DIRETRIZES AMB

Melanoma Cutâneo Primário
Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento.

AMB
Associação Médica Brasileira

SUMÁRIO

Descrição de método de coleta de evidências: 4
GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA: 5
OBJETIVO: 6
CONFLITO DE INTERESSE: 6
INTRODUÇÃO 7
REFERÊNCIAS 57

Melanoma Cutâneo Primário – Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento.

Autoria: Sociedade Brasileira de Dermatologia

Participantes:
Bittencourt FV, Castro LGM, Stolf HO, Duprat Jr JP, Messina MCL, Bakos RM, Macarenco R, Serpa SS, di Giacomo TB, Loureiro WR, Buzzini RF, Bernardo WM

Elaboração Final: 18 de novembro de 2015

Descrição de método de coleta de evidênciaS:

A revisão bibliográfica de artigos científicos foi realizada na base de dados *MEDLINE (PubMed*). A busca de evidências se limitou primariamente a artigos publicados a partir de 01/01/2009 e utilizou termos (*MeSH terms*) isolados ou agrupados estruturados na forma P.I.C.O (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”), nas seguintes sintaxes:

Acral melanocytic lesion, ambiguous melanocytic lesion, congenital nevus AND melanoma, cutaneous primary melanoma, dermatoscopy OR dermoscopy AND melanoma, dermoscopy-guided biopsy, digital dermoscopy OR digital epiluminescence microscopy OR epiluminescence microscopy AND melanoma, expert review AND melanocytic lesion, expert review AND melanocytic tumor, expert review AND melanoma, follow-up of melanocytic skin lesions, immunostaining AND micrographic surgery AND melanoma, lentigo maligna treatment, lentigo maligna therapy, lentigo maligna therapeutic modalities, melanoma AND epidemiology, melanoma guidelines, melanoma in situ AND surgical margins, melanoma prognosis, melanoma risk groups,

melanoma survival, Mohs micrographic surgery AND melanoma, monitoring of melanocytic skin lesions, nail AND melanoma, pathology review AND melanoma, pathology reporting AND melanoma, sentinel lymphnode biopsy AND melanoma, special location nevi skin, subungueal melanoma, surveillance of melanocytic skin lesions

Após leitura dos resumos, foram incluidos os artigos que continham informações pertinentes ao PICO. Estes foram analisados em relação à pertinência e nível de evidência de acordo com a tabela de Oxford Centre *for Evidence Based Medicine* [1](**D**). Quando necessário foram acessadas as referências presentes nestes trabalhos.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

As diretrizes de diagnóstico e tratamento do melanoma cutâneo primário (MCP) objetivam a abordagem diagnóstica e terapêutica do paciente com suspeita de melanoma ou com diagnóstico já estabelecido com ausência de evidências clínicas ou histológicas de doença metastática (estadios 0, I e II). Não incluem melanomas oculares ou das mucosas.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo (MC) é a uma das formas potencialmente mais perigosas dos cânceres de pele, respondendo por cerca de 90% das mortes. O dermatologista está na linha de frente do diagnóstico e tratamento e seu dever se manter atualizado sobre as melhores práticas no diagnóstico e tratamento do MC para poder diagnosticar, tratar e orientar os pacientes da melhor maneira possível.

Estas diretrizes refletem a melhor informação científica publicada sobre o assunto até a data de sua elaboração, tornando as informações mais homogêneas, reduzindo a incerteza e a discordância sobre os padrões de boa prática, fornecendo opções baseadas em evidência, permitindo ao profissional adotar decisões sobre tratamentos ou métodos diagnósticos, reduzindo a pressão sobre pacientes, médicos e sistema de saúde.

1. O USO DA DERMATOSCOPIA PARA DIAGNÓSTICO DO MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO TRAZ BENEFÍCIOS PARA PACIENTES COM LESÕES SUSPEITAS QUANDO COMPARADO COM O EXAME CLÍNICO?

Durante muitos anos o dermatologista só podia recorrer ao diagnóstico clínico para suspeitar que uma lesão cutânea pudesse ser melanoma. A potencial gravidade deste diagnóstico justificava medidas extremas, como a retirada de grande quantidade de lesões suspeitas, que posteriormente se revelavam benignas (ressecções desnecessárias).

Um grande passo na melhoria da acurácia do diagnóstico do MCP se deu com a introdução da regra do “ABCD do melanoma”, acrônimo introduzido em 1985 [2](**D**), que usa as iniciais de 4 características clínicas das lesões cutâneas que podem ser indicativas de malignidade (Assimetria, Bordas irregulares, Coloração variada e Diâmetro maior que 6 mm). Apesar de aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico, o número de nevos excisados para se diagnosticar um melanoma continuava alto. Alguns anos

mais tarde a letra “E” foi incluída no acrônimo, para representar “evolução” ou mudanças no aspecto de uma lesão suspeita [3](**C**),[4](**D**).

A dermatoscopia (DTCP) é técnica não invasiva que começou a ser empregada por grupos europeus na década de 80 [5](**C**) [6,7](**D**). Permite examinar lesões cutâneas, melanocíticas ou não, através de um dermatoscópio portátil ou sistemas digitais de imagens. Este procedimento permite observar estruturas e cores da epiderme, junção dermo-epidérmica e derme superficial, que não são visíveis a olho nu. Estes achados se correlacionam a características histológicas e são usados para avaliar se uma lesão é maligna ou benigna e se é indicada sua remoção cirúrgica. Quando integrada às informações obtidas na anamnese e exame macroscópico, a DTCP permite obter um número tão grande de informações, tanto sobre lesões melanocíticas como para dermatoses em geral, que gradualmente passou a ser um instrumento insubstituível para o dermatologista, como o estetoscópio é para o clínico.

Um estudo demonstrou que quando empregaram a DTCP a acurácia no diagnóstico do MCP foi superior à do exame a olho nu (sensibilidade de 89% e especificidade de 79%) [8](**A**). A sensibilidade (porcentagem de melanomas diagnosticados corretamente) do diagnóstico a olho nu gira em torno de 71%

enquanto com o uso do dermatoscópio ela foi de 90%. Não houve diminuição da especificidade, sugerindo que a DTCP aumenta a acurácia diagnóstica sem aumentar o número de melanomas não diagnosticados [9,10](**B**).

Para alcançar estes níveis elevados de eficiência, é necessário empregar algum método algoritmo para análise das lesões cutâneas suspeitas, sendo indicado: método de Menzies, análise de padrões, check list de 7 pontos e o ABCD da DTCP, que é importante frisar, é diferente do ABCD clínico [11](**B**).

O algoritmo de análise de padrões alcançou as maiores especificidade, sensibilidade e acurácia para detecção de melanoma quando comparado com os outros 3 algoritmos[12](**D**). Qualquer um destes algoritmos apresenta maior eficácia que o exame a olho nu[9,13-15](**B**). Um algoritmo simplificado (check list de 3 pontos) foi desenvolvido recentemente para facilitar o ensino da DTCP, demonstrando alta sensibilidade e reprodutibilidade quando utilizado por usuários recém-treinados em DTCP[16](**B**).

Quando se utiliza a DTCP para avaliação de uma lesão suspeita de melanoma, comparada com a avaliação a olho nu, existe maior probabilidade de se classificar uma lesão maligna quando ela é realmente maligna e que uma lesão classificada como benigna seja de fato benigna. Neste momento é

importante lembrar que mesmo com o uso da DTCP a acurácia do diagnóstico do melanoma não chega a 100%. Isso se deve à falta de características dermatoscópicas sugestivas do diagnóstico em lesões muito iniciais [8](**A**) ou em alguns casos de melanomas incaracterísticos (featureless)[17](**B**).

Além do aumento da acurácia diagnóstica do MCP, a utilização da DTCP apresenta dois outros benefícios claros: a diminuição do número de ressecções desnecessárias e aumento no diagnóstico de lesões de câncer de pele não-melanoma[18-20](**B**) [21](**C**). Uma maneira de se determinar a aplicabilidade da DTCP à prática dermatológica é avaliar a taxa de lesões suspeitas excisadas após avaliação a olho nu comparada à usando DTCP, um estudo demonstrou uma diminuição de 42% no número de biópsias desnecessárias[18](**B**). Este achado é similar a estudo sobre excisões de lesões pigmentadas realizado antes e após treinamento em DTCP, no qual a taxa de lesões benignas/malignas caiu de 18,0:1 para 4,3:1[18](**B**).

É importante frisar que a efetividade do uso da DTCP depende de treinamento formal e experiência no uso do equipamento. Estudos demonstraram que dermatologistas com treinamento formal e pelo menos 3 anos de experiência em DTCP alcançam taxas de detecção de melanoma mais elevadas que aqueles não treinados[22](**B**). Este aprendizado é processo

demorado e nas fases iniciais da curva de aprendizado pode ocorrer piora da acurácia[23](**B**). Especialistas, médicos de outras especialidades, pessoal paramédico e até mesmo estudantes de medicina apresentam consistente melhora da acurácia do diagnóstico após serem treinados no uso da DTCP para diagnóstico de melanoma. Um número considerável de dermatologistas acredita que o tempo necessário para treinamento em DTCP seja excessivo[24](**B**). Ao mesmo tempo, alguns estudos demonstram um baixo nível de satisfação entre médicos preceptores (chief residents) em dermatologia em relação ao treinamento em DTCP, acreditando ser necessaria instrução mais intensa na área, assim como há queixas quanto à pouca disponibilidade de cursos[25](**C**).

Recomendação

A dermatoscopia (DTCP) é indicada como prática rotineira na avaliação de dermatologistas para o diagnóstico do melanoma cutâneo primário (MCP) e na avaliação de lesões melanocíticas, redução no número de excisões desnecessárias e aumento no diagnóstico de lesões de câncer de pele não-melanoma. O uso do dermatoscópio é indicado após treinamento específio para que possa alcançar a acurácia desejada.

2. A DERMATOSCOPIA FAVORECE O DIAGNÓSTICO DE MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DO APARELHO UNGUEAL?

O MCP no aparelho ungueal (AU) representa de 0,7% a 3,5% de todos os melanomas[26](**C**),[27](**D**). Embora seja considerado pouco frequente, quando se considera que a palma equivale a 1% da superfície corporal e que a área somada das 20 unhas é muito menor que a da palma, nota-se que a incidência do MCP-AU é proporcionalmente maior do que no restante do corpo[28](**D**). A incidência em caucasianos varia de 1,4% a 2%[29,30](**D**). É mais frequente nos negros, com incidência acima dos 20% [31,32](**D**) e 31% nos índios americanos [33](**C**). Nos japoneses, a incidência de melanoma acral, que inclui todos os MCP-AU< é de 50% a 77%[34,35](**D**).

O diagnóstico precoce do MCP-AU melhora o prognóstico dos pacientes. As biópsias, essenciais para os corretos diagnósticos e estadiamento, no entanto, carregam a possibilidade de distrofias permanentes no AU. A complexidade inerente aos procedimentos cirúrgicos no AU faz com que grande parte dos diagnósticos de melanoma nesta localização seja retardada, fechando a janela de oportunidade para o tratamento curativo.

Lesões que despertam alto grau de suspeição, como as de grandes dimensões ou que causam distrofias ungueais, geralmente são biopsiadas. Contudo, estas costumam estar associadas a fases mais avançadas do MCP e, por conseguinte, com pior prognóstico.

Clinicamente o melanoma subungueal (MSU) na fase inicial costuma se manifestar como melanoníquia estriada (ME), definida como faixa escura que cresce no sentido longitudinal da unha. Por não ser um achado clínico patognomônico do melanoma, a ME do melanoma deve ser diferenciada daquelas com causas não-malignas. O diagnóstico diferencial precoce entre as ME ainda permanece um desafio para os dermatologistas, mesmo para experts em unhas[36](**D**). Ao longo dos anos tem-se procurado sinais e métodos que auxiliem o médico no diagnóstico precoce do melanoma do AU.

Exame clínico

O sinal de Hutchinson (pigmentação periungueal acompanhada ou não de melanoníquia estriada) é historicamente considerado como o sinal clínico mais importante na diferenciação entre MSU e nevo melanocítico[37,38](**D**). Entretanto, não é um sinal patognomônico, pois, além de não estar presente no melanoma amelanótico, pode ser visto em condições benignas como a ativação melanocítica e nos próprios nevos melanocíticos [39](**D**).

O sinal de Hutchinson deve ser diferenciado do pseudo-sinal de Hutchinson, que é a visualização de pigmentação no leito ou matriz ungueal por transparência do tecido periungueal. O pseudo-sinal de Hutchinson pode estar presente na doença de Bowen, bem como em condições benignas que causem hiperpigmentação subungueal[40,41](**D**). Medicamentos tópicos ou sistêmicos também podem causar melanoníquia estriada, que pode ou não estar associada a pigmentação peri-ungueal[42](**B**) [43-45](**D**).

O exame clínico a olho nu foi usado durante décadas como único método diagnóstico. Para aumentar a acurácia do exame clínico, criou-se a regra do ABCDEF do MSU, à semelhança do ABCD do MCP da pele[42](**B**),[44](**D**).

Cada letra faz referência a uma característica associada com o risco aumentado para MSU, onde:

A: Idade (Age) e raças mais acometidas

20 a 90 anos, com pico entre as 5ª e 7ª décadas;

Afro-Americanos, Asiáticos e índios Americanos.

B: Banda / faixa

Largura da estriação igual ou maior que 3mm,

Bordas irregulares ou Borradas, pigmento marrom/preto (Brown/Black).

C: Alteração (Change)

Crescimento rápido no tamanho da banda;

Ausência de melhora (Cura) de distrofia ungueal apesar do tratamento.

D: Dedo envolvido

Ordem de incidência: pólex > hálux > indicador;

Dedo único > vários dedos;

Mão Dominante.

E: Extensão

Extensão do pigmento para dobra ungueal proximal, lateral ou hiponíquio (sinal de Hutchinson).

F: história Familiar ou pessoal de melanoma ou síndrome do nevo displásico.

Dermatoscopia da placa ungueal:

A dermatoscopia (DTCP) tem papel fundamental no diagnóstico precoce do MCP da pele, entretanto, seu papel é menos impactante na avaliação das MEs. É importante lembrar que a DTCP ajuda diferenciar melanina e sangue (embora não possa diferenciar entre hemorragia causada por tumor). Não existem evidências quanto à superioridade da luz polarizada em relação à não-polarizada no exame das ME[45](**D**).

Dermatoscopia intraoperatória:

A lâmina ungueal é translúcida e permite a visualização dermatoscópica do pigmento presente no leito ungueal, porém as características visuais são alteradas dificultando a correta interpretação. Se a placa ungueal for removida cirurgicamente, é possível realizar a DTCP direta do leito ungueal usando dermatoscópio de luz polarizada.

Estudo correlacionando a DTCP do leito ungueal com a avaliação histopatológica da ME permitiu identificar padrões com alto nível de acurácia diagnóstica[46](**C**). É importante ressaltar que a DTCP intraoperatória não substitui o exame anatomopatológico, que permanece como o padrão ouro para o diagnóstico do MSU e que fornece dados cruciais para avaliação das margens cirúrgicas, conduta e o prognóstico.

A excisão tangencial, também conhecida como biópsia por shaving da matriz ungueal, permite a remoção de lesões maiores do que 3mm com mínimo risco de cicatriz ao AU, além de permitir avaliar a margem de segurança [47](**B**)[46](**C**) [28,45](**D**).

Reconhecer e biopsiar o MSU nas fases iniciais, é chave para se conseguir índices de cura semelhantes aos do MCP cutâneo *in situ*.

Recomendações

A regra do ABCDEF fornece um método para avaliação das melanoníquias estriadas e aumenta a sensibilidade do diagnóstico clínico do MSU.

A DTCP da placa ungueal aumenta a acurácia na indicação de biópsias do AU nas melanoníquia estriadas, e a intraoperatória tem alto nível de acurácia na correlação entre o padrão visualizado e o histopatológico.

O exame anatomopatológico ainda é o padrão ouro para o diagnóstico definitivo do melanoma do AU.

3. HÁ DIFERENÇA DE PROGNÓSTICO QUANDO SE REALIZA BIÓPSIA INCISIONAL OU EXCISIONAL DAS LESÕES SUSPEITAS DE MELANOMA?

A biópsia excisional (BE) com margens de 1 a 3 mm é recomendada como primeira opção quando a lesão pigmentada é suspeita de melanoma, pois possibilita melhor avaliação histológica, o que inclui: espessura tumoral (índice de Breslow), índice mitótico e presença ou ausência de ulceração. Estes 3 ítens permitem que se defina o estadiamento, prognóstico e tratamento adequados [49](**D**). Há situações onde a BE é de difícil execução, como lesões pigmentadas extensas na face, lesões mucosas ou acrais ou ainda lesões extensas com baixa suspeita de melanoma. Nestes casos a biópsia incisional (BI) causaria menos dano que a BE [50](**B**). A BI é tecnicamente mais fácil de executar e representa menor custo econômico, o que deve ser considerado uma vez que a incidência mundial de melanoma vem crescendo nas últimas décadas [50](**B**), porém, além de permitir apenas uma avaliação histológica parcial, há a preocupação quanto à possibilidade de disseminação de células tumorais e consequente piora do prognóstico. O conceito de que a manipulação mecânica (como biópsia com punch ou punção por agulha) poderia implantar células neoplásicas e consequentemente aumentar o risco de metástases fez com que, por muitos anos, as BI fossem contraindicadas. Este

potencial risco tem sido discutido não só para melanomas, mas também para diversos tipos de tumores[51](**B**),[52](**D**). Paralelamente, há considerações de que características moleculares das células tumorais como moléculas de adesão, metaloproteinases da matriz e fatores de crescimento vascular possam influenciar a capacidade de migrar e induzir vascularização, o que seria mais importante na disseminação das células tumorais do que simplesmente a manipulação mecânica[53](**D**).

Para avaliar se a realização de BI resultava em piora do prognóstico quando comparada à BE vários estudos foram realizados, sendo que a maioria deles demonstrou que o tipo de biópsia não interfere na evolução do paciente com melanoma[54-61](**B**)[62](**D**).

A BI pode ser realizada pela técnica de “shave”, “punch” ou incisional propriamente dita, quando comparados os métodos, a mudança de conduta em 6% dos casos: 2% após BE, 5% após “shave”, 18% após “punch” e 18% após BI, comprovando que a BE permite melhor avaliação histológica e deve ser preferida sempre que possível[63](**B**). Outro estudo avaliou 709 pacientes submetidos a biópsia com “punch” (23%), “shave” (34%) e excisional (43%) quanto ao impacto no estadiamento, área de ampliação de margens, positividade do linfonodo sentinela, recorrência do tumor e sobrevida. Não houve diferença significativa na acurácia dos resultados do linfonodo sentinela,

na recorrência tumoral ou na sobrevida dos pacientes. Conclui-se que biópsias por “punch” ou “shave”, quando necessárias, podem ser usadas para o diagnóstico de melanoma, sem prejuízo para a evolução da doença[64](**B**).

A BI pode ser indicada em lesões suspeitas de melanoma localizadas em áreas em que a BE é de difícil execução, quando por exemplo a lesão é muito extensa e se localiza em locais específicos como face, mucosas e acral, ou ainda em lesões com baixa probabilidade de melanoma[50](**B**). Quando se optar por BI, ela deverá ser realizada em locais que permitam a avaliação histológica da maior profundidade da lesão, clinicamente, áreas mais escuras e/ou papulosas. A DTCP pode ser uma ferramenta útil para a escolha do melhor local para biópsia, mas ainda não há trabalhos com grande número de pacientes que suportem essa recomendação[65](**C**).

Recomendações:

A biopsia excisional (BE) permite melhor avaliação histológica do tumor, implicando diretamente na conduta e no prognóstico.

A biopsia incisional (BI) não altera o prognóstico do paciente com melanoma e tem sua aplicação indicada nos casos de: lesões pigmentadas extensas pouco suspeitas de melanoma, suspeita de lentigo maligno extenso na face, lesões pigmentadas suspeitas, extensas ou de localização acral, lesões mucosas.

O maior eixo da biópsia deve ser orientado de modo a facilitar possível ampliação de margens, quando realizada nos membros isso significa ao longo do maior eixo.

4. A REVISÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS POR PATOLOGISTA TREINADO EM MELANOMA CONTRIBUI PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO?

O diagnóstico definitivo de melanoma cutâneo primário (MCP) é feito pelo exame histopatológico, havendo cerca de 20 variáveis histopatológicas a serem avaliadas em cada caso; tarefa difícil e sujeita a vieses de interpretação[66](**D**). A experiência e interesse de patologistas generalistas por esta neoplasia é variável, assim como a frequência com que se deparam com este tipo de neoplasia na rotina diagnóstica laboratorial.

Laudo anatomopatológico (AP) completo em melanoma:

Além do diagnóstico correto, é fundamental que o laudo AP de melanoma abranja fatores histopatológicos de microestadiamento (ME), que serão essenciais para a definição da terapêutica e prognóstico[67](**D**). Visto que as condutas estipuladas para tratamento local e de linfonodo sentinela são baseadas nos ítens de ME, o laudo AP deve obrigatoriamente incluir informações quanto a [49](**D**)[68-73](**D**):

- Comprometimento e distância das margens
- Presença ou não de invasão da derme
- Em caso de neoplasia invasiva:

a. Espessura tumoral (Breslow),
b. Índice mitótico
c. Presença ou não de ulceração e
d. Microssatelitose

Estudos têm mostrado que índice mitótico (IM) deixa de ser reportado no laudo AP original em 47% a 50% dos casos, ulceração em 13% a 71,9%, microssatelitose em cerca de 50% e margem profunda em 29% dos casos[74-76](**D**).

Reprodutibilidade do microestadiamento de melanoma:

A utilização de critérios histopatológicos corretos para definir presença ou ausência de invasão da derme, ulceração e microssatelitose, bem como de metodologia correta para medir espessura e realizar contagem de mitoses, deve ser considerada de igual importância à simples presença ou ausência destes itens em laudo AP[68-71](**D**). Ao observador externo é impossível checar

se a metodologia preconizada para cada ítem foi aplicada corretamente. O único meio de que se dispõe para este fim é a segunda opinião/avaliação por patologista ou serviço de referência em melanoma. Neste sentido, estudo recente mostrou que em melanomas finos ou *in situ*, a revisão por patologista experiente em melanoma levou a modificações no diagnóstico e estadiamento, com impacto sobre a conduta (ampliação ou contraindicação de ampliação de margens e indicação ou contraindicação de BLNS) em 12% e 16% dos casos respectivamente[74](**D**). De modo similar, estudo retrospectivo com grande casuística mostrou que o status e medida das margens foi modificado em cerca de 11% dos casos após revisão por especialista[77](**D**).

Estudos têm demonstrado boa reprodutibilidade entre patologistas generalistas e patologistas especialistas quanto a avaliação de Breslow, IM e ulceração[78,79](**B**),[80](**D**), por outro lado, microssatelitose é ainda parâmetro histológico de baixa reprodutibilidade[78](**B**), sendo este um dado muito importante, pois a presença de microssatelitose tem o poder de elevar o estadiamento patológico de pN0 para pN2c, com repercussões prognósticas e terapêuticas[67,49,73](**D**).

No tocante a concordância diagnóstica (leia-se diferencial entre nevo melanocítico *versus* melanoma) entre patologistas generalistas e especialistas, há trabalhos reportando que a reprodutibilidade varia de 73 a 97,3%[79](**B**)[81-

[83](**C**)[77](**D**). Há longa data se sabe de lesões melanocíticas ambíguas que levam a discordância diagnóstica[84](**C**), exemplos deste tipo de diagnóstico diferencial morfológico incluem nevos com atipia intensa, nevos de Spitz atípicos, etc. Avanços no conhecimento genético sobre lesões melanocíticas atípicas têm trazido profundas mudanças no entendimento destas lesões. A polarização "nevo melanocítico (benigno) X melanoma (maligno)" tem progressivamente dado lugar ao reconhecimento de que há uma gama de lesões intermediárias, entendidas como malignas de baixo grau ou de comportamento biológico incerto que, apesar de não constituírem entidade clinico-patológica individualizada, formam espectro com alterações morfológicas e moleculares intermediárias entre melanomas e nevos clássicos. Como grupo, estas lesões têm o potencial de evoluir com metástases microscópicas regionais em variada frequência, porém raramente levam o paciente ao óbito[85](**D**), como exemplos, o tumor de Spitz atípico, o nevo azul atípico e melanocitoma (também conhecido como nevo azul epitelióide ou melanoma de tipo animal) [86](**B**)[87](**C**)[85](**D**).

Grande esforço da comunidade científica tem sido voltado para estratificar este grupo intermediário em lesões com maior probabilidade de comportamento mais agressivo por meio de hibridização *in situ* fluorescente (FISH), notavelmente em tumores de Spitz atípicos[88](**B**). Técnicas de imunohistoquímica e de patologia molecular também têm sido utilizadas com a

finalidade de reduzir a subjetividade da avaliação morfológica de casos ambíguos[89](**B**)[90-92](**C**).

Recomendações

O diagnóstico definitivo de melanoma é histopatológico, realizado a partir de produto de excisão cirúrgica (ou biópsia a depender do contexto clínico). O laudo anatomopatológico de melanoma deve relatar fatores histopatológicos de microestadiamento.

A revisão histopatológica por patologista/dermatopatologista treinado em melanoma deve ser solicitada sempre que possível antes do tratamento definitivo.

Técnicas de imunohistoquímica e estudos moleculares podem ser usados para auxiliar na elucidação do diagnóstico em casos de lesões melanocíticas ambíguas de difícil diagnóstico ou de comportamento biológico incerto.

5. LENTIGO MALIGNO MELANOMA E MELANOMA *IN SITU* DEVEM SER EXCISADOS COM QUAL MARGEM?

O tratamento primário do MCP é a exerese cirúrgica[93,94](**D**). Historicamente, através do século XX, exerese com margem circunferencial de 3 a 5 mm era indicada para melanomas primários de qualquer espessura, seguida por enxertia. O racional se baseava na ocorrência de "disseminação linfática centrífuga" vista em preparados histológicos de melanomas excisados[95](**D**).

A recomendação é que sejam utilizadas margens menores, diminuindo a morbidade das cirurgias, baseada em trabalhos que compararam cirurgias mais conservadoras com mais radicais, e em estudos e conferências internacionais [96-104](**B**)[105-108](**D**). Estes estudos demonstraram que os achados histopatológicos é que vão definir as margens cirúrgicas adequadas, sendo a espessura de Breslow o dado mais importante.

É importante lembrar que tanto para melanomas *in situ* como para os invasivos, o exame histológico com cortes fixados em parafina é o padrão-ouro para a avaliação de margens cirúrgicas e que a cirurgia de ampliação de margens deve ser realizada preferencialmente entre 4 a 6 semanas da biópsia inicial[105](**D**).

As margens recomendadas para tratamento do MCP aparecem a seguir:

Tabela 1 - Margens cirúrgicas para tratamento do melanoma cutâneo primário

Espessura de Breslow (mm)	Margem cirúrgica (cm)	Nível de evidência
In situ	0,5 #	A
Até 1,00	1,0	A
De 1.01 a 2,00	1,0 a 2,0 *	B
Mais que 2,00	2,0	A

Não há consenso sobre a melhor abordagem do lentigo maligno. Vide texto a seguir.

*As margens cirúrgicas podem ser modificadas para contemplar necessidades anatômicas, funcionais ou estéticas. Experts aceitam que margens de 1 a 2 cm são aceitáveis em áreas onde as margens de 2 cm causariam importante perda estética, funcional ou anatômica. O paciente deve ser informado e decidir conjuntamente com o médico qual a melhor opção.

Em relação às margens profundas de ressecção não há consenso como ocorre para as margens laterais, sendo a recomendação para MCP invasivo

uqe seja ressecado até a fáscia muscular, não havendo evidência que confirme que tal medida seja necessária em todos os casos.

Apesar de a ressecção cirúrgica ser o tratamento padrão para melanoma *in situ* (M*is*) e para o LM as evidências científicas em relação às margens cirúrgicas que devem ser empregadas não são tão claras quanto as para os melanomas invasivos. Os M*is* grandes, o LM e o lentigo maligno melanoma (LMM) costumam apresentar hiperplasia juncional atípica subclínica nas áreas periféricas e peri-anexiais da lesão, que podem se estender por vários milímetros além das margens visíveis[49,106](**D**).

As margens de 5 mm podem ser insuficientes, até 20% dos LM necessitam margens maiores que 5 mm, enquanto 12% dos LMM com espessura de Breslow de até 1.0 mm necessitaram mais que 10 mm de margem[109](**B**). Outro estudo aponta que margens de 9 mm seriam suficientes em 99% dos casos.[110](**B**) Também é sabido que LM e LMM recidivados tendem a necessitar margens maiores. A falta de estudos prospectivos faz com que nos casos de M*is* grandes, LM e LMM a determinação das margens seja definida por consenso de grupos experts ou em estudos retrospectivos.

Discute-se muito a utilidade dos diversos métodos de controle micrográfico das margens[49,106](**D**). O mais divulgado é o método de Mohs, mas inúmeros outros métodos para controle micrográfico das margens aparecem na

literatura, com diferentes nomenclaturas, como método de histologia 3D, torta de Tübingen, ressecção em etapas (staged surgical excision), etc. A cirurgia micrográfica é o método muito útil para tratar lesões em áreas onde é importante preservar tecido são, como na face, pois além de permitir maior controle das margens cirúrgicas, também diminui o risco de recidiva e pode diminuir o tamanho final do defeito cirúrgico[109](**B**)[49,106,111](**D**).

Neste ponto é importante lembrar que os exames histológicos por métodos convencionais de congelação não se prestam à determinação das margens cirúrgicas de lesões melanocíticas, sendo ideal examinar cortes em parafina. Os avanços nas técnicas imunohistoquímicas para identificação de melanócitos vai permitir que as técnicas de congelação alcancem índices mais altos de confiabilidade[112--116](**B**). Alguns autores recomendam que se utilize a luz de Wood para auxiliar na avaliação da real extensão do tumor[117](**C**).

O uso de outros métodos terapêuticos alternativos para tratar LM ou M*IS*, especialmente os não-cirúrgicos (imiquimode e radioterapia), são justificados para casos onde a cirurgia pode causar grande dano estético/funcional ou em pacientes sem condições de se submeter a cirurgia[109](**B**)[49](**D**). A literatura apresenta relatos de resposta completa em até 88% dos casos, porém é importante considerar que não será possível obter uma análise histológica da lesão completa, desta forma eventuais focos de melanoma invasivo não seriam

identificados. Exames histológicos pós-tratamento demonstraram persistência de doença em até 25% dos pacientes tratados e houve casos de progressão do LM para melanoma invasivo. Além disso, a diversidade de esquemas terapêuticos e o curto período de acompanhamento limitam a realização de estudos comparativos[106](**D**).

A criocirurgia com nitrogênio líquido não foi estudada adequadamente, mas é mais uma opção alternativa. Não há estudos comparativos de longo prazo sobre o assunto[106](**D**).

Recomendações

Para pacientes com melanoma *in situ,* margens cirúrgicas de 0,5 cm são suficientes e as margens de tratamento para M*is* grandes / LM são de no mínimo 0,5 cm, podendo haver necessidade de aumentá-las.

O uso de técnicas micrográficas de cirurgia pode auxiliar na determinação mais precisa das margens cirúrgicas de M*is* grandes, LM e LMM, porém deve-se utilizar cortes em parafina e, quando disponível, técnicas de imunohistoquímica.

O uso imiquimode para tratar LM ou M*is*, embora *off-label*, é justificado para casos onde a cirurgia pode causar grande dano estético / funcional ou em pacientes sem condições de se submeter a cirurgia.

6. QUAIS PACIENTES COM MCP SE BENEFICIAM COM A REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA (BLNS)?

A biópsia de linfonodo sentinela (BLNS) vem sendo utilizada no tratamento do melanoma desde 1992. No início se acreditava que ela poderia curar alguns casos, além de diminuir a morbidade das linfadenectomias “radicais” a que muitos pacientes com melanoma eram submetidos. Com a popularização do método e o desfecho de estudos dedicados ao tema, concluiu-se que a BLNS não interfere na sobrevida, mas é essencial para o estadiamento de pacientes com melanoma. Há duas vantagens em estadiar mais precisamente o paciente: poder estabelecer quais pacientes devem ser submetidos a terapêutica adjuvante e poder apresentar informações precisas ao paciente.

Estudo mostrou que não houve aumento na sobrevida melanoma-específica entre os pacientes com MCP com espessura de Breslow variando entre 1,2 e 3,5 mm submetidos ou não a BLNS[118](**B**). Identificou-se, no entanto, aumento no tempo livre de doença tanto para pacientes com melanomas de espessura intermediária, como para os com melanomas espessos (Breslow>3,5 mm)[118](**B**). Este estudo também foi importante para demonstrar que a BLNS é procedimento que estadia adequadamente e proporciona

controle loco regional, ou seja, evita grandes recorrências nos linfonodos o que acarreta má qualidade de vida. [118](**B**)

A adjuvância com interferon peglado para pacientes com linfonodo comprometido, evidenciado por BLNS ou por exame clínico não demonstrou melhora na sobrevida com a adjuvância[119](**B**). Em análise posterior dos dados, foi visto que pacientes que apresentavam LNS comprometido por micrometástase e tumor primário ulcerado se beneficiavam da adjuvância[120](**B**). Para pacientes com melanomas finos (espessura de Breslow < 1,00 mm) os níveis de positividade obtidos quando se realiza BLNS são muito baixos para justificar a indicação da BLNS. Nos casos com espessura variando entre 0,75 e 1,00 mm a positividade é 6%[121](C). Em outro estudo, casos com espessura variando entre 0,75 e 1,00 mm a positividade encontrada foi de 13% quando havia associadamente mitoses ou ulceração e 5% quando estes fatores estavam ausentes. Para o grupo como um todo, a positividade foi de 8%[122](C). Assim, a BLNS pode ser indicada nos raros casos de associação de melanoma fino com ulceração e/ou invasão linfovascular.

Há benefício na realização de BLNS para melanomas com índice mitótico > 1 e Breslow acima de 0,75mm. Abaixo disso, mesmo quando há presença de mitoses, a positividade do LNS é abaixo de 5%, fazendo com que a indicação da BLNS seja questionável. [122](C)

Para melanomas espessos (acima de 3,5 mm) o estudo do MSLT-1 mostrou benefício no tempo livre de doença e controle locorregional[118](**B**)

Estudos recentes mostraram que a presença de regressão, por si só, não é mais indicativa para a realização de BLNS, já que não encontrada diferença estatística da positividade nos casos com ou sem regressão[122](**C**),[123](**D**). O mesmo ocorre em relação ao nível de Clark[124](**B**)[123](**D**).

Recomendações

A realização de BLNS está indicada para pacientes com MCP de espessura >=1,00 mm, sem linfonodos palpáveis e/ou em que haja ulceração e/ou invasão linfo-vascular.
A realização de BLNS está indicada para pacientes com MCP de espessura >=0,75 mm e <1,00 mm, que apresentem uma ou mais mitoses por campo e em pacientes com MCP de espessura >= 4,00 mm, para controle regional.

7. O SEGUIMENTO COM MAPEAMENTO DE NEVOS DEVE SER INDICADO PARA QUAIS PACIENTES?

Mapeamento de nevos (MN) é o nome que se dá à combinação da documentação fotográfica corporal total com a dermatoscopia digital dos nevos[125](**B**). Visa o diagnóstico precoce do melanoma, tendo por princípio a avaliação das características dermatoscópicas das lesões névicas do paciente[126,127](**B**).Quando utilizado como exame isolado, realizado em uma única ocasião, funciona apenas como um exame dermatoscópico pontual, perdendo uma de suas grandes utilidades: a observação dinâmica das lesões. O “seguimento com MN” se baseia no fato de que lesões benignas tendem a permanecer estáveis ao longo do tempo, em contrapartida à evolução esperada em um melanoma[128](**D**). Além disso, o seguimento com MN também permite detecção precoce de lesões novas, ausentes em exames anteriores[129-131](**B**).

O MN isolado, sem finalidade de seguimento, é utilizado com frequência em nosso país como exame diagnóstico, em substituição ou complementação ao exame dermatoscópico habitualmente realizado nas consultas dermatológicas. Esta indicação se justifica em situações onde a dermatoscopia de toda a superfície corpórea não pode ser realizada durante o atendimento,

seja pela pouca familiaridade do médico assistente com dermatoscopia, seja pelo excessivo número de lesões do paciente.

O propósito e maior benefício do MN é o seguimento, que permite identificar, em avaliações subsequentes, modificações dermatoscópicas suspeitas em lesões inicialmente sem critérios para o diagnóstico de melanoma, ou o surgimento de novas lesões.

Publicações estabeleceram parâmetros para a indicação e realização do seguimento com MN[125-127,129-131,133,134,137](**B**) [10,128,132,135-136](**D**). Com base em estudos epidemiológicos, delineou-se que os pacientes que se beneficiam do seguimento com MN são aqueles que apresentam risco aumentado para melanoma[132,](**B**)[106,135](**D**).

A definição de risco aumentado para melanoma é variável, não havendo padronização na estratificação de risco, uma vez que os diversos estudos nesse sentido mencionam fatores de risco distintos. Os fatores de risco mais aceitos aparecem na Tabela 2.

Tabela 2 - Fatores de risco mais associados ao desenvolvimento de melanoma[138](**A**), [139-142](**B**)[143,144](**C**)[145,146](**D**)**.**

Presença da síndrome do nevo atípico ou pelo menos um nevo atípico histologicamente diagnosticado
Número de nevos melanocíticos >50
Antecedentes genéticos (quando conhecidos)
Antecedente pessoal ou familiar de melanoma

Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de melanoma a serem considerados [138](**A**), [139-142](**B**)[143,144](**C**)[145,146](**D**)**.**

Fototipo de Fitzpatrick
História pessoal de câncer de pele não-melanoma
Grande quantidade de efélides
Cor dos cabelos (ruivos conferem maior risco)
Olhos claros
História de queimadura solar na infância
História de bronzeamento artificial antes dos 30 anos

A indicação do seguimento com MN para indivíduos com risco moderado a alto se justifica pela maior eficácia deste tipo de acompanhamento, que é demonstrado pela menor razão entre nevos benignos excisados durante o seguimento nestes pacientes (15:1), contra 79:1 em pacientes de baixo risco. Para pacientes de baixo risco (entenda-se: sem fatores de risco para melanoma) o seguimento com MN não está indicado, pois diminui a especificidade do diagnóstico e resulta em número maior de lesões benignas excisadas desnecessariamente[147-149](**B**).

O seguimento dermatoscópico de lesões isoladas (que não constitui um MN em si) com reavaliação em curto prazo, no entanto, pode ser utilizado para pacientes de baixo risco que apresentem poucas lesões com certa atipia dermatoscópica, sem critérios clínico-dermatoscópicos iniciais para melanoma. Nestes casos, a exérese também deve ser considerada como alternativa potencialmente vantajosa ao follow-up[150](**B**)[132](**D**).

Fatores de risco iatrogênicos, como imunossupressão ou uso de vemurafenibe também devem ser considerados para a indicação do seguimento com MN[151](**C**). Além de definir quais pacientes se beneficiam do seguimento com MN, também foi estudado o regime ideal de seguimento. Dois regimes (seguimento de curto e longo prazo), que apresentam indicações e objetivos distintos, são os mais aceitos. Ao passo que o de curto prazo se

destina à reavaliação de poucas lesões com algum grau de suspeita, o de longo prazo é indicado para seguimento de múltiplas lesões insuspeitas, em indivíduos com múltiplos nevos[128,132](**D**). Desta maneira, caso tenham sido identificadas lesões suspeitas num MN inicial, deve-se agendar reavaliação dentro de 2 a 4 meses, a fim de detectar alterações dermatoscópicas de curto prazo. Este tipo de seguimento possibilita identificar maior número de melanomas incaracterísticos (*featureless*) que o de longo prazo, além de aumentar a aderência dos pacientes[152,153](**B**). Pacientes submetidos a seguimento de curto prazo com MN onde não se detectou lesão suspeita devem ser reavaliados a cada 6-12 meses[125,133,134](**B**),[128](**D**).

A combinação de seguimento de curto e longo prazo é indicada por possibilitar a detecção de maior proporção de melanomas finos e *in situ*, que o esperado na população geral [134](**B**)[128,132](**D**).

Um estudo mostrou maior probabilidade de detecção de melanoma quanto mais longo o seguimento.[134](**B**) Este dado justifica seguimento permanente, sem expectativa de alta[128](**D**).

O seguimento com MN complementa, mas não substitui o exame clínico e dermatoscópico de toda a superfície cutânea. O paciente de alto risco que

está sendo acompanhado com MN também deve ser examinado por completo, periodicamente, pelo dermatologista que o assiste[132](**D**).

Recomendações

O seguimento com MN traz benefícios para pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de melanoma, entre os quais: menos excisões de lesões benignas, sem perda de sensibilidade, diagnóstico mais finos que os diagnosticados em indivíduos não submetidos a este tipo de seguimento.

Não está indicado para indivíduos de baixo risco por diminuir a especificidade do diagnóstico e resultar em número maior de lesões benignas excisadas desnecessariamente.

Lesões suspeitas isoladas, sem critérios específicos para melanoma, identificadas em indivíduos de baixo risco podem ser seguidas com MN de curto prazo, o que aumenta a sensibilidade para o diagnóstico do melanoma incaracterístico.

8. A EXERÉSE DE NEVOS MELANOCÍTICOS ACRAIS PARA PREVENÇÃO DE MELANOMA TRAZ BENEFÍCIO PARA OS PACIENTES?

Os nevos melanocíticos acrais (NMA) costumam causar preocupação porque a aceitação geral é a de que são relativamente infrequentes e poderiam ser confundidos com melanoma. Também é reconhecido que frequentemente apresentam atipia citológica e arquitetural, com proliferação juncional atípica no exame histológico[154](**C**). Não há estudos retrospectivos ou prospectivos indicando a frequência e os tipos de lesões pigmentadas acrais que se tornam malignas. Os NMA na realidade não são infrequentes e o melanoma acral é menos comum que os outros tipos de melanoma[155](**C**). A opinião entre os autores varia entre remover apenas as lesões pigmentares com irregularidade do contorno ou de cor, até qualquer nevo da região plantar, devido ao questionável papel do trauma no desenvolvimento do melanoma nesta região[156](**D**).

A relação entre presença de NMA e surgimento de melanoma nas regiões palmo-plantares é controversa, autores sugerem que esta relação não é significativa[157](**B**). A prevalência de NMA em pacientes que tenham tido melanoma cutâneo plantar não foi maior que a do grupo controle[158](**B**), em

outro estudo reportaram que pacientes com melanoma acral (MA) possuíam grande número de nevos, incluindo os de localização acral[159](**B**).

Alguns autores acreditam que o risco de desenvolver MA seja maior em negros e asiáticos, demonstrando prevalência menor de NMA em brancos quando comparado a negros, sendo encontrados em 42% de negros versus 23% de brancos[160](**C**). Por outro lado, enquanto a ocorrência de MC em todos os sítios seja significativamente maior em brancos[161](**D**), a incidência na região acral é similar entre brancos e negros[162](**B**). O MA, como um percentual de todos os casos de melanoma, foi reportado em 60% a 75% de negros, 43% a 49% em asiáticos e 5% a 7% em brancos[163](**B**)[35,164](**D**). A sobrevida em 5 anos relacionada ao melanoma cutâneo é pior em negros em relação a brancos, porém quando estratificado por estágio, o prognóstico é semelhante em qualquer raça, sugerindo que o diagnóstico nos negros tende a ser feito em estágios mais avançados[162](**B**).

Poucos estudos caso-controle são disponíveis a respeito dos fatores de risco para os melanomas acrais e, provavelmente diferem dos melanomas cutâneos de outros sítios, com a radiação UV provavelmente desempenhando papel insignificante. Autores identificaram trauma prévio e presença de nevos acrais como fatores associados à ocorrência de melanomas acrais. [159,165](**B**)

Estudos mostraram entre 10% e 27% de contiguidade histológica entre melanoma acral e nevos melanocíticos juncionais ou dérmicos, embora discutam que valores devam mostrar um enviesamento para baixo, já que os MA costumam ser diagnosticados em estágios mais avançados e destruiriam os nevos associados.[166,167](**B**)

A dermatoscopia de NMA revela distribuição diferente do pigmento no NMA e no MA *in situ,* indicando que estas lesões surgiriam de diferentes porções da epiderme e, portanto, se desenvolveriam de forma independente[168,169](**D**). Adicionalmente, foi proposto um mecanismo genético para o desenvolvimento *de novo* do MA que inclui mutação do gene KIT e amplificação do gene ciclina D1 ao invés da já descrita mutação do gene BRAF, sugerindo que o MA não surgiria a partir de nevos[170](**D**).

Nevos na genitália e região perianal são considerados acrais por alguns autores. Assim como ocorre para os nevos palmo-plantares é comum a indicação de remoção dos nevos genitais e da região perianal devido à dificuldade em monitorar a lesão, pela localização íntima e relutância em se deixar examinar. Em crianças com nevos genitais é desnecessária a biópsia profilática na ausência de suspeita clínica e dermatoscópica.[171](**C**) Os autores não encontraram associação entre nevos genitais e fatores de risco para melanoma, como grande número de nevos ou história familial de melanoma.

Em uma análise clínico-patológica de 56 casos de nevos na genitália feminina, a despeito de características histológicas de atipia mais frequentes que em outras localizações, seguiram um curso benigno. [172](**C**)

Recomendações

Não há relação entre remoção de nevos acrais e benefícios para o paciente.
Há relatos de contiguidade histológica entre MA e nevos pré-existentes, com possibilidade de o MA surgir *de novo,* sendo desnecessário fazer com que seja biopsiar todo nevo acral.
A recomendação para exerese de NMA, da genitália e região peri-anal deve seguir a conduta frente aos casos de melanoma de outros locais, removendo as lesões com suspeita clínica e dermatoscópica.

9. A EXÉRESE DE NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS (NMC) PARA PREVENÇÃO DE MELANOMA TRAZ BENEFÍCIO PARA OS PACIENTES?

A preocupação na abordagem dos NMC é justificada pelo risco de transformação maligna que podem apresentar. Sabe-se que o risco de melanoma é proporcional às dimensões dos NMC, o que faz com que a classificação destas lesões segundo o tamanho assuma importância prática. A mais aceita é a que considera o maior diâmetro que o NMC atinge na vida adulta: pequeno <1,5cm, médio 1,5-19,9 cm e gigante >20,0 cm[173](**D**). Considerando que o crescimento do nevo é proporcional ao do corpo da criança, pode-se estimar que um nevo localizado na cabeça ou no corpo de um recém-nascido >9cm e >6cm, respectivamente, será gigante na idade adulta[174,175](**D**).

O risco de melanoma foi superestimado durante algum tempo, Os NMC gigantes (NMC-G) têm risco no decorrer da vida provavelmente <5%[176-178](**D**). No outro extremo, os NMC pequenos ou médios (NMC-P/M) apresentam risco de desenvolvimento de melanoma pouco expressivo, próximo ao da população geral[179,180](**D**). Assim, tal risco, mesmo nos NMC-G, não é tão elevado a ponto de tornar mandatória e dogmática a exérese profilática destas lesões.

Classicamente, o risco de melanoma é referido como maior nos primeiros anos de vida, quando o acompanhamento deve ser mais rigoroso. Em 55% dos pacientes que desenvolvem melanoma, o tumor surge nos primeiros cinco anos de vida e em 70% antes da puberdade[181](**A**),[182](**C**). As evidências na literatura são insuficientes para uma recomendação segura, consensual, quer pela remoção preventiva dessas lesões, quer por uma conduta expectante[183,184](**A**),[176,179,185,186](**D**).

Os trabalhos acerca dos NMC-P/M são muito mais escassos e repletos de desafios metodológicos, também culminando em um risco de melanoma impreciso, mas próximo ao risco da população geral. Nestes casos o risco é aparentemente maior após a puberdade, já que o melanoma associado aos NMC-P/M tende a ocorrer geralmente na vida adulta[187](**D**).

O melanoma tende a ser mais superficial (origem na junção dermo-epidérmica), o que pode facilitar sua detecção, e ocorre preferencialmente na periferia do nevo (margens da lesão)[187-190](**D**). O melanoma associado ao NMC-G pode ter uma origem mais profunda na pele (derme), o que culmina na apresentação clínica de nódulo ou tumoração. A presença destes, especialmente se firmes, endurecidos e aderidos, com história de crescimento rápido, associados ou não à adenopatia, deve ser vista com cautela e considerada a realização de biópsia. Os tumores de derivação neuróide, como neurofibromas e

schwannomas, comuns nos NMC gigantes, são geralmente de consistência elástica e móveis. A palpação da pele e cadeias linfonodais é etapa imprescindível do exame físico destes pacientes.

Aparentemente, as lesões de NMC-G que carreiam maior risco de malignização são aquelas localizadas no eixo axial (tronco, cabeça/pescoço), principalmente as de grandes dimensões (> 40cm) e com numerosas lesões satélites[191](**C**). Cerca de 75% dos melanomas associados aos NMC-G ocorrem em nevos do tipo calção-de-banho[176,177](**D**). Já os nevos restritos aos membros apresentam menor risco de malignização, assim como aqueles em indivíduos com poucas lesões satélites. A malignização das lesões satélites (presentes em cerca de 80% dos pacientes com NMC-G) é improvável. O significado clínico das lesões satélites é traduzir maior risco de acometimento neurológico (melanose neurocutânea) e melanoma, quando presentes em grande número (> 50).

Paradoxalmente, as lesões de maior risco de melanoma, os NMC-G, cuja remoção poderia em tese ser benéfica, são as de exérese mais difícil, seja pela própria extensão do nevo, que pode ocupar uma área expressiva do tegumento, seja pelo fato de as células névicas se situarem mais profundamente na pele, podendo atingir até mesmo a fáscia muscular.

É preciso considerar que o risco de melanoma não é exclusivamente na pele ou no nevo, podendo ocorrer também em sítios extra-cutâneos,

especialmente no sistema nervoso central. Neste caso, configura-se a melanose neurocutânea, entidade definida como proliferação melanocítica, de caráter benigno ou maligno, nas leptomeninges, mais comumente associada aos NMC-G.

É importante lembrar que a remoção completa do NMC-G não anula o risco de melanoma pela impossibilidade técnica de remoção de todas as células névicas e pelo risco de melanoma em sítios extra-cutâneos. A conduta nos casos de NMC deve ser individualizada e discutida com o paciente e familiares, levando em consideração, além do risco de melanoma, outros aspectos como a idade do indivíduo, a localização do nevo, o seu tamanho e profundidade, o seu aspecto clínico (especialmente a cor e a superfície), o risco pessoal e familiar de melanoma, o impacto estético e o próprio desejo ou não de remoção pelo paciente[175,176,178,180,185](**D**).

Recomendações

Não há conduta dogmática para NMC pequeno ou médio, devendo ser avaliados fatores individuais como localização, tamanho, aspecto clínico e dermatoscópico do nevo, história de modificação, presença de outros fatores de risco para melanoma, impacto estético entre outros. A opção pela exérese cirúrgica é recomendada a partir dos 7-8 anos até a puberdade. A monitorização fotográfica e a avaliação dermatoscópica digital (especialmente dos nevos menores) são indicados para auxílio no acompanhamento clínico destes pacientes.

A remoção do NMC-G deve ser precoce. A intervenção deve ser realizada após os seis primeiros meses de vida devido ao risco de complicações anestésicas nesta faixa etária, sendo aconselhável manter o acompanhamento na vida adulta.

Pacientes com melanose neurocutânea não se beneficiam da exérese do nevo.

A interpretação histológica de nódulos associados aos NMC gigantes deve ser feita por dermatopatologista experiente, uma vez que frequentemente simulam o melanoma.

10. EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO ESTADIOS 0 OU I COMO DEVE SER FEITO O SEGUIMENTO?

A potencial agressividade do melanoma justifica o seguimento dos pacientes após a realização das medidas terapêuticas necessárias. Os principais objetivos do seguimento de pacientes com melanoma são dois: reduzir a morbi-mortalidade pela detecção precoce de progressão de doença e realizar busca por novas lesões primárias. Para isso, todo paciente com diagnóstico de melanoma deve ser estadiado segundo as recomendações da *American Joint Committee on Cancer*.[67](**D**) No estadio I estão incluídos todos aqueles pacientes diagnosticados com melanoma invasivo e espessura tumoral de Breslow inferior a 1,0 mm (T1), assim como os pacientes com melanomas com índice de Breslow de 1,1 a 2,0 mm, porém que não apresentem ulceração ou índice mitótico positivo (T2a). O estadio 0 corresponde aos pacientes com melanoma *in situ*.

Os pacientes com diagnóstico de MCP em estadio I possuem chance menor de recidiva da doença quando comparados com estadios mais avançados. As taxas de sobrevida em 10 anos são de 92% e 80% em pacientes com tumores T1 e T2 respectivamente. Para pacientes em estadio 0 a sobrevida é de praticamente 100%.[67](**D**)

Após o diagnóstico deve-se realizar anamnese cuidadosa (história clínica e exame físico), seguida de orientações quanto ao melanoma e suas potenciais repercussões. Ainda, um nível de entendimento adequado sobre os aspectos da doença deve ser adquirido por parte dos pacientes e um diálogo constante, acessível e compreensível ao seu nível de conhecimento deve ser oferecido durante o período de seguimento, esclarecendo questões relacionadas à doença. Orientações cabíveis quanto à possibilidade de recidiva, potencialidade de ocorrência de nova lesão primária, questões sociais e cuidados de prevenção primária para os indivíduos e sua família também devem ser feitos[191-193](**D**).

Indivíduos com MCP estadio I devem realizar exame clínico periódico, que consiste em avaliação geral da pele e palpação de linfonodos. Não há consenso sobre a periodicidade desta avaliação. As recomendações são que sejam realizadas de 2-4 vezes ao ano durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico e 1 vez ao ano até completar 10 anos de seguimento. A frequência pode depender de fatores como presença de melanoma primário múltiplo, nevos atípicos, história familiar, ansiedade do paciente e sua habilidade em reconhecer recidivas ou novas lesões[49,191,192](**D**). Em mais da metade dos pacientes que apresentam recidivas, estas são detectadas pelos próprios pacientes, por isso, devem ser ensinados a realizar o auto-exame da pele e de cadeias linfáticas na busca de lesões suspeitas) [194](**C**)[192,193,195,196](**D**).

Pacientes em estadio 0 aparentemente não necessitam de exame clínico periódico, já que a progressão da doença é improvável[106,193](**D**). Como há pacientes que desenvolvem melanomas primários múltiplos, também devem receber informações e realizar o auto-exame da pele, assim como, realizar exame geral da pele anual.

Apesar de alguns autores defenderem a realização de exames laboratoriais (especialmente dosagem sérica de desidrogenase lática e fosfatase alcalina), a maioria sugere que eles não sejam rotineiramente realizados em pacientes em estadio I.[49,106,191-193](**D**) A dosagem sérica de S100 foi observada como potencial preditor de doença avançada em pacientes com melanoma. Pacientes com estágio I-III da doença podem tê-lo como um marcador de progressão. Em locais onde a dosagem é disponível, existe a recomendação de utilizá-la. Pacientes em estadio 0 não necessitam realizar exames complementares[197](**B**)[193,198](**D**).

Assim como ocorre quando se avalia a importância de exames laboratoriais no seguimento dos pacientes com MCP estadio I, há poucas evidências de benefício em realizar exames de imagem no seguimento deste grupo de indivíduos. A radiografia de tórax parece não oferecer benefício quando realizado de rotina. Pode identificar lesões falso-positivas, apresenta baixa possibilidade de detecção de lesões com potencial cirúrgico que modifiquem a sobrevida, além de não conseguir diagnosticar metástases pulmonares precocemente. Por vezes

causa ansiedade nos pacientes. Pacientes em estadio 0 não necessitam de exames de imagem[199](**B**)[200,201](**C**).

O exame ecográfico (ultrasom) abdominal tampouco é recomendado rotineiramente em pacientes com MCP estadio I assintomáticos, por ser pouco custo-efetivo na detecção de metástases neste grupo de pacientes[200,203](**C**). O exame ecográfico (ultrasom) de cadeias linfonodais axilares e inguinais provou, em alguns estudos, ser superior à palpação na detecção de metástases. Desta forma, sua utilização pode ser indicada para este grupo de pacientes, especialmente, aqueles com tumores Ib ou mais espessos, em que se pese o custo- benefício e a disponibilidade do método, assim como a aptidão dos profissionais em realizá-lo[205-206](**B**)[193,207](**D**). A tomografia computadorizada também demonstra pouco benefício em pacientes com melanoma fino e acrescenta taxas significativas de exposição à radiação[208](**D**). Deve ser resguardada para pacientes que apresentem suspeita de recidiva a partir de exame clínico e/ou de imagem realizado com método menos acurado.

O PET scan parece ter maior resolução em detectar lesões suspeitas, porém dada a baixa probabilidade de ocorrência de progressão da doença neste estadio, a grande maioria dos exames realizados em pacientes com melanomas iniciais são normais e falsos positivos podem ocorrer não sendo, desta forma, recomendado de rotina[209](**D**).

Por fim, a maioria dos autores sugere que exames complementares e de imagem devam ser realizados apenas em pacientes com MCP em estadio I que sejam sintomáticos e que apresentem suspeita ao exame fisico de recorrência do tumor[49,106,191-193](**D**).

Recomendações:

Todos os pacientes com diagnóstico de melanoma devem ser avaliados clinicamente e estadiados conforme o esquema TNM da AJCC. Pacientes com melanoma em estadio 0 não necessitam avaliação clínica regular, seguimento com exames laboratoriais ou de imagem. Pacientes com melanoma em estadio I devem realizar avaliação clínica da pele e linfonodos periodicamente (2-4 vezes ao ano) nos primeiros 5 anos após o diagnóstico de melanoma e 1 vez ao ano até completar 10 anos de seguimento e exames laboratoriais ou de imagem devem ser realizados se sintomáticos ou com suspeita de recidiva da doença, de acordo com a escolha do médico assistente e a disponibilidade dos exames. A realização de ecografia (ultrasom) de cadeias linfonodais e dosagem sérica de S100 pode ser considerada, mesmo em pacientes assintomáticos, desde que com estágio Ib ou superior e de acordo com a disponibilidade e acessibilidade do método.

REFERÊNCIAS

1. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine.
2. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. CA Cancer J Clin 1985;35:130-51.
3. Robinson JK, Turrisi R. Skills training to learn discrimination of ABCDE criteria by those at risk of developing melanoma. Arch Dermatol 2006;142:447-52.
4. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, Kopf AW, Polsky D.Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. JAMA 2004;292:2771-6.
5. Stolz W, Bylek P, Landthaler M et al.Skin surface microscopy. Lancet; 1989:2 864-5.
6. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. J Am Acad Dermatol 1987;17:584-91.

7. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987;17:571-83.
8. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002;3:159–65.
9. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW: Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. Br J Dermatol 2008, 159:669-76.
10. Menzies SW Evidence-based dermoscopy. Dermatol Clin 2013;31:521-4.
11. Nachbar F, Stolz W, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. J Am Acad Dermatol 1994;30:551-9.
12. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol 2003;48:679–93.
13. Westerhoff K, McCarthy WH, Menzies SW. Increase in the sensitivity for melanoma diagnosis by primary care physicians using skin surface microscopy. Br J Dermatol 2000;143:1016–20.

14. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol 1998;134:1563–70.
15. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. Arch Dermatol 2005;141:1008–14.
16. Soyer HP, Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, Sera F, Talamini R, et al.
17. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. Dermatology 2004;208:27–31.
18. Carli P, de Giorgi V, Chiarugi A, Nardini P, Weinstock MA, Crocetti E, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. J Am Acad Dermatol 2004;50:683-9.
19. Carli P, de Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the ‘dermoscopy era’: a retrospective study 1997–2001. Br J Dermatol 2004;150:687-92.

20. van der Rhee JI, Bergman W, Kukutsch NA. The impact of dermoscopy on the management of pigmented lesions in everyday clinical practice of general dermatologists: a prospective study. Br J Dermatol 2010;162:563-7.
21. Moulin C, Poulalhon N, Duru G, Debarbieux S, Dalle S, Thomas L. Dermoscopy use by French private practice dermatologists: a nationwide survey. Br J Dermatol 2013;168:74-9.
22. Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. Arch Dermatol. 2006;142:1211-2.
23. Binder M, Schwarz M, Winkler A, Stiener A, Kaider A, Wolff K, et al. Epiluminescence microscopy. A useful tool for the diagnosis of pigmented skin lesions for formally trained dermatologists. Arch Dermatol. 1995;131:286-91.
24. Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Diadone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs a clinician with minimal dermoscopy training vs computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. Br J Dermatol 2002;147:481–6.
25. Noor O 2nd, Nanda A, Rao BK. A dermoscopy survey to assess who is using it and why it is or is not being used. Int J Dermatol 2009;48:951-2.

26. Wu TP, Newlove T, Smith L, Vuong CH, Stein JA, Polsky D. The importance of dedicated dermoscopy training during residency: a survey of US dermatology chief residents. J Am Acad Dermatol 2013;68:1000-5.
27. Quinn MJ, Thompson JE, Crotty K, McCarthy WH, Coates AS. Subungual melanoma of the hand. J Hand Surg 1996;21:506-11.
28. Finley RK 3rd, Driscoll DL, Blumenson LE, Karakousis CP. Subungual melanoma: an eighteen-year review. Surgery. 1994;116:96-100.
29. Haneke E. Ungual melanoma - controversies in diagnosis and treatment. Dermatol Ther 2012;25:510-24.
30. Banfield CC, Redburn JC, Dawber RP. The incidence and prognosis of nail apparatus melanoma. A retrospective study of 105 patients in four English regions. Br J Dermatol1998:139:276-9.
31. O'Leary JA, Berend KR, Johnson JL, Levin LS, Seigler HF. Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables. Clin Orthop Relat Res 2000;(378):206-12.
32. Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. J Am Acad Dermatol. 1989;21:1165-75.
33. Thai KE, Young R, Sinclair RD. Nail apparatus melanoma. Australas J Dermatol 2001;42:71-81.

34. Black WC, Wiggins C. Melanoma among southwestern American Indians. Cancer 1985;55:2899-902.
35. Seiji M, Takematsu H, Hosokawa, et al. Acral melanoma in Japan. J Invest Dermatol 1983;80:56-60.
36. Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N. Prognosis and Statistical Investigation Committee of the Japanese Skin Cancer Society. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update. Int J Clin Oncol 2008;13:33-41.
37. Di Chiacchio N, Hirata SH, Enokihara MY, Michalany NS, Fabbrocini G, Tosti A. Dermatologists' accuracy in early diagnosis of melanoma of the nail matrix. Arch Dermatol 2010;146:382-7.
38. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th Ed. / Klaus Wolff et al. 2008.
39. Saida T, Ohshima Y. Clinical and histopathologic characteristics of early lesions of subungual malignant melanoma. Cancer 1989;63:556-60.
40. Kawabata Y, Ohara K, Hino H, Tamaki K. Two kinds of Hutchinson's sign, benign and malignant. J Am Acad Dermatol 2001;44:305-7.
41. Baran R, Kechijian P. Hutchinson's sign: a reappraisal. J Am Acad Dermatol 1996;34:87-90.

42. Braun RP, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, et al. Diagnosis and management of nail pigmentations. J Am Acad Dermatol 2007;56:835-47.
43. Tan KB, Moncrieff M, Thompson JF, McCarthy SW, Shaw HM, Quinn MJ, et al. Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting. Am J Surg Pathol 2007;31:1902-12.
44. Mooney E, Bennett RG. Periungual hyperpigmentation mimicking Hutchinson's sign associated with minocycline administration. J Dermatol Surg Oncol 1988;14:1011-3.
45. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. J Am Acad Dermatol 2000;42(2 Pt 1):269-74.
46. Di Chiacchio ND, de Farias DC, Piraccini BM, Hirata SH, Richert B, Zaiac M, et al. Consensus on melanonychia nail plate dermoscopy. An Bras Dermatol 2013;88:309-13.
47. Hirata SH, Yamada S, Enokihara MY, Di Chiacchio N, de Almeida FA, Enokihara MM, et al. Patterns of nail matrix and bed of longitudinal melanonychia by intraoperative dermatoscopy. J Am Acad Dermatol 2011;65:297-303.

48. Di Chiacchio N, Loureiro WR, Michalany NS, Kezam Gabriel FV. Tangential Biopsy Thickness versus Lesion Depth in Longitudinal Melanonychia: A Pilot Study. Dermatol Res Pract. 2012;2012:353864.
49. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE 3rd, Daud A, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Melanoma , version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr CAnc Netw. 2013;11:395-407.
50. Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, et al. Incisional biopsy and melanoma prognosis: facts and controversies. Clinics in Dermatology 2010;28:316-18.
51. Fentiman IS, Millis RR, Chaudary MA, et al. Effect of the method of biopsy on prognosis and reliability of receptor assays in patients with operable breast cancer. Br J Surg 1986; 73: 610-2.
52. Davies HE, Musk AW, Lee YC. Prophylactic radiotherapy for pleural puncture sites in mesothelioma: the controversy continues. Curr Opin Pulm Med 2008;14:326-30.
53. Evan GI, Vousden KH. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. Nature 2001;411:342-8.
54. Molenkamp BG, Sluijter BJR, Oosterhof B, et al. Non-radical diagnostic biopsies do not negatively influence melanoma patient survival. Ann Surg Oncol 2007;14:1424-30.

55. Martin RC, Scoggins CR, Ross MI, et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? Am J Surg 2005;190:913-7.
56. Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 690-4.
57. Austin JR, Byers RM, Brown WD, et al. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. Head Neck 1996;18:107-17.
58. Lees VC, Briggs JC. Effect of initial biopsy procedure on prognosis in stage I invasive cutaneous malignant melanoma: review of 1086 patients. Br J Surg 1991;78:1108-10.
59. Lederman JS, Sober AJ. Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? J Am Acad Dermatol 1985;13: 983-7.
60. Epstein E, Bragg K, Linden G, Biopsy and prognosis of malignant melanoma. JAMA 1969;208:1369-71.
61. Rampen FH, van HoutenWA, Jop WC. Incisional procedures and prognosis in malignant melanoma. Clin Exp Dermatol 1980;5:313-20.
62. Griffiths RW, Briggs JC. Biopsy procedures, primar y wide excisional surgery and long term prognosis in primary clinical stage I invasive cutaneous malignant melanoma. Ann R Coll Surg Engl 1985;67:75-8.

63. Hieken TJ, Hernández-Irizarry R, Boll JM et al. Accuracy of diagnostic biopsy for cutaneous melanoma: implications for surgical oncologists. Int J Surg Oncol 2013;13:1-7.
64. Mills JK, White I, Diggs B, et al. Effect of biopsy type on outcome in the treatment of primary cutaneous melanoma. Am J Surg 2013;205,585-90.
65. Bomm I, Benez MDV, Maceira JMP, et al. Biopsy guided by dermoscopy in cutaneous pigmented lesion - case report. An Bras Dermatol 2013;88: 125-7.
66. Scolyer RA, Prieto VG. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. Surg Oncol Clin N Am 2011;20:19-37.
67. 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.
68. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. College of American Pathologists, 2013.
69. Primary cutaneous melanoma structured reporting protocol (1st edition 2010). Royal College of Pathologists of Australasia, 2010.
70. Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. Royal College of Pathologists, 2002.

71. Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, Frishberg DP, Prieto VG, Thompson JF, et al. Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR).Am J Surg Pathol 2013;37:1797-814.
72. Manual de Padronização de Laudos Histopatológicos. Sociedade Brasileira de Patologia. 4ª Ed. Barueri (SP), 2014. Editora Manole. Eds. Bacchi CE, Melo CRA, de Franco MF, Artigiani Neto R. Capítulo 1. Melanoma. Págs:1-12. Marques MEA, Landman G, Halpern I, Macarenco RSS.
73. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
74. Santillan AA(1), Messina JL, Marzban SS, Crespo G, Sondak VK, Zager JS. Pathology review of thin melanoma and melanoma in situ in a multidisciplinary melanoma clinic: impact on treatment decisions. J Clin Oncol 2010;28:481-6.
75. Thompson B, Austin R, Coory M, Aitken JF, Walpole E, Francis G, Fritschi L.Completeness of histopathology reporting of melanoma in a high-incidence geographical region. Dermatology 2009;218:7-14.

76. Busam KJ. Lack of relevant information for tumor staging in pathology reports of primary cutaneous melanoma. Am J Clin Pathol 2001;115:743-6.
77. Niebling MG, Haydu LE, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. Pathology review significantly affects diagnosis and treatment of melanoma patients: an analysis of 5011 patients treated at a melanoma treatment center. Ann Surg Oncol 2014;21:2245-51.
78. Niebling MG, Haydu LE, Karim RZ, Thompson JF, Scolyer RA. Reproducibility of AJCC staging parameters in primary cutaneous melanoma: an analysis of 4,924 cases. Ann Surg Oncol 2013;20:3969-75.
79. Monshizadeh L, Hanikeri M, Beer TW, Heenan PJ. A critical review of melanoma pathology reports for patients referred to the Western Australian Melanoma Advisory Service. Pathology 2012;44:441-7.
80. Scolyer RA, Shaw HM, Thompson JF, Li LX, Colman MH, Lo SK, et al. Interobserver reproducibility of histopathologic prognostic variables in primary cutaneous melanomas. Am J Surg Pathol 2003;27:1571-6.
81. Shoo BA, Sagebiel RW, Kashani-Sabet M. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma at a melanoma referral center. J Am Acad Dermatol 2010;62:751-6.

82. McGinnis KS, Lessin SR, Elder DE, Guerry D 4th, Schuchter L, Ming M, et al. Pathology review of cases presenting to a multidisciplinary pigmented lesion clinic. Arch Dermatol 2002;138:617-21.
83. van Dijk MC, Aben KK, van Hees F, Klaasen A, Blokx WA, Kiemeney LA, et al. Expert review remains important in the histopathological diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. Histopathology 2008;52:139-46.
84. Farmer ER, Gonin R, Hanna MP. Discordance in the histopathologic diagnosis of melanoma and melanocytic nevi between expert pathologists. Hum Pathol 1996;27:528-31.
85. Cerroni L, Barnhill R, Elder D, Gottlieb G, Heenan P, Kutzner H, et al. Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX Symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, October 2008. Am J Surg Pathol 2010;34:314-26.
86. Mandal RV, Murali R, Lundquist KF, Ragsdale BD, Heenan P, McCarthy SW, et al. Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. Am J Surg Pathol 2009;33:1778-82.
87. Gerami P, Busam K, Cochran A, Cook MG, Duncan LM, Elder DE, et al. Histomorphologic Assessment and Interobserver Diagnostic Reproducibility

of Atypical Spitzoid Melanocytic Neoplasms With Long-term Follow-up. Am J Surg Pathol. 2014 Mar 10.
88. Gerami P, Scolyer RA, Xu X, Elder DE, Abraham RM, Fullen D, et al. Risk assessment for atypical spitzoid melanocytic neoplasms using FISH to identify chromosomal copy number aberrations. Am J Surg Pathol 2013;37:676-84.
89. Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, Bröcker EB, Pinkel D. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. Cancer Res 1998;58:2170-5.
90. Tetzlaff MT, Wang WL, Milless TL, Curry JL, Torres-Cabala CA, McLemore MS, et al. Ambiguous melanocytic tumors in a tertiary referral center: the contribution of fluorescence in situ hybridization (FISH) to conventional histopathologic and immunophenotypic analyses. Am J Surg Pathol.2013;37:1783-96.
91. Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. Am J Surg Pathol 2009;33:1146-56.
92. North JP, Garrido MC, Kolaitis NA, Leboit PE, McCalmont TH, Bastian BC. Fluorescence in situ hybridization as an ancillary tool in the diagnosis of

ambiguous melanocytic neoplasms: a review of 804 cases. Am J Surg Pathol. 2014;38:824-31.
93. Saiag P, Bosquet L, Guillot B, et al. Management of adult patients with cutaneous melanoma without distant metastasis.2005 update of the French Standards, Options and Recommendations guidelines. Summary report. Eur J Dermatol 2007;17:325–31.
94. Hauschild A, Rosien F, Lischner S. Surgical standards in the primary care of melanoma patients. Onkologie 2003;26:218–22.
95. Handley WS. The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. Lancet 1907;1:927–96.
96. Khayat D, Rixe O, Martin G, et al. French Group of Research on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). Cancer 2003;97:1941–6.
97. Ringborg U, Andersson R, Eldh J, et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8 to 2.0. mm: randomized study by the Swedish Melanoma Study Group. Cancer 1996;77:1809–14.
98. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus

5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. Cancer 2000;89:1495–501.
99. Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. N Engl J Med 1988;318(18):1159–62.
100. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 1991;126:438–41.
101. Cascinelli N. Margin of resection in the management of primary melanoma. Semin Surg Oncol 1998;14:272–5.
102. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. Ann Surg 1993;218:262–7.
103. Karakousis CP, Balch CM, Urist MM, Ross MM, Smith TJ, Bartolucci AA. Local recurrence in malignant melanoma: long-term results of the multi institutional randomized surgical trial. Ann Surg Oncol 1996;3:446–52
104. Thomas JM, Newton-Bishop JA, A'Hern R, et al; United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. N Engl J Med 2004;350:757–66.

105. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: surgical treatment and radiotherapy of melanoma. Melanoma Res 2008;18:61–7.
106. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, et al. Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010;163:238–56.
107. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network SaNZGGW. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand; 2008)
108. Negrier S, Saiag P, Guillot B, et al. Guidelines for clinical practice. Standards, options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. national Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 consensus Conference and the 1998 standards, options, and recommendations. Ann Dermatol Venereol 2005;132(12 Pt. 2),10S3–85.)
109. Erickson C, Miller SJ. Treatment options in melanoma in situ: topical and radiation therapy, excision and Mohs surgery.Int J Dermatol 2010;49:482-91.

110. Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for melanoma in situ. J Am Acad Dermatol 2012;66:438–44.
111. Möhrle M. Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2003;1:869-75.
112. Chang KH1, Finn DT, Lee D, Bhawan J, Dallal GE, Rogers GS. Novel 16-minute technique for evaluating melanoma resection margins during Mohs surgery.J Am Acad Dermatol 2011;64:107-12.
113. Kimyai-Asadi A1, Ayala GB, Goldberg LH, Vujevich J, Jih MH. The 20-minute rapid MART-1 immunostaing for malignant melanoma frozen sections. Dermatol Surg. 2008;34:498-500.
114. Kelley LC1, Starkus L. Immunohistochemical staining of lentigo maligna during Mohs micrographic surgery using MART-1. J Am Acad Dermatol. 2002;46:78-84.
115. Newman J1, Beal M, Schram SE, Lee PK. Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma using Mel-5 immunostaining: an update from the University of Minnesota. Dermatol Surg 2013;39:1794-9.
116. Glass LF1, Raziano RM, Clark GS, Higgins HW, Ladd S, Lien MH, Chen R, Cherpelis BS. Rapid frozen section immunostaining of melanocytes by microphthalmia-associated transcription factor. Am J Dermatopathol. 2010;32:319-25.

117. Paraskevas LR1, Halpern AC, Marghoob AA. Utility of the Wood's light: five cases from a pigmented lesion clinic. Br J Dermatol. 2005;152:1039-44
118. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med 2014:599-609.
119. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008;372:117–26.
120. Eggermont AM, Suciu S, Testori A, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. J Clin Oncol 2012;30:3810–8.
121. Andtbacka RH, Gershenwald JE. Role of sentinela lymph node biopsy in patients with thin melanoma. J Natl Canc Netw.2009: 308-17.
122. Han D, Yu D, Zhao X et al. Sentinel node biopsy is indicated for thin melanomas ≥0,76 mm. Ann Surg Oncol 2012:3335-42.
123. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ et al. 2013: featured updates to NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2013:395-407.

124. White RL, Ayers GD, Stell VH et al. Factors predictive of status of sentinel lymph nodes in melanoma patients from a large multicenter database. Ann Surg Oncol. 2011: 3593-600.
125. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012;67:e17-27.
126. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. J Invest Dermatol 2006;126:980–5.
127. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. J Am Acad Dermatol. 2012;67:836-45.
128. Puig S, Malvehy J. Monitoring patients with multiple nevi. Dermatol Clin. 2013;31:565-77.
129. Banky JP, Kelly JW, English DR,et al. Incidence of new and changed nevi and melanomas detected using baseline images and dermoscopy in patients at high risk for melanoma. Arch Dermatol. 2005;141:998-1006. (B)

130. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital epiluminescence microscopy: patterns of modifications observed in early melanoma, atypical nevi, and common nevi. J Am Acad Dermatol 2000;43:467–76.
131. Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. Arch Dermatol 2006;142:1113–9. [1] Menzies SW.
132. Argenziano G, Giacomel J, Zalaudek I, et al. A clinico-dermoscopic approach for skin cancer screening: recommendations involving a survey of the International Dermoscopy Society. Dermatol Clin. 2013;31:525-34.
133. Terushkin V, Dusza SW, Scope A, et al. Changes observed in slow-growing melanomas during long-term dermoscopic monitoring. Br J Dermatol. 2012;166:1213-20.
134. Salerni G, Terán T, Puig S, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:805-14.
135. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (New Zealand): Cancer Council

Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group; 2008.
136. Gulia A, Massone C. Advances in dermoscopy for detecting melanocytic lesions. F1000 Med Rep. 2012;4:11.
137. Argenziano G, Catricala C, Ardigo M, et al. Dermoscopy of patients with multiple nevi: improved management recommendations using a comparative diagnostic approach. Arch Dermatol 2011;147: 46–9.
138. Vuong K, McGeechan K, Armstrong BK, Cust AE. Risk prediction models for incident primary cutaneous melanoma: a systematic review. JAMA Dermatol 2014;150:434-44.
139. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma, III: family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer 2005;41:2040-59.
140. Gandini S , Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma, II: sun exposure. Eur J Cancer 2005;41:45- 60.
141. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma, I: common and atypical naevi. Eur J Cancer 2005;41:28- 44.

142. Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, et al. Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with “classic” atypical-mole syndrome. A case-control study. Arch Dermatol 1994;130:993–8.
143. van der Rhee JI, Bergman W, Kukutsch NA. Impact of dermoscopy on the management of high-risk patients from melanoma families: a prospective study. Acta Derm Venereol 2011 91:428-31.
144. M.H. Greene, W.H. Clark, M.A. Tucker et al. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. Ann Intern Med 1985;102: 458–65.
145. Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB et al. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals. JAMA 1987; 258:3146–54.
146. Rhodes AR. Public education and cancer of the skin. What do people need to know about melanoma and nonmelanoma skin cancer? Cancer 1995, 75 (Suppl 2), 613–636.
147. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, et al. Long-term dermoscopic follow-up of melanocytic naevi: clinical outcome and patient compliance. Br J Dermatol 2003;149:79–86.
148. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital

dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. Arch Dermatol 2010, 146:257-64.
149. Tromme I, Sacre L, Hammouch F, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. Br J Dermatol 2012;167:778–86.
150. Menzies SW, Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. Br J Dermatol 2009;161:1270–7.
151. Perier-Muzet M, Thomas L, Poulalhon N, Debarbieux S, Bringuier PP, Duru G, et al. Melanoma Patients under Vemurafenib: Prospective Follow-Up of Melanocytic Lesions by Digital Dermoscopy. J Invest Dermatol 2014;134:1351-8.
152. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. Br J Dermatol 2008; 159:331–6.
153. Altamura D, Avramidis M, Menzies SW: Assessment of the optimal interval for and sensitivity of short-term sequential digital dermoscopy monitoring for the diagnosis of mela- noma. Arch Dermