. W.; YU, J. *et al.* **Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms.** Cancer Lett, 295, n. 1, p. 7-16, 1 set. 2010.

YAN, T.; ZHANG, G. H.; WANG, B. N.; SUN, L. *et al.* **Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study.** BMC anesthesiology, 18, n. 1, p. 131, 2018.

YEH, C. C.; LIN, J. T.; JENG, L. B.; HO, H. J. *et al.* **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are associated with reduced risk of early hepatocellular carcinoma recurrence after curative liver resection: a nationwide cohort study.** Ann Surg, 261, n. 3, p. 521-526, mar. 2015.

YOUNG, S. H.; CHAU, G. Y.; LEE, I. C.; YEH, Y. C. *et al.* **Aspirin is associated with low recurrent risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after curative resection.** J Formos Med Assoc, 16 mai. 2019.

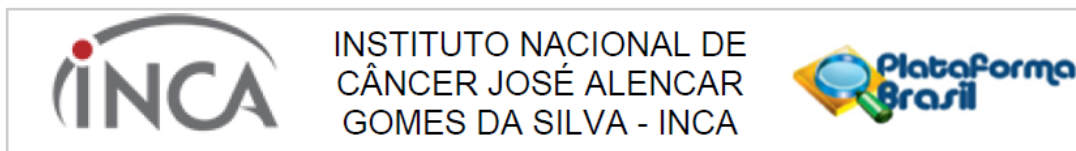
ZHANG, Y.; LI, H. J.; WANG, D. X.; JIA, H. Q. *et al.* **Impact of inhalational versus intravenous anaesthesia on early delirium and long-term survival in elderly patients after cancer surgery: study protocol of a multicentre, open-label, and randomised controlled trial.** BMJ open, 7, n. 11, p. e018607, 2017.

ZHOU, P.; QIN, J.; LI, Y.; LI, G. *et al.* **Combination therapy of PKCzeta and COX-2 inhibitors synergistically suppress melanoma metastasis.** J Exp Clin Cancer Res, 36, n. 1, p. 115, 2 set. 2017.

ZHU, J.; TRILLSCH, F.; MAYR, D.; KUHN, C. *et al.* **Prostaglandin receptor EP3 regulates cell proliferation and migration with impact on survival of endometrial cancer patients.** Oncotarget, 9, n. 1, p. 982-994, 2 jan. 2018.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I - PARECERES DE APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA PELO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto da técnica anestésica na sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com diagnóstico de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela

Pesquisador: Bruno Luís de Castro Araujo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74845417.5.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer II

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.334.144

Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.283.498, datado de 19 de Setembro de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.283.498, datado de 19 de Setembro de 2017.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.283.498, datado de 19 de Setembro de 2017.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.283.498, datado de 19 de Setembro de 2017.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.283.498, datado de 19 de Setembro de 2017.

Recomendações:

Não se aplica.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.334.144

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se da análise das respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.283.498, datado de 19 de Setembro de 2017:

1. Quanto ao projeto de pesquisa (documentos “projeto_melanoma_tec_anestesica.docx” e “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_970997.pdf”):

1.1. No item “Riscos” foi informado “Não há, por tratar-se de análise retrospectiva”. Cabe ressaltar que, de acordo com a Resolução CNS 466/2012 considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade: “Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente” (Resolução CNS 466/2012, item II.22). No caso do projeto em análise, o risco potencial está relacionado a uma eventual perda de confidencialidade. Solicita-se informar que os riscos potenciais se referem à possível quebra de anonimato dos dados (perda de confidencialidade), o que será evitado através da restrição de acesso das planilhas somente à equipe de pesquisa e guarda em local restrito. Solicita-se adequação.

RESPOSTA:

O texto acima citado foi trocado por:

“O risco potencial da pesquisa é a perda da confidencialidade dos dados dos pacientes. Para minimizar tais riscos, os dados extraídos pelos pesquisadores responsáveis pela coleta dos dados serão compartilhados com os outros pesquisadores responsáveis por outras etapas da análise dos dados somente por numeração relativa ao projeto, sem nome ou número do prontuário, de forma a reduzir ao máximo a perda do anonimato inclusive entre os pesquisadores participantes da pesquisa. Haverá também restrição de acesso das planilhas somente à equipe de pesquisa e guarda em local restrito”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

1.2. No item “Benefícios” foi informado “Avaliar a influência da técnica anestésica no prognóstico de pacientes portadores de melanoma maligno, possibilitando melhora de cuidado aos pacientes”. Cabe ressaltar que, de acordo com a o item II.4 da Resolução CNS 466/2012, benefícios da

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.334.144

pesquisa é definido como “[...] proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa”. No caso do projeto em análise, solicita-se informar os potenciais benefícios indiretos para os participantes de pesquisa.

RESPOSTA:

O texto acima citado foi trocado por:

O presente estudo irá avaliar a influência da técnica anestésica no prognóstico de pacientes portadores de melanoma maligno. O resultado do estudo auxiliara à aplicação de cuidados médicos de forma mais segura, no caso fármacos anestésicos, a pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos para tratamento do melanoma.

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

1.3. No item “Metodologia” foi informado que será registrado “Número de matrícula”. Cabe ressaltar que sob nenhuma circunstância poderá constar informações que permitam a identificação dos participantes de pesquisa. O pesquisador principal deverá garantir a anonimização dos dados através do uso de formulários específicos. Solicita-se adequação.

RESPOSTA:

O dado número de matrícula foi excluído da metodologia, pois o mesmo não será encaminhado à análise estatística.

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

1.4. Tendo em vista que o sigilo e a confidencialidade são direitos dos participantes de pesquisa, solicita-se descrever no projeto de pesquisa como as informações serão anonimizadas antes de serem encaminhados para os outros membros da equipe de estudo.

RESPOSTA:

Serão coletados os dados pertinentes nos prontuários médicos de pacientes nos quais foi realizada biópsia do linfonodo sentinela, mediante pesquisa nos registros da Seção de Tecidos Ósseos e Conectivos e nos Arquivos Médicos do INCA. Os dados serão coletados pelos pesquisadores Bruno

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.334.144

Luís de Castro Araujo e José Francisco Neto Rezende em formulários específicos e posteriormente alimentarão planilha elaborada em Microsoft Excel®. Serão encaminhados posteriormente para análise estatística e avaliação de outros pesquisadores pertinentes em planilha específica, já sem qualquer forma de identificação dos pacientes de forma a preservar-se a privacidade dos participantes da pesquisa

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

1.5. No item “Análise estatística” lê-se “Quando procedidas comparações de médias ou medianas, o teste t de Student ou Mann-Whitney. Para verificar associação entre variáveis discretas o teste não paramétrico de χ^2 ($q -$ quadrado) de Pearson”. Essas análises não são compatíveis com nenhum dos objetivos do estudo. Solicita-se adequação.

RESPOSTA:

A sobrevida global (SG) será calculada do momento do diagnóstico até o óbito ou o último contato registrado. A sobrevida livre de doença (SLD) será calculada a partir da data do diagnóstico até recidiva de doença ou morte por qualquer causa. Associação entre características clínicas será avaliada com o qui-quadrado de Pearson. O método de Kaplan-Meier será empregado para o cálculo de sobrevida e o logrank para obter os valores de p. Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos.

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

1.6. O projeto foi cadastrado com o título “Avaliação do valor prognóstico da técnica anestésica na sobrevida e sobrevida livre de doença em pacientes portadores de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela”. Solicita-se adequação do título levando em consideração os objetivos propostos.

RESPOSTA:

O título do projeto foi alterado para: “Avaliação do impacto da técnica anestésica na sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com diagnóstico de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela”

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.334.144

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

2. Quanto ao Orçamento Financeiro:

O orçamento apresentado não está de acordo com o solicitado no item 3.3 da Norma Operacional CNS Nº 001/2013. Solicita-se apresentar orçamento financeiro detalhado.

RESPOSTA:

Os custos com eventuais despesas com material de escritório e cópias serão arcados pelos pesquisadores não havendo nenhum custo ou prejuízo financeiro para a instituição. Estima-se um custo com material de escritório de cerca de R\$100,00 com material de escritório (R\$20 reais com 500 folhas A4 + R\$80 para reposição de tonner de uso pessoal do pesquisador principal) arcados inteiramente pelo pesquisador principal. Não será necessária qualquer nova avaliação presencial dos pacientes, não haverá portanto custos com transporte ou ressarcimento dos pacientes. Os pesquisadores responsáveis já realizam funções assistenciais / de pesquisa dentro da instituição, não necessitando de nenhuma remuneração referente especificamente ao estudo.

Os equipamentos médicos necessários encontram-se disponíveis no centro cirúrgico do Hospital do INCA e foram usados na rotina assistencial de tratamento dos pacientes, sem ônus adicional para a instituição e não será efetuada qualquer intervenção neste subprojeto especificamente que possa gerar custos adicionais, sem nenhuma remuneração específica aos pesquisadores e colaboradores.

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

3. Quanto ao Cronograma

No campo "4) Finalidade da Pesquisa" do documento "5formulario_submissao_melanoma_anestesia.pdf" (postado em 29/08/2017) foi informado "Mestrado", entretanto no Cronograma de Execução não foram incluídas as etapas correspondentes. Solicitam-se esclarecimentos e/ou adequação.

RESPOSTA:

Foi alterado o cronograma da pesquisa.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.334.144

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

4. Quanto ao Formulário para Submissão de Estudos no INCA:

Conforme normativa do CEP-INCA, os estudos onde o Investigador Principal ou seus Colaboradores são também chefes de Unidade ou Serviço da Instituição, a concordância do(s) Serviço(s) para a realização do estudo deverá ser assinada pelo substituto ou a Chefia Imediata da Unidade e/ou Serviço. Solicita-se adequação.

RESPOSTA:

O formulário assinado pelas chefias dos serviços em questão ou superiores hierárquicos aos chefes de serviço encontra-se em anexo na plataforma Brasil

ANÁLISE: PENDÊNCIA RESOLVIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_970997.pdf	13/10/2017 23:53:32		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	13/10/2017 23:51:50	Bruno Luís de Castro Araujo	Aceito
Outros	formulario_submissao_melanoma_anestesia.pdf	13/10/2017 23:50:49	Bruno Luís de Castro Araujo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_melanoma_anestesia.pdf	13/10/2017 23:47:23	Bruno Luís de Castro Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_2_alteracoes_marcadas.docx	09/10/2017 19:19:26	Bruno Luís de Castro Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_2.pdf	09/10/2017 19:18:56	Bruno Luís de Castro Araujo	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.334.144

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_2.docx	09/10/2017 19:15:55	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_CEP.doc	09/10/2017 19:12:17	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	3carta_de_esclarecimento_subprojeto.p df	08/08/2017 14:09:34	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2justificativa_ausencia_tcle_BLS_para_ melanoma_anestesia.pdf	08/08/2017 14:08:59	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4declaracoes_pesquisador_melanoma_ anestesia.pdf	08/08/2017 14:08:45	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	carta_de_esclarecimento_subprojeto.do cx	08/08/2017 13:24:41	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_ausencia_tcle_BLS_para_m elanoma_anestesia.doc	08/08/2017 13:22:21	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracoes_pesquisador_melanoma_a nestesia.doc	08/08/2017 13:20:27	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 17 de Outubro de 2017

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do impacto da técnica anestésica na sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com diagnóstico de melanoma maligno submetidos a biópsia de linfonodo sentinela

Pesquisador: Bruno Luís de Castro Araujo

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 74845417.5.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer II

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.931.652

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.334.144, datado de 17 de Outubro de 2017.

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do prazo de inclusão de participantes de pesquisa mudando de 01/05/2000 a 01/5/2010 para 01/05/2000 a 31/12/2013, tendo em vista que novos casos completaram o tempo de seguimento necessário para a avaliação do desfecho primário. Além disso solicita alteração do cronograma constante no item 7, página 8, adaptado para atender à necessidade de busca nos novos prontuários (arquivo "emenda1.pdf").

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do prazo de inclusão de participantes de pesquisa mudando de 01/05/2000 a 01/5/2010 para 01/05/2000 a 31/12/2013, tendo em vista que novos casos completaram o tempo de seguimento necessário para a avaliação do desfecho primário. Além disso solicita alteração do cronograma constante no item 7, página 8, adaptado para atender à necessidade de busca nos novos prontuários (arquivo "emenda1.pdf").

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do prazo de inclusão de participantes de pesquisa mudando de 01/05/2000 a 01/5/2010 para 01/05/2000 a 31/12/2013, tendo em vista que novos casos completaram o tempo de seguimento necessário para a avaliação do desfecho

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 2.931.652

primário. Além disso solicita alteração do cronograma constante no item 7, página 8, adaptado para atender à necessidade de busca nos novos prontuários (arquivo "emenda1.pdf").

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do prazo de inclusão de participantes de pesquisa mudando de 01/05/2000 a 01/5/2010 para 01/05/2000 a 31/12/2013, tendo em vista que novos casos completaram o tempo de seguimento necessário para a avaliação do desfecho primário. Além disso solicita alteração do cronograma constante no item 7, página 8, adaptado para atender à necessidade de busca nos novos prontuários (arquivo "emenda1.pdf").

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda trata da solicitação de ampliação do prazo de inclusão de participantes de pesquisa mudando de 01/05/2000 a 01/5/2010 para 01/05/2000 a 31/12/2013, tendo em vista que novos casos completaram o tempo de seguimento necessário para a avaliação do desfecho primário. Além disso solicita alteração do cronograma constante no item 7, página 8, adaptado para atender à necessidade de busca nos novos prontuários (arquivo "emenda1.pdf").

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1230680 E1.pdf	01/10/2018 14:46:30		Aceito
Outros	emenda1.pdf	30/09/2018 17:56:40	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	emenda1.docx	30/09/2018 17:48:12	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Continuação do Parecer: 2.931.652

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_3_alt_marcadas.docx	30/09/2018 17:29:06	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_3.docx	30/09/2018 17:28:55	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v_3.pdf	30/09/2018 17:27:49	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	13/10/2017 23:51:50	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	formulario_submissao_melanoma_anestesia.pdf	13/10/2017 23:50:49	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_melanoma_anestesia.pdf	13/10/2017 23:47:23	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_CEP.doc	09/10/2017 19:12:17	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	3carta_de_esclarecimento_subprojeto.pdf	08/08/2017 14:09:34	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	2justificativa_ausencia_tcle_BLS_para_melanoma_anestesia.pdf	08/08/2017 14:08:59	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4declaracoes_pesquisador_melanoma_anestesia.pdf	08/08/2017 14:08:45	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Outros	carta_de_esclarecimento_subprojeto.docx	08/08/2017 13:24:41	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_ausencia_tcle_BLS_para_melanoma_anestesia.doc	08/08/2017 13:22:21	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracoes_pesquisador_melanoma_anestesia.doc	08/08/2017 13:20:27	Bruno Luis de Castro Araujo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 2.931.652

RIO DE JANEIRO, 02 de Outubro de 2018

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Página 04 de 04

8.2 ANEXO II - CARTA DE CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO REFERENTE À DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

De: Anaesthesia

Enviado:segunda-feira, 3 de fevereiro de 2020 17:15

Para: Bruno Luís de Castro Araujo Araujo

Assunto: Submission acknowledgment for Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after cutaneous melanoma surgery: a retrospective cohort study



Re: ANAE.2020.00093 – Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after cutaneous melanoma surgery: a retrospective cohort study

Dear Dr. Araujo

Thank you for submitting to *Anaesthesia*. This is to acknowledge safe receipt of your submission.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <https://www.editorialmanager.com/anae/>.

We aim to provide feedback to authors within 2 weeks. However, this can take longer depending on the extent to which opinions from external reviewers are invited. Please do get in contact if you have any queries.

Yours sincerely

Rona Gloag
Editorial Coordinator, *Anaesthesia*
Association of Anaesthetists

Email: anaesthesia@anaesthetists.org

Anaesthesia website: www.anaesthesia-journal.org
Guidance for authors: www.anaesthesia-journal.org/guidance
Association of Anaesthetists: www.aagbi.org

Visit the Wiley Author Services website: authorservices.wiley.com/home.html

- for guidance on preparing your article, including language support
- for support for authors on submission of articles
- for support throughout the publication process once accepted
- for the ability to publish Open Access, with free access to your published articles
- for support for promoting articles once published

Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland. Registered as a company limited by guarantee no. [1888799](#) (England). AAGBI Foundation. Registered as a company limited by guarantee no. [1963975](#) (England), as a charity in England & Wales no. 293575 and in Scotland no. SC040697. Association of Anaesthetists is the brand name used to refer to both the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland and its related charity, AAGBI Foundation.

Please be aware that if you ask to have your user record removed, we will retain your name in the records concerning manuscripts for which you were an author, reviewer, or editor.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. [Remove my information/details](#). Please contact the publication office if you have any questions.

8.3 ANEXO III - PRIMEIRO ARTIGO REFERENTE À LINHA DE PESQUISA DO MESTRADO

relapses were observed over a period of more than one year after CO₂ laser treatment.

In the present case, a CO₂ surgical laser was used to irradiate both the HKPs and the surrounding area to a depth just under the basal layer, suggesting that the surgical laser may have depleted the sensory neurons that had invaded the epidermis. The nerve fibres that reach the epidermis are mainly C-fibres, not A-fibres [7]. Sensory C-fibres play an important role in the neuronal transmission of itch [8]. Therefore, in LA, the elongated fibres involved in the increased cutaneous sensory sensitivity and the induction of itching may be C-fibres. A previous report showed that the CO₂ laser affects C-fibres [9]. Taken together, the depletion of the diseased epidermis by surgical laser treatment may improve the increased cutaneous sensory sensitivity and itch in LA patients. Interestingly, the CO₂ surgical laser treatment also reduces the number of cutaneous mast cells [10]. The effect of the surgical laser on mast cells could also play a role in the improvement of itching.

In summary, these results suggest that the treatment of refractory LA with a CO₂ surgical laser mounted with a computerised scanner is useful for both improving HKPs as well as the associated itching, which is linked to increased cutaneous sensory sensitivity. ■

Disclosure. Financial support: none. Conflict of interest: none.

¹ Department of Dermatology,
² Applied Pharmacology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan <konn0907@med.u-toyama.ac.jp>

Ko KAGOYAMA¹
Tsugunobu ANDOH²
Tadamichi SHIMIZU¹

1. Tay CH, Dacosta JL. Lichen amyloidosis. Clinical study of 40 cases. *Br J Dermatol* 1970; 82: 129-36.
2. Salim T, Shenoi SD, Balachandran C, Mehta VR. Lichen amyloidosis: a study of clinical, histopathologic and immunofluorescence findings in 30 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 166-9.
3. Lee C, Tham SN, Tan T. Initial experience with CO₂ laser in treating dermatological conditions. *Ann Acad Med Singapore* 1987; 16: 713-5.
4. Esmat S, Fawzi M, Gawdat H, Ali H, Sayed S. Efficacy of different modes of fractional CO₂ laser in the treatment of primary cutaneous amyloidosis: a randomized clinical trial. *Lasers Surg Med* 2015; 47: 388-95.
5. Andoh T, Shimizu T. Increase in sensory sensitivity around, but not in the central part of, the hyperkeratotic papule in lichen amyloidosis. *Br J Dermatol* 2017; 177: e143-4.
6. Tominaga M, Tengara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 40-6.
7. Andoh T, Asakawa Y, Kuraishi Y. Non-myelinated C-fibers, but not myelinated A-fibers, elongate into the epidermis in dry skin with itch. *Neurosci Lett* 2018; 672: 84-9.
8. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003-8.
9. Fan RJ, Kung JC, Olausson BA, Shyu BC. Nocifensive behaviors components evoked by brief laser pulses are mediated by C fibers. *Physiol Behav* 2009; 98: 108-17.
10. Azevedo LH, de Sousa SC, Correa L, et al. Mast cell concentration in the wound healing process of incisions made by different instruments. *Lasers Med Sci* 2009; 24: 585-90.

doi:10.1684/ejd.2018.3413

Prognostic impact of tumescent local anaesthesia on survival and recurrence of melanoma following lymphadenectomy

We read the article by Kofler *et al.* with great interest [1]. The investigators found that distant metastases-free survival in patients with general anaesthesia was statistically significantly worse relative to those with tumescent local anaesthesia. The authors further described a trend towards increased survival with tumescent local anaesthesia regarding recurrence-free and melanoma-specific survival. The influence of the anaesthetic technique on long-term outcomes after oncologic surgery has been a focus of intensive research in the last decades, however, studies have yielded conflicting results. Interactions between perioperative insults, seeding of cancer cells, the immune system, and anaesthetic agents may vary depending on tumour histology, staging, and surgical procedure. Therefore, the evaluation of the impact of anaesthesia on oncologic outcomes must be tumour specific and as detailed as possible regarding the specific agents used. Some melanoma surgery-related issues should be addressed in order to understand the biological plausibility of the results observed in the study of Kofler *et al.*

Inhalation anaesthetics have been implicated as potentially harmful agents in cancer patients, especially in breast cancer and melanoma patients. In a model of general anaesthesia, C57BL mice were randomized to receive halothane, isoflurane, or oxygen, and all groups received injections of B16 melanoma cells [2]. Increased lung metastasis was observed in the groups exposed to isoflurane and halothane in comparison to the group exposed to oxygen. In contrast, propofol appeared to have a protective potential. Propofol has been implicated in favouring a better cellular immunity profile compared to halogenated inhalation anaesthetics and has been demonstrated to induce apoptosis in B16F10 melanoma cells *in vitro* [3]. Amino-amide local anaesthetics increase apoptosis in a concentration-dependent manner and reduce the viability of melanoma cells *in vitro* [4]. Published observational clinical data comparing general anaesthesia with local and regional anaesthesia in melanoma surgery show a better outcome or a trend for a better outcome when avoiding general anaesthesia [5-7]. A trial evaluating the effect of spinal anaesthesia in comparison to general anaesthesia on the overall survival of patients undergoing inguinal lymphadenectomy is underway and may answer some additional questions [8].

Data published from previous experimental and epidemiological studies should be considered when analysing lymphadenectomy procedures with tumescent local anaesthetics and without halogenated inhalation general anaesthetics. The fear of surgeons regarding tumour dissemination as a consequence of local and regional anaesthetic techniques is common in clinical practice, but this lacks a scientific background. A formulation of adequate hypotheses would improve the data obtained. Therefore, tumescent regional anaesthesia may improve the prognosis in melanoma patients through direct cytotoxic effects of local anaesthetics and by avoiding inhalation halogenated anaesthetics and opioids. Further studies are warranted to test this hypothesis and provide insight into this topic. ■

Disclosure. Acknowledgements. none. Financial support: none. Conflict of interest: none.

¹ Department of Anesthesiology, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil
² Clinical Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA) and Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brazil
³ Clinical Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil
 <brunoaraujomed@yahoo.com.br>

Bruno Luis DE CASTRO ARAUJO¹
 Luiz Claudio SANTOS THULER²
 Andreia Cristina DE MELO³

1. Kofler L, Breuninger H, Häfner HM, et al. Lymph node dissection for melanoma using tumescence local anaesthesia: an observational study. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 177-85.
2. Moudgil GC, Singal DP. Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice. *Can J Anaesth* 1997; 44: 90-4.
3. Shang Z, Feng H, Cui L, Wang W, Fu H. Propofol promotes apoptosis and suppresses the HOTAIR-mediated mTOR/p70S6K signaling pathway in melanoma cells. *Oncol Lett* 2018; 15: 630-4.
4. Kang DK, Zhao LY, Wang HL. Cytotoxic effects of local anesthesia through lidocaine/ropivacaine on human melanoma cell lines. *Braz J Anesthesiol* 2016; 66: 594-602.
5. Melchi CF, Mele A, Baliva G, et al. Prognostic value of anesthesia type for patients treated for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg* 1995; 21: 786-8.
6. Schlagenhaff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rasser G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10: 165-9.
7. Gottschalk A, Brodner G, Van Aken HK, Ellger B, Althaus S, Schulze HJ. Can regional anaesthesia for lymph-node dissection improve the prognosis in malignant melanoma? *Br J Anaesth* 2012; 109: 253-9.
8. University Hospital Muenster. Anesthesia and cancer recurrence in malignant melanoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588847>. NLM identifier: NCT01588847. Accessed May 10, 2018.

doi:10.1684/ejd.2018.3414

Dyschromatosis symmetrica hereditaria may be successfully controlled by topical sunscreen

Dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH) is caused by a heterozygous *ADARI* mutation [1] and is characterized by a mixture of hyper- and hypo-pigmented small macules on the extremities. No satisfactory causal treatments have been developed. Here, we report a patient with DSH whose skin lesions were successfully controlled by topical sunscreen. The proband was a five-year-old Japanese girl. Dyschromatosis had been recognized on the dorsal hands from two years of age and had extended to the upper arms and lower legs (figure 1C). She had freckle-like macules on her cheeks (figure 1B). Her father recalled having similar lesions on his hands and feet from the age of four years, and his lesions

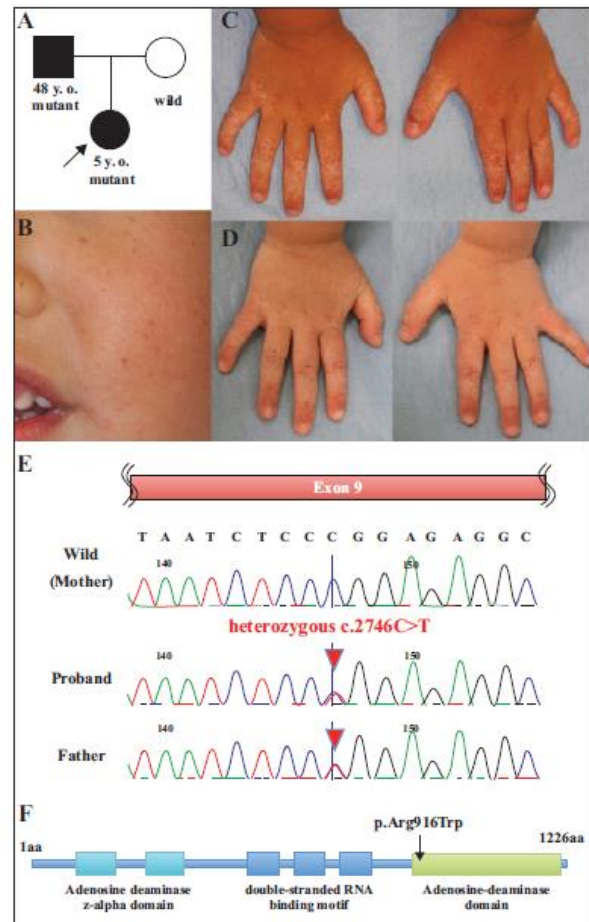


Figure 1. Clinical features and mutation analysis of the present case of DSH. A) The pedigree of the proband's family. The closed circles and squares indicate individuals with DSH skin manifestations. The proband and her father were generally healthy. The heterozygous *ADARI* mutation, p.Arg916Trp, was confirmed in the proband and her father. B-D) Skin manifestations of the proband. On the cheek, typical 5-mm hyper-pigmented "freckle-like" macules are observed (B), and a mixture of hyper- and hypo-pigmented macules are evident on the dorsal hand (C). The clinical photographs in (C) were taken in early summer (June), before the start of topical sunscreen, and after nine months of sunscreen use, the lesions decreased in early spring (March) of the subsequent year (D). E) Sequence analysis of the heterozygous mutation, c.2746C > T (p.Arg916Trp), of *ADARI* based on peripheral blood leukocyte DNA from the proband and her father. F) The domain structure of *ADARI* and the mutation in the adenosine-deaminase domain of *ADARI* in the family.

had extended to the forearms and thighs. These lesions were defined as moderate or severe [2]. We suspected the diagnosis of DSH and performed mutation analysis of the *ADARI* gene.

The local institutional review board approved this study, and all the participants provided written informed consent. Mutation analysis, performed as previously reported [3], led to identification of the heterozygous mutation, c.2746C > T, in *ADARI* of the proband and her father

BMJ Open Impact of general anaesthesia in overall and disease-free survival compared to other types of anaesthesia in patients undergoing surgery for cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis protocol

Bruno Luís de Castro Araujo,¹ Jadivan Leite de Oliveira,² Flavia de Miranda Corrêa,³ Luis Eduardo Santos Fontes,⁴ Andreia Cristina de Melo,⁵ Luiz Claudio Santos Thuler^{5,6}

To cite: Araujo BLC, de Oliveira JL, Corrêa FM, *et al.* Impact of general anaesthesia in overall and disease-free survival compared to other types of anaesthesia in patients undergoing surgery for cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2019;9:e027993. doi:10.1136/bmjopen-2018-027993

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027993>).

Received 17 November 2018
Revised 22 May 2019
Accepted 3 July 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Bruno Luís de Castro Araujo;
brunorajomed@yahoo.com.br

ABSTRACT

Introduction Cutaneous melanoma is an aggressive type of skin cancer. Anaesthetic agents may have an impact on the immune response, postoperative neurohumoral response and tumour progression. This systematic review aims to evaluate the impact of general anaesthesia on overall and disease-free survival compared with other types anaesthesia in patients undergoing surgery for cutaneous melanoma.

Methods and analysis The review will analyse data from controlled and observational studies of patients undergoing surgery for melanoma under general anaesthesia compared with other types of anaesthesia. The primary outcomes are overall survival and disease-free survival. The secondary outcomes are health-related quality of life, time to tumour progression, distant disease-free survival, time to treatment failure, cancer-specific survival, biochemical recurrence, return of intended oncological therapy, days alive and out of the hospital at 90 days, cost analysis and adverse events. A comprehensive literature search will be performed using the MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Web of Science, LILACS and IBECs databases. Grey literature will also be searched. Risk of methodological bias will be assessed using The Cochrane Collaboration's revised tool for assessing risk of bias in randomised trials (RoB 2.0) and the Newcastle–Ottawa scale. Two reviewers will independently assess the eligibility of studies and risk of bias; a third author will solve discrepancies. One author will perform data extraction and the other will check the process and data. Qualitative analysis will be carried out using all included studies. A meta-analysis using a random-effects model for pooled risk estimates will be carried out for the two main outcomes and for selected secondary outcomes if they conform to previously stated criteria. The GRADE approach will be used to summarise the quality of evidence.

Ethics and dissemination Ethics approval is not required as we analyse data from previously reported studies. **PROSPERO registration number** CRD42018114918.

Strengths and limitations of this study

- This will be the first comprehensive systematic review designed specifically to assess the impact of anaesthetic technique on overall and disease-free survival in melanoma.
- The inclusion of non-randomised studies is both a strength and a limitation of the protocol.
- Observational studies will not be combined with randomised controlled trials and quasi-randomised trials, limiting the influence of study design on the effects measured in this meta-analysis.
- A rigorous and sensitive search will be performed to maximise comprehensiveness and minimise bias.
- The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation approach will be used to inform conclusions in an appropriate manner.

INTRODUCTION

Cutaneous melanoma is the most lethal form of skin cancer.¹ It is the 21st most frequent cancer worldwide with a rising incidence, probably due to the increase in life expectancy.² Early stages of melanoma may be cured by excision of primary lesion, but advanced disease is still a challenge despite the recent advances in treatment. There are many factors that lead to a recurrence of cutaneous melanoma after primary surgery. The main prognostic factors are the histological type, Breslow depth, cutaneous layer invasion (Clark level), regression, mitosis, ulceration on primary lesion, satellite and 'in transit' lesions, lymphatic involvement and metastatic spread.³

Recently, the impact of the anaesthetic technique on recurrence rates of many types



of tumours has been a point of intense debate. Retrospective clinical evidence has found a protective effect of some anaesthetics over others in many tumour types, including, but not limited to colon,⁴ breast,⁵ laryngeal,⁶ ovarian,⁷ prostate,⁸ bladder⁹ and cutaneous melanoma.¹⁰

Surgery can activate the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.¹¹ This leads to an increase in the sympathetic tone, release of adrenocorticotropic hormone and synthesis of corticosteroids and catecholamines by the adrenal gland.¹¹ Thus, surgery is considered to be an important contributory factor for the clinical evolution of cancer. Inhalational anaesthetics are being investigated as an important facilitator for perioperative tumour dissemination.¹² They may cause inhibition of cellular immunity and promote angiogenesis and cellular proliferation.¹³ Basic research in anaesthetic-induced organ protection provides important information regarding cellular signalling, especially, hypoxia-inducible factors (HIFs).¹⁴ Halogenated inhalational anaesthetics can induce HIFs, possibly resulting in a cardiac, cerebral, hepatic and renal cytoprotection described as 'anaesthetic preconditioning'.¹⁴ The HIF system is essential for adaptation to the reduced supply of oxygen to healthy cells; however, it also helps the continued survival of tumour cells.¹⁴ There is a large body of evidence regarding the relationship of HIFs with cancer.¹⁵

Experimental data support the hypothesis of anaesthetics influencing melanoma cells. Exposure to halothane and isoflurane, when compared with oxygen, was correlated to an increased number of lung metastasis in C57BL mice model injected with B16 melanoma cells.¹⁶ In contrast, propofol induced apoptosis of B16F10 melanoma cells 'in vitro'.¹⁷ Lidocaine and ropivacaine reduced the viability of melanoma cells and increased apoptosis in a concentration-dependent manner 'in vitro'.¹⁸ The first report of impaired survival associated with the use of general anaesthesia for melanoma surgery was published by Seebacher *et al*;¹⁰ subsequent investigators achieved conflicting results.^{10 19-21}

Changes in institutional anaesthesia protocols to avoid general anaesthesia can impact the cost and the overall safety of surgical procedure. Therefore, a systematic review and analysis of overall and disease-free survival may modify clinical practice. This systematic review may influence the choice of anaesthetic technique among anaesthetists, dermatologists, surgical oncologists and patients.

The main objective of the proposed study is to evaluate the relationship between the anaesthetic technique and the overall and disease-free survival of malignant melanoma patients undergoing surgical resection. The question formulated to fulfil the study objective is: does general anaesthesia imply worse overall or disease-free survival rate compared with other types of anaesthesia in patients undergoing surgery for cutaneous melanoma? The secondary objectives are assessment of health-related quality of life, time to tumour progression, distant disease-free survival, time to treatment failure, cancer-specific survival, biochemical recurrence, return of intended

oncological therapy, days alive and out of the hospital at 90 days, costs and adverse events.

This systematic review protocol was designed in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols (PRISMA-P) statement.²² The Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) proposal for reporting observational studies was also used as a reference for protocol development.²³ This systematic review has no specific funding. The systematic review protocol was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) on 16 November 2018 and has not been updated (registration number CRD42018114918). A protocol amendment with the modifications of the systematic review protocol following the peer review during the *BMJ Open* editorial process will be described in detail, including the date and the rationale; this will be reported in the PROSPERO database.

METHODS AND ANALYSIS

Eligibility criteria

Participants

The systematic review will include human studies evaluating patients undergoing surgery for cutaneous melanoma. Non-cutaneous melanomas will not be included in the review. If the term 'melanoma' is included in the text of the manuscript, it will be assumed to imply cutaneous melanoma, since it is the most frequent subtype of the disease. Studies with fewer than 10 participants on each arm will be excluded. No age, sex, or race restrictions will be applied. In case of studies that involve the overlap of patients, only the most recent article will be chosen for inclusion.

Study design

Randomised controlled trials (RCTs), quasi-randomised trials and non-randomised studies (cohort and case-control studies) will be included in the final analysis.

Interventions

To be included in the review, the study must report a comparison of patients who underwent general anaesthesia with other types of anaesthesia. Techniques other than general anaesthesia will be aggregated as a single group in each study.

Outcomes

The aim is to assess if the use of general anaesthesia results in a higher risk of death or recurrence in melanoma patients. The primary outcomes are overall survival and disease-free survival. The secondary outcomes are health-related quality of life, time to tumour progression, distant disease-free survival, time to treatment failure, cancer-specific survival, biochemical recurrence, return of intended oncological therapy, days alive and out of the hospital at 90 days, cost analysis and adverse events. Outcomes are not part of the eligibility criteria to be

included in the review. Results of individual studies not including predefined outcomes will be reported in the body of the article or in an appendix according to the authors conclusions regarding the relevance of individual studies.

Timing

No timing restriction will be applied. All potentially relevant articles available in the selected databases will be included in the review.

Setting and language

The initial triage of articles will require a title in English. No other language restrictions will be applied and articles in other languages will be translated when necessary for analysing eligibility criteria, evaluating risk of bias and data extraction. The authors of the original articles will be contacted when deemed necessary, first by email, and then through other digital platforms (eg, LinkedIn, ORCID and ResearchGate) and correspondence.

Information sources

The main electronic databases accessed will be MEDLINE (PubMed interface), Excerpta Medica database (EMBASE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science (online search engine, using all available databases), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (in Portuguese: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*—LILACS) and The Spanish Bibliographic Index of the Health Sciences (in Spanish: *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud*—IBECS). We will include studies published from the start of indexing until 30 October 2018.

Other sources

Hand searches of the first 200 citations on Google Scholar will be performed. Reference lists of the included articles, reviews and citing articles searched using the Web of Science database will be checked. Grey literature will be searched using the Open Grey (<http://www.open-grey.eu>) and the Open Access Theses and Dissertations (<https://oatd.org>) registries. The International Clinical Trials Registry Platform search portal (<http://apps.who.int/trialsearch>) will also be accessed.

Search strategy

Search terms are designed to address the Patient, Intervention, Comparison, Outcome standards. Patients will be searched using melanoma-related terms. For interventions and comparisons, anaesthesia related terms will be used. The authors of the systematic review decided to exclude the outcomes and any specific term related to the study design to increase the sensitivity of the search strategy. The specific search strategies were developed by one author (BLCA) and reviewed by a Health Science Librarian with expertise in systematic review searches. MEDLINE, EMBASE and LILACS searches were chosen according to specific Medical Subject Headings (MeSH),

Table 1 PubMed search strategy

Database	Search
PubMed	1. Anesthesia[MeSH Terms] 2. Anesthetics[MeSH Terms] 3. Anesthesiology[MeSH Terms] 4. Anest*[Title/Abstract] 5. Anaest*[Title/Abstract] 6. Analg*[Title/Abstract] 7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 8. Melanoma[MeSH Terms] 9. Melanoma*[Title/Abstract] 10. #8 OR #9 11. #7 AND #10

Embase subject headings (Emtree) and Health Sciences Descriptors (in Portuguese: *Descritores em Ciências da Saúde*—DeCS) terms, respectively. The search strategy for PubMed is described in table 1 and the complete search strategies are reported in Appendix 1.

Data management

EndNote web will be used for reference management; Rayyan (Qatar Computing Research Institute) web application will be used for the process of selection of studies. Cochrane Collaboration's Review Manager (RevMan) software and R software will be used for systematic review data management and statistical analysis.

Selection of studies

Two authors (BLCA and JLO) will check all the references in the databases. Independent evaluation will be carried out using a stepwise approach for screening, eligibility and inclusion of studies. Inter-rater agreement within the screening process will be assessed by using Cohen's kappa statistic in each step and reported.²⁴ In the screening phase, articles selected by at least one of the authors will be submitted to full-text evaluation in the eligibility phase if a consensus is not reached between authors. Disagreements will be resolved by consensus or at the discretion of the senior researcher (LCST). One review author (BLCA) will extract the data to the RevMan software and a second author (JLO) will check the process and the data collected.

Risk of bias

The Cochrane Collaboration's revised tool for assessing the risk of bias in randomised trials (RoB 2.0) will be used to evaluate RCTs; the Newcastle–Ottawa scale will be used to assess methodological bias in observational studies. The risk of bias assessment will be conducted by two authors (BLCA and JLO); in case of disagreement, a third author (LCST) will arbitrate. The summary of the assessment of the risk of bias in each category will be reported.

Publication bias

If 10 or more studies are included in the systematic review, a funnel plot visual analysis will be performed for publication bias assessment.

Heterogeneity

Statistical heterogeneity will be assessed using (χ^2) and inconsistency (I^2) tests. Heterogeneity will be quantified by the I^2 test described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions and will be reported as low ($I^2=0\%-25\%$), moderate ($I^2=26\%-50\%$), or high ($I^2>50$).²⁴ If, according to the judgement of the reviewers, clinical, methodological and statistical heterogeneities make pooling of data inappropriate for a specific outcome, the meta-analysis will be omitted for this outcome. However, data of individual studies will be displayed as a forest plot for a better appraisal of the results.

Qualitative analysis

The studies included in the review evaluating the primary and secondary outcomes will be summarised in tables including authorship, year of publication, study sample, design, interventions or arms, comparisons, reported outcomes and results. Other details regarding study design and quality of reports will also be described, addressing the strengths and weaknesses of the body of evidence and how they impact the interpretation of the results of the meta-analysis.

Quantitative analysis

RCTs and quasi-randomised trials will be pooled separately from observational studies for meta-analysis to reduce methodological heterogeneity. Overall and disease-free survival analysis will be quantitatively evaluated if more than one study with the same design is included for a specific endpoint. A meta-analysis will also be performed if more than one study reports the secondary outcomes time to tumour progression, distant disease-free survival, time to treatment failure, cancer specific survival, return of intended oncological therapy and days alive and out of hospital at 90 days. HR estimation will be used as the summary measure for RCTs, quasi-randomised trials and cohort studies; however, days alive out and of the hospital at 90 days will be evaluated using ORs, independent of study design. Case-control studies will be reported using ORs as the summary measure, and the data from this type of study will be reported separately. Effect size will be measured with 95% CIs, and significance will be set at $p<0.05$, with the study as the unit of analysis. Adjusted data will be used if available, to reduce the risk of confounding in observational studies. The use of an adjusted estimate has a higher priority than requiring a similar period of follow-up across studies, because reduction of confounding factors is critical in ensuring the generality of the results. If it is not possible to extract HR data from other sources, Kaplan-Meier curves will be the source of the data, using a pixel-coordinate method of mapping the axes of interest and calculation of percentages. If 5-year overall survival is reported, it will be the preferred follow-up period for HR analysis. When 5-year survival is not reported, we will attempt to contact the authors for this information; if no contact is possible, the longest reported follow-up

period will be chosen. Two-year disease-free survival will be used as the other study outcome. These preferred periods of follow-up were chosen in accordance with recent recommendations for analyses of postoperative cancer outcomes.²⁵ For the secondary outcomes of time-to-event data, the longest reported follow-up period will be used. Minimum follow-up required to be included in the meta-analysis for the time-to event data is estimated at 2 years. Results will be aggregated independent of the duration of follow-up if longer than 2 years. The inclusion of trials outside the target follow-up period will increase the power of the review without impacting the goals of the review. A broad definition regarding patient selection in studies will be used, permitting the inclusion of different stages, surgical procedures and control groups between studies. A random effects model will be used to perform the meta-analysis, considering the anticipated clinical and methodological heterogeneity. A sensitivity analysis will be performed excluding studies with follow-up periods other than 5 year overall and 2 year disease-free survival. Sensitivity analysis will also be carried out after excluding studies that are judged to have a risk of bias to evaluate the impact of clinical and methodological heterogeneity on outcomes. The year of publication (to assess changes in therapy over time) and the anaesthetic technique used in the control group (local, regional, and both) will be used as parameters to perform a meta-regression and subgroup analysis.

Quality of the body of evidence

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach to summarise the quality of evidence for each outcome will be applied.²⁶ The GRADE rating scale assigns high, moderate, low, or very low reliability categories to a body of evidence as detailed elsewhere.²⁶

DISCUSSION

Some of the previous systematic reviews investigating the relationship between exposure to anaesthetic agents on survival and oncological outcomes included different cancer types and anaesthetic agents in the same evaluation.^{27 28} Cancer cannot be treated as a single disease or a group of diseases with a similar response to various treatment modalities. Therefore, systematic reviews on this topic should consider relevance to specific types of cancer regarding tumour biology and specific surgical techniques employed, despite the lack of prospective studies in this field.

The inclusion of cohort and case-control studies in the systematic review may be an expected source of bias. The association between anaesthetic technique and oncological outcomes is not an anticipated endpoint of therapy; we aim to assess the possibility of unexpected harm in this systematic review. Unequivocal evidence of association of the anaesthetic technique with survival outcomes through RCTs may take several decades to establish. Such studies

are expensive, take a long period of time and require extensive follow-up. Hence, they are usually outside the scope of regular anaesthesia research. Decision-making is complex in the absence of such high-quality evidence, because evidence of harm is difficult to establish, though harm may occur in some instances. Therefore, observational data must be carefully assessed, especially when prospective data is inadequate. Adjusted data from observational studies by pooled analysis will be used to overcome confounding factors. Observational studies will not be combined with RCTs or quasi-randomised trials, limiting the influence of study design on the effects measured by this meta-analysis.

A recent consensus of experts in the field of anaesthesiology defined the main outcomes to be chosen when evaluating the impact of anaesthesia techniques on cancer outcomes.²⁵ The endpoints chosen for this systematic review are based on this report. A uniform definition of outcomes of interest is essential to carry out future observational studies and clinical trial protocols.

ETHICS AND DISSEMINATION

This study is a systematic review with meta-analysis that evaluates data from previously reported studies; hence ethical approval is not required. We plan to publish this study in a peer-reviewed journal.

Author affiliations

¹Department of Anaesthesiology, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

²Connective and Bone Tissue Section, Hospital do Câncer II, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

³Health Technology Assessment Unit, Population Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

⁴Department of Evidence-Based Medicine, Intensive Care, Gastroenterology, Petrópolis Medical School, Rio de Janeiro, Brazil

⁵Clinical Research Division, National Cancer Institute of Brazil (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

⁶Postgraduate Program in Neurosciences, Federal University of Rio de Janeiro State, Rio de Janeiro, Brazil

Acknowledgements We are grateful to acknowledge to Raphael Chanca, the Health Science Librarian who reviewed the systematic review search strategy.

Contributors BLCA is the guarantor of the review and drafted the manuscript. All authors contributed to the inclusion criteria, the risk of bias assessment and data extraction strategies. FMC and LESF contributed with their knowledge on systematic reviews. LCST and FMC will contribute with epidemiological and statistical analysis. ACM contributed through expertise in medical, and JLO, through expertise in surgical oncology. BA contributed with anaesthetic knowledge. BLCA and JLO will screen potential studies, perform duplicate independent data extraction, risk of bias assessment, GRADE assessment. LCST will act as a third reviewer and arbitrator if necessary. All authors read, provided comments and approved the final version of the protocol.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is

properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, et al. The world of melanoma: epidemiologic, genetic, and anatomic differences of melanoma across the globe. *Curr Oncol Rep* 2018;20:87.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
- Gershengwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472–92.
- Wu ZF, Lee MS, Wong CS, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery. *Anesthesiology* 2018;129:932–41.
- Li R, Liu H, Dilger JP, et al. Effect of propofol on breast cancer cell, the immune system, and patient outcome. *BMC Anesthesiol* 2018;18:77.
- Merquiol F, Montelimard AS, Nourissat A, et al. Cervical epidural anesthesia is associated with increased cancer-free survival in laryngeal and hypopharyngeal cancer surgery: a retrospective propensity-matched analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:398–402.
- Elias KM, Kang S, Liu X, et al. Anesthetic selection and disease-free survival following optimal primary cytoreductive surgery for stage III epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1341–8.
- Jang D, Lim CS, Shin YS, et al. A comparison of regional and general anesthesia effects on 5 year survival and cancer recurrence after transurethral resection of the bladder tumor: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiol* 2016;16:16:16.
- Pei L, Tan G, Wang L, et al. Comparison of combined general-epidural anesthesia with general anesthesia effects on survival and cancer recurrence: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One* 2014;9:e114667.
- Gottschalk A, Brodner G, Van Aken HK, et al. Can regional anaesthesia for lymph-node dissection improve the prognosis in malignant melanoma? *Br J Anaesth* 2012;109:253–9.
- Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, et al. The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2018;89:554–67.
- Hooijmans CR, Geessink FJ, Ritskes-Hoitinga M, et al. A systematic review of the modifying effect of anaesthetic drugs on metastasis in animal models for cancer. *PLoS One* 2016;11:e0156152.
- Ash SA, Buggy DJ. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013;27:441–56.
- Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, et al. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer* 2012;130:1237–50.
- Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncol* 2017;56:503–15.
- Moudgil GC, Singal DP. Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice. *Can J Anaesth* 1997;44:90–4.
- Shang Z, Feng H, Cui L, et al. Propofol promotes apoptosis and suppresses the HOTAIR-mediated mTOR/p70S6K signaling pathway in melanoma cells. *Oncol Lett* 2018;15:630–4.
- Kang DK, Zhao LY, Wang HL. Cytotoxic effects of local anesthesia through lidocaine/ropivacaine on human melanoma cell lines. *Braz J Anesthesiol* 2016;66:594–602.
- Seebacher C, Heubaum F, Küster P, et al. [Comparative analysis of narcosis and local anesthesia in surgery of malignant melanoma of the skin]. *Hautarzt* 1990;41:137–41.
- Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, et al. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2000;10:165–9.
- Kofler L, Breuninger H, Häfner HM, et al. Lymph node dissection for melanoma using tumescence local anaesthesia: an observational study. *Eur J Dermatol* 2018;28:177–85.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.

24. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*: The Cochrane Collaboration, 2011.
25. Buggy DJ, Freeman J, Johnson MZ, et al. Systematic review and consensus definitions for standardised endpoints in perioperative medicine: postoperative cancer outcomes. *Br J Anaesth* 2018;121:38–44.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–8.
27. Soltanizadeh S, Degett TH, Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J Clin Anesth* 2017;42:19–25.
28. Sun Y, Li T, Gan TJ. The effects of perioperative regional anesthesia and analgesia on cancer recurrence and survival after oncology surgery: a systematic review and meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:589–98.