

A ECOGRAFIA NO ESTADIAMENTO E SEGUIMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO

Joana Cabete¹, Vasco Serrão², Alexandre João², Stefan Rapprich³

¹Interna da Formação Específica de Dermatologia e Venereologia/Resident; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant; Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia, Venereologia e Alergologia/Graduated Consultant; Hautklinik, Klinikum Darmstadt, Darmstadt, Alemanha

RESUMO – A ecografia ganhou maior aplicabilidade na Dermatologia com o aparecimento de sondas de maior frequência que possibilitam a visualização de lesões localizadas na pele e tecido celular subcutâneo. A ecografia de alta resolução tem-se desenvolvido particularmente na área do melanoma, onde se tem posicionado não só como exame complementar à vigilância clínica, mas também como método de estadiamento ganglionar. Neste âmbito, a ecografia é mais sensível que a palpação ganglionar, mostra-se superior a outros métodos de imagem no diagnóstico precoce da metastização locoregional e, quando realizada preliminarmente em combinação com a citologia de aspiração por agulha fina, pode diminuir o número de biopsias do gânglio sentinela. Actualmente, os estudos disponíveis sugerem que a ecografia tem um papel relevante na avaliação da doença loco-regional, em particular no doente com melanoma de risco intermédio ou elevado.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma, ultrassonografia; Neoplasias da pele, ultrassonografia; Estadiamento de neoplasias.

ULTRASONOGRAPHY FOR LOCOREGIONAL STAGING AND FOLLOW-UP OF CUTANEOUS MELANOMA

ABSTRACT – Ultrasonography gained a wider applicability in Dermatology with the emergence of higher frequency probes that allow the visualization of lesions in the skin and subcutaneous tissue. High-resolution ultrasound has developed particularly in the field of malignant melanoma, and has positioned itself not only as an image complement to physical examination, but also as a locoregional staging technique. In fact, ultrasonography is more sensitive than lymph node palpation, it is superior to other imaging techniques when it comes to the early detection of locoregional metastasis and, when performed preliminarily in combination with fine needle aspiration cytology, it may reduce the number of sentinel-node biopsies. Presently, available studies suggest that ultrasound has a relevant part in the evaluation of locoregional disease, particularly in patients with intermediate or high-risk cutaneous melanoma.

KEY-WORDS – Melanoma, ultrasonography; Neoplasm staging; Skin neoplasms, ultrasonography.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Outubro/October 2014; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2014

Artigo de Revisão

Correspondência:

Dr.ª Joana Cabete

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Hospital de Santo António dos Capuchos - Centro Hospitalar de Lisboa Central
Alameda Santo António dos Capuchos
1169-050, Lisboa, Portugal
Phone number: 00351213136300
Fax: 00351213562208
E-mail: joanacabete@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A incidência do melanoma maligno tem vindo a aumentar nas últimas décadas, sobretudo nas populações caucasianas da Europa, América do Norte e Austrália¹⁻⁴. Por oposição, a mortalidade associada tem-se mantido estável⁵. Contudo, e tal como para as demais neoplasias, esta mortalidade é dependente do estágio clínico. De acordo com o sistema de estadiamento do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), interferem na equação da sobrevida do doente com melanoma elementos relativos ao tumor primário (espessura de Breslow, ulceração e índice mitótico), bem como a demonstração de invasão loco-regional e de metastização à distância^{6,7}. Em pelo menos dois terços dos casos de melanoma a disseminação loco-regional por via linfática precede a metastização hematogénea⁸. Desta forma, o envolvimento ganglionar é um reconhecido factor prognóstico major de sobrevivência e de recorrência, com taxas de sobrevida aos 5 anos para o estágio III variando de 29 a 70%, conforme a carga tumoral ganglionar⁹. Este aspecto é não só dependente do número de gânglios envolvidos, mas também da presença de micro ou de macrometástases ganglionares, com pior prognóstico para as últimas^{10,11}. A identificação de metástases nas vias de drenagem linfática ou nas cadeias ganglionares regionais determina ainda, face à doença localizada, uma abordagem cirúrgica e médica mais complexa que pode incluir a realização de linfadenectomia, terapêutica loco-regional, terapêutica sistémica e radioterapia⁹. Perante estes factos, o diagnóstico precoce do envolvimento ganglionar subsiste como um dos pilares da avaliação do doente com melanoma maligno.

A biopsia do gânglio sentinela continua a ser o procedimento de eleição nas diferentes normas de orientação para o estadiamento loco-regional¹². Por sua vez, as indicações referentes à vigilância clínica, imagiológica e laboratorial, bem como respectivos

esquemas de seguimento, variam consideravelmente. A indicação normativa para a utilização da ecografia ganglionar em carácter complementar à palpação é exemplo disso mesmo, estando apenas vigente nas orientações nacionais de países como a Alemanha, Itália, França, Austrália e Nova Zelândia, sendo também praticada ocasionalmente noutros centros europeus e americanos¹²⁻¹⁵.

Os autores fazem uma breve revisão sobre o método ecográfico e suas aplicações na abordagem do doente com o diagnóstico de melanoma maligno cutâneo.

2. ECOGRAFIA DE ALTA RESOLUÇÃO

A ecografia foi introduzida em várias áreas da Medicina na década de 50. Quase 30 anos depois, em 1979, é usada pela primeira vez na Dermatologia¹⁶. A sua aplicabilidade nesta especialidade viria, contudo, a desenvolver-se anos mais tarde com a introdução da ecografia de alta resolução¹⁶. Este meio complementar de diagnóstico consiste na utilização de *scanners* equipados com sondas de alta frequência (7,5 MHz ou superior) e com *software* para estudo Doppler a cores, e permite a visualização de lesões de pequena dimensão localizadas na pele e tecido celular subcutâneo, gânglios linfáticos incluídos¹⁷. A visualização das cadeias linfáticas periféricas requer sistemas com transdutores entre 7,5 a 15 MHz¹⁷.

Os ultrassons têm sido particularmente explorados nas diferentes vertentes diagnósticas do melanoma maligno, designadamente na identificação e determinação da espessura do tumor primário, no estadiamento loco-regional e no diagnóstico da recorrência¹⁸. Enquanto a análise ecográfica do tumor primário permanece sobretudo experimental, a ecografia de alta resolução tem-se posicionado acima de tudo no acompanhamento do doente com diagnóstico de melanoma e ainda como método de estadiamento ganglionar¹⁹.

3. APLICABILIDADE CLÍNICA

3.1. Método de seguimento

No acompanhamento clínico do doente com melanoma, para além da cuidadosa inspecção e palpação da cicatriz operatória e da vigilância de lesões melanocíticas, é fundamental a exclusão de envolvimento ganglionar. Porém, o exame clínico, através da palpação ganglionar, detecta apenas a presença de macrometástases. Estima-se, assim, que pelo menos 25% das metástases ganglionares não sejam diagnosticadas por este método²⁰⁻²². Na realidade, a técnica da palpação é condicionada por diversos factores que propiciam falsos negativos. Em traços gerais, estes compreendem a localização menos acessível de algumas cadeias ganglionares, possíveis variações anatómicas, obesidade, focos metastáticos de pequena dimensão ou em localização profunda no tecido celular subcutâneo, bem como a existência de cicatrizes cirúrgicas ou de dermite rádica. A ecografia, como método de imagem, procura complementar a palpação, ultrapassando as suas limitações. Assim, quando comparada com a palpação, a ecografia de alta resolução apresenta igual especificidade (>96%), porém maior sensibilidade (86-99% vs 25-71%) em vários estudos,^{20,21,23-25} sensibilidade essa que aumenta quando a ecografia é combinada com a citologia aspirativa por agulha fina^{26,27}. Uma metanálise de 12 estudos que incluíram um total de 6642 doentes e 18610 observações (palpação ganglionar seguida de ecografia) demonstrou o maior poder discriminatório da ecografia, sugerindo a sua inclusão na rotina de seguimento do doente com o diagnóstico de melanoma²⁸.

Relativamente aos outros métodos complementares disponíveis, uma metanálise de 74 estudos, compreendendo um total de 10528 doentes, comparou a ecografia, a tomografia computadorizada (TC), a tomografia por emissão de positrões (TEP) e a tomografia por emissão de positrões acoplada a tomografia computadorizada (TEP/TC) no estadiamento e acompanhamento de doentes com melanoma. Destas quatro modalidades imagiológicas, a ecografia mostrou maior sensibilidade e especificidade na detecção de metástases ganglionares (sensibilidade e especificidade, respectivamente: ecografia 60% e 97%; TC 9% e 92%; TEP 30% e 96%, TEP/TC 11% e 97%), enquanto a TEP/TC foi superior no diagnóstico da metastização à distância²⁹. A ecografia é sugerida, portanto, como o método de eleição para a vigilância ganglionar regular,^{29,30} capaz de diagnosticar precocemente até um terço das metástases ganglionares não palpáveis clinicamente, a partir dos 3 mm de diâmetro^{21,24,31-34}.

Como método de acompanhamento, o exame ecográfico tem como objectivos primários o diagnóstico precoce de metástases de novo ou da recidiva loco-regional. Olhando para os centros europeus, as orientações alemãs e italianas prevêem a realização deste método complementar em doentes com melanomas de estágio IB ou superior e as francesas a partir do estágio IIA, em periodicidade trimestral ou semestral, dependendo do estágio e do ano de seguimento¹³⁻¹⁵. A vigilância ecográfica tem portanto interesse em todos os doentes de risco intermédio e elevado, independentemente da realização ou não de biopsia do gânglio sentinela e/ou de linfadenectomia. No que se refere aos doentes de baixo risco, isto é, em estágio IA, este método não está recomendado como rotina no seu seguimento, embora possa ser realizado à data do diagnóstico primário para eventual referência futura³⁰.

3.2. Método de estadiamento

A ecografia ganglionar mostra ainda grande potencial como método primário no algoritmo de diagnóstico e estadiamento do melanoma maligno, quando realizada antes da biopsia do gânglio sentinela.

O papel da biopsia do gânglio sentinela tem vindo a ser activamente discutido pela comunidade científica. Recentemente foram publicados os resultados do estudo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I)* que incluiu 2001 doentes com melanoma cutâneo excisado, seguidos ao longo de 10 anos. Neste estudo, a realização da biopsia do gânglio sentinela concedeu informação prognóstica, mas não evidenciou impacto estatisticamente significativo na sobrevida a 10 anos da população global analisada³⁵. Nesta sequência, na ausência de demonstrado benefício na sobrevida para todos os doentes,³⁵⁻³⁷ parece legítimo considerar técnicas ou métodos alternativos à biopsia do gânglio sentinela, particularmente se associados a menor custo, risco e morbidade^{38,39}. Tomando o exemplo de outras neoplasias (mama ou glândula tiroideia, por exemplo), a realização pré-cirúrgica de ecografia ganglionar acoplada à citologia aspirativa por agulha fina do gânglio sentinela, marcado previamente por linfocintigrafia, poderia obviar a biopsia do gânglio sentinela em doentes com citologias positivas que seriam, assim, encaminhados directamente para linfadenectomia⁴⁰⁻⁴³. De facto, a citologia aspirativa por agulha fina guiada por ecografia apresentou, num recente estudo, uma sensibilidade de 51% e uma especificidade de 99%⁴⁰. Por conseguinte, usado como adenda pré-cirúrgica da biopsia do gânglio sentinela, este método poderá identificar pelo menos metade dos gânglios sentinela positivos, evitando, deste modo, a

Artigo de Revisão

realização daquele procedimento^{40,44}. Para além da evidente redução de custos,⁴⁵⁻⁴⁷ há que notar que nenhum doente é negligenciado com este algoritmo uma vez que na ausência de achados citológicos relevantes se prossegue com a biopsia do gânglio^{40,43}.

Alguns autores estimam que a positividade do gânglio sentinela possa não ter relevância prognóstica em até um terço dos doentes^{37,48}. Doentes com metástases de dimensão inferior a 0,1mm, especialmente se subcapsulares, parecem ter um prognóstico semelhante àqueles com gânglio sentinela negativo^{37,48}. Este conceito de “falso-positivo” baseia-se na demonstração de que alguns pequenos depósitos metastáticos de melanoma estão destinados à dormência ou à apoptose, não progredindo, portanto, para doença ganglionar palpável⁴⁹. Estes doentes incorrem em sobre-estadiamento e, conseqüentemente, são submetidos a procedimentos desnecessários^{37,48}. Para estes autores, o conceito de vigilância ganglionar ecográfica seriada poderá futuramente estender-se a estes doentes com submicrometástases no gânglio sentinela: na premissa de que estes depósitos “falsos-positivos” não crescem, a visualização de focos na ecografia (habitualmente a partir dos 3 mm)³⁴ determinaria progressão de doença e poderia identificar, assim, os doentes com indicação para linfadenectomia^{37,48-50}. Ainda assim, e à luz da evidência reunida com o estudo MSLT-I, este conceito deve ser interpretado com precaução, na medida em que a biopsia de gânglio sentinela continua a ser o procedimento de estadiamento de eleição, pela sua importância prognóstica e aparente impacto na sobrevida dos melanomas de espessura intermédia e espessos³⁵.

3.3 O exame ecográfico e achados relevantes

A ecografia de alta resolução no contexto do melanoma maligno cutâneo é um exame realizado tradicionalmente por Imagiologistas ou por Dermatologistas com formação prévia. A observação ecográfica deve iniciar-se na região do tumor primário ou, mais frequentemente, na sua cicatriz, abrangendo uma área perilesional de cerca de 10 cm. O objectivo primário nesta localização é a identificação de potenciais lesões satélite ou de metástases em trânsito. Seguidamente, a sonda deve progredir ao longo do presumível trajecto dos vasos linfáticos de drenagem para as cadeias ganglionares regionais, detendo-se nestas últimas. As especificidades anatómicas de cada região devem ser respeitadas. Por exemplo, os melanomas do tronco podem ter um padrão de metastização menos previsível, pelo que o exame ecográfico deve explorar os vasos e os gânglios linfáticos bilaterais,

incluindo as observações axilar, inguinal e supraclavicular^{21,51}. Note-se que a metastização pode envolver várias cadeias ganglionares em simultâneo ou surgir em bacias não regionais, particularmente após procedimentos cirúrgicos que possam alterar o padrão de drenagem linfática, tais como a biopsia do gânglio sentinela ou a linfadenectomia⁵². Ao mover a sonda sobre a pele é importante prestar não só atenção à imagem em tempo real no ecrã, mas também a irregularidades ou ressaltos sentidas ao manusear a sonda. As cadeias ganglionares devem ser inicialmente exploradas com o doente em posição supina. A posição sentada facilita, contudo, a observação das cadeias supraclaviculares, dos gânglios retroauriculares e da nuca, facilita o acesso à região mais posterior da axila e permite ainda percorrer os trajectos linfáticos dos melanomas dorsais até às cadeias axilares.

Quando presentes, alguns achados ecográficos são muito sugestivos de infiltração ganglionar metastática. As lesões satélite e as metástases em trânsito aparecem como nódulos subcutâneos hipoecóicos^{42,51}. Porque a melanina reflecte fracamente os ultrassons, as metástases de melanoma são tipicamente hipoecogénicas⁵³. São lesões bem delimitadas, por vezes irregulares, de forma redonda, ovalar ou lobulada e de vascularização



Fig 1 - Metástase ganglionar axilar: lesão hipoecogénica e heterogénea, bem delimitada, sem reforço posterior e com uma razão dos seus diâmetros longitudinal e transversal de 1,77.

Artigo de Revisão

variável. A avaliação ganglionar deve ter em conta a dimensão, forma, contornos e textura ecográfica interna de cada gânglio. Gânglios arredondados apresentando uma razão dos seus diâmetros longitudinal e transversal inferior a 2, hipoeecóicos e heterogéneos são considerados muito suspeitos, tanto mais quanto maior a sua dimensão (Fig. 1)⁵⁴. Focos hipoeecogénicos únicos ou múltiplos podem sugerir micrometastização (Fig. 2)^{42,51}. O espessamento cortical focal ou assimétrico traduz infiltração neoplásica periférica e é também um indicador de malignidade, bem como a substituição parcial ou total do hilo por tecido hipoeecóico (Tabela 1)^{18,51}. O padrão de vascularização pode ser inconstante, muito embora a vascularização periférica seja um achado comum e precoce na metastização ganglionar⁵¹.

O diagnóstico diferencial deve ser efectuado com outras estruturas tendencialmente hipoeecogénicas, tais como quistos, seromas, hematomas ou abscessos. Nestes casos, entre outras características morfológicas, a presença de reforço posterior da estrutura hipoeecogénica favorece a benignidade. Assinale-se que o padrão somomorfológico típico das metástases de melanoma pode ser encontrado em metástases de outros tumores sólidos, não sendo por isso tumor-específico. À semelhança

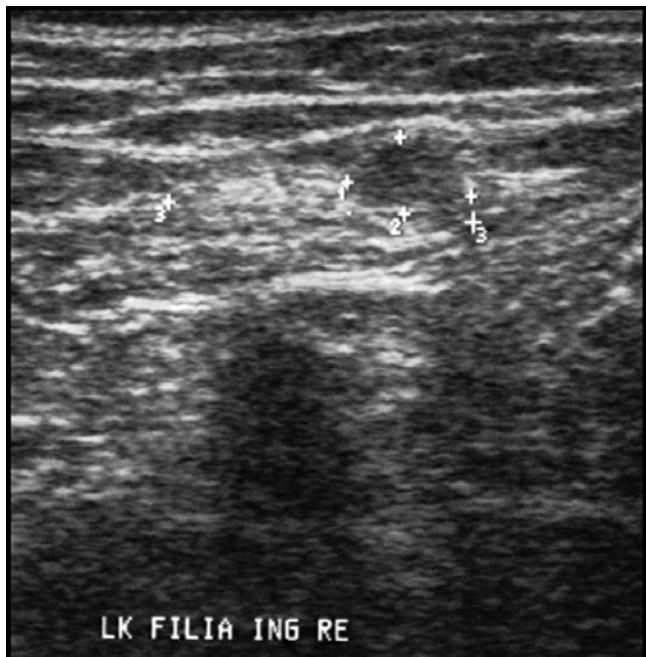


Fig 2 - Metástase ganglionar inguinal: metastização parcial de gânglio (limitado por diâmetro 3), observando-se lesão hipoeecogénica, heterogénea, com uma razão dos seus diâmetros longitudinal e transversal de 1,45.

Tabela 1 - Critérios morfológicos sumários na avaliação ecográfica ganglionar.

CRITÉRIO	LINFADENOPATIA REACTIVA	METÁSTASE GANGLIONAR
Forma	Ovalar	Redonda
Limite	Mal definido / parcialmente mal definido	Bem definido
Córtex	Fino e hipoeecogénico	Ausente
Hilo	Hipereecogénico	Hipoeecogénico
Razão diâmetros longitudinal/transversal	>2	<2

de outras técnicas, estes achados devem ser enquadrados com a clínica e idealmente complementados com o exame citológico e/ou histopatológico da lesão³⁴.

4. VANTAGENS E DESVANTAGENS DA ECOGRAFIA

A ecografia ganglionar é um exame de imagem acessível, portátil, rápido, não invasivo e de baixo custo. Ao contrário de outros métodos não utiliza radiação ionizante. Reduz os falsos negativos da palpação exclusiva e, quando realizada preliminarmente em combinação com a citologia de aspiração por agulha fina, pode diminuir o número de biopsias do gânglio sentinela^{19,28}. A ecografia permite ainda diferenciar invasão metastática de lesões benignas como adenopatias inflamatórias/reactivas, metamorfose gorda ganglionar, quistos, hematomas, seromas, linfocelos, lipomas, entre outras²¹. Esta possibilidade permite, à cabeceira, esclarecer a etiologia de achados cutâneos detectados à palpação, evitando-se a realização de métodos diagnósticos mais caros ou morosos, assim como a apreensão desnecessária do clínico e do doente. Acresce a sua utilidade como instrumento de controlo terapêutico em doentes sob terapêutica loco-regional ou sistémica. Não obstante as diversas conveniências da técnica, devem ser ponderadas as potenciais desvantagens. O recurso a métodos complementares seriados é, como se compreende, um factor adicional de ansiedade para o doente. Simultaneamente, os falsos positivos ecográficos são reflexivamente acompanhados de custos adicionais associados à repetição ou realização de outros exames complementares de diagnóstico, excisão cirúrgica de lesões benignas e traduzem-se, mais

Artigo de Revisão

uma vez, em ansiedade⁵⁵. Note-se, todavia, que estas desvantagens não são alheias a outros métodos de imagem mais caros e menos acessíveis, ou mesmo à biópsia de gânglio sentinela – esta última com relevantes taxas de falsos positivos e falsos negativos, elevados custos cirúrgicos e de processamento, bem como morbilidade associada^{37,48-50}. Finalmente, a ecografia é um método dependente do operador, carecendo de treino específico e de experiência no manuseamento do transdutor e na interpretação das imagens.

5. CONCLUSÕES

A ecografia ganglionar tem mostrado ser superior ao exame objectivo e a outros métodos de imagem no diagnóstico de metástases ganglionares, levando à sua incorporação em algumas orientações nacionais na Europa e Oceânia. Adicionalmente, a sua aplicação pré-gânglio sentinela, em combinação com a citologia aspirativa por agulha fina, poderá ser em breve uma realidade, estando dependente da validação da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*^{19,40}. Apesar da ecografia ainda não estar aprovada pelas principais agências europeias e americanas como método de rotina, esta é uma técnica de imagem pouco dispendiosa, não invasiva e acessível que traz mais-valias quando combinada com o exame objectivo e com os métodos de estadiamento tradicionais. A crescente disponibilidade de dados e estudos identifica a ecografia como o método mais sensível no diagnóstico precoce da metastização ganglionar e sugere que esta tem o seu espaço na avaliação da doença loco-regional, em particular no doente com melanoma de risco intermédio ou elevado. As suas potencialidades estendem-se ao estadiamento, ao seguimento e ao controlo terapêutico do melanoma. Por fim, a experiência de alguns centros mostra que a ecografia realizada em contexto de consulta de melanoma é uma técnica que permite o diagnóstico precoce das metástases ganglionares oferecendo, assim, a oportunidade de as tratar mais atempadamente.

A cirurgia continua a ser, nos dias de hoje, o método de eleição para as recorrências locais e regionais, com benefício claro aquando do seu diagnóstico precoce²⁴. Porém, em tempos de progresso na compreensão da melanomagenese e no desenvolvimento de novos fármacos, o leque de opções terapêuticas disponível continuará a mudar, algumas com efeito directo na sobrevida. Esta visão optimista do progresso médico e científico suporta a necessidade de desenvolvimento de estratégias de vigilância baseadas na evidência. Na sua ausência, e

até que surjam estudos sólidos e randomizados, é lícito que o clínico assuma que a detecção precoce da recorrência e da doença avançada se pode traduzir numa maior sobrevida para os seus doentes. Este pressuposto, sustentado pela evidência crescente, vem sublinhar e legitimar a relevância da ecografia na abordagem do doente com melanoma cutâneo.

REFERÊNCIAS

1. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1124-30.
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1170-78.
3. Baade P, Meng X, Youlten D, Aitken J, Youl P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990–2006. *Int J Cancer*. 2012; 130(1):170-8.
4. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012; 118-28.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Bethesda: National Cancer Institute. [consultado em 2014, Set 11] Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/sections.html.
6. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 976-83.
7. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27:6199-206.
8. Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schitek B, Rassner G, et al. Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):62-70.
9. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, Frohm ML, Bichakjian CK, Johnson TM. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies: a primer for the practicing dermatologist: part I: Management of stage III disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013;

Artigo de Revisão

- 68(1):1.e1-9.
10. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Ding S, Byrd DR, et al. Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2452-9.
 11. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowicki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol.* 2011; 29(16):2206-14.
 12. Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol.* 2014; 170(1):20-30.
 13. Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, Capellaro M, Czeschik C, Dettenborn T, et al. Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 Suppl 6:1-116, 1-126.
 14. Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida Melanoma. Edizione 2013. [Consultado em 2014, Set 11] Disponível em: <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/linee+guida/1,333,1>.
 15. Haute Autorité de Santé. Guide – affection de longue durée: Mélanome cutané, Janvier 2012. [Consultado em 2014, Set 11] Disponível em: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_melanome_web.pdf
 16. Mandava A, Ravuri PR, Konathan R. High-resolution ultrasound imaging of cutaneous lesions. *Indian J Radiol Imaging.* 2013; 23(3):269-77.
 17. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(3):478-87.
 18. Catalano O, Caracò C, Mozzillo N, Siani A. Locoregional spread of cutaneous melanoma: sonography findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(3):735.
 19. Ulrich J, van Akkooi AJ, Eggermont AM, Voit C. New developments in melanoma: utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(11):1693-701.
 20. Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L, et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer.* 2001; 91(12):2409-16.
 21. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebe W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of cutaneous melanoma: results of a prospective study in 1288 patients. *Cancer.* 2000;88(11):2534-9.
 22. Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2003; 13(2):183-8.
 23. Saiag P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005; 141(2):183-9.
 24. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003; 21(3):520-9.
 25. Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J, et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol.* 2005; 152(1):66-70.
 26. Solivetti FM, Di Luca Sidozzi A, Pirozzi G, Coscarella G, Brigida R, Eibenschutz L. Sonographic evaluation of clinically occult in-transit and satellite metastases from cutaneous malignant melanoma. *Radiol Med.* 2006; 111(5):702-8.
 27. Basler GC, Fader DJ, Yahanda A, Sondak VK, Johnson TM. The utility of fine needle aspiration in the diagnosis of melanoma metastatic to lymph nodes. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(3 Pt 1):403-8.
 28. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2004;5(11):673-80.
 29. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(2):129-42.
 30. Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L, et al. Melanoma staging: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28(3):275-80.
 31. Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H. Sonography versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 1990;26(7):827-30.

Artigo de Revisão

32. Tregnaghi A, De-Candia A, Calderone M, Cellini L, Rossi CR, Talenti E, et al. Ultrasonographic evaluation of superficial lymph node metastases in melanoma. *Eur J Radiol.* 1997; 24(3):216-21.
33. Blum A, Dill-Müller D. Ultrasound of lymph nodes and the subcutis in dermatology. *Hautarzt.* 1998; 49(12):942-9.
34. Schmid-Wendtner MH, Dill-Müller D. Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2008; 27(1):44-51.
35. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 370(7):599-609.
36. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma (Version 4.2014). [Consultado em 2014, Set 11]. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
37. Van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Importance of tumor load in the sentinel node in melanoma: clinical dilemmas. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7(8):446-54.
38. Biver-Dalle C, Puzenat E, Puyraveau M, Delroeu D, Boulahdour H, Sheppard F, et al. Sentinel lymph node biopsy in melanoma: our 8-year clinical experience in a single French institute (2002–2009). *BMC Dermatol.* 2012; 12:21.
39. Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, et al. Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(6):676-80.
40. Voit CA, Gooskens SL, Siegel P, Schaefer G, Schoengen A, Röwert J, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2014; 50(13):2280-8.
41. Voit C, Kron M, Schäfer G, Schoengen A, Audrig H, Lukowsky A, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology prior to sentinel lymph node biopsy in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(12):1682-9.
42. Catalano O, Siani A. Cutaneous melanoma: role of ultrasound in the assessment of locoregional spread. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2010; 39(1):30-6.
43. Voit CA, van Akkooi AJ, Schäfer-Hesterberg G, Sterry W, Eggermont AM. Multimodality approach to the sentinel node: an algorithm for the use of presentinel lymph node biopsy ultrasound (after lymphoscintigraphy) in conjunction with presentinel lymph node biopsy fine needle aspiration cytology. *Melanoma Res.* 2011; 21(5):450-6.
44. Rossi CR, Scagnet B, Vecchiato A, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, et al. Sentinel node biopsy and ultrasound scanning in cutaneous melanoma: clinical and technical considerations. *Eur J Cancer.* 2000; 36(7):895-900.
45. van Akkooi AC, Voit CA, Verhoef C, Eggermont AM. Potential cost-effectiveness of US-guided FNAC in melanoma patients as a primary procedure and in follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(2):660–2.
46. Dancey AL, Mahon BS, Rayatt SS. A review of diagnostic imaging in melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(11):1275-83.
47. Voit C, van Akkooi AC, Schäfer-Hesterberg G, Schoengen A, Kowalczyk K, Roewert JC, et al. Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28(5):847-52.
48. van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Verhoef C, Eggermont AM. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr Opin Oncol.* 2013; 25(2):152-9.
49. Thomas JM. Prognostic false-positivity of the sentinel node in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(1):18-23.
50. van Akkooi AC, de Wilt JH, Voit C, Verhoef C, Succi S, Eggermont AM. Sentinel lymph-node false positivity in melanoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(4):E2.
51. Catalano O, Setola SV, Vallone P, Raso MM, D'Errico AG. Sonography for locoregional staging and follow-up of cutaneous melanoma: how we do it. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(5):791-802.
52. Blum A, Schmid-Wendtner MH, Mauss-Kiefer V, Eberle JY, Kuchelmeister C, Dill-Müller D. Ultrasound mapping of lymph node and subcutaneous metastases in patients with cutaneous melanoma: results of a prospective multicenter study. *Dermatology.* 2006; 212(1):47-52.
53. Catalano O, Voit C, Sandomenico F, Mandato Y, Petrillo M, Franco R, et al. Previously reported sonographic appearances of regional melanoma metastases are not likely due to necrosis. *J Ultrasound Med.* 2011; 30(8):1041-9.
54. Saiag P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005; 141(2):183-9.
55. Machet L, Perrinaud A, Giraudeau B. Routine ultrasonography in melanoma follow-up? *Lancet Oncol.* 2005; 6(1):2.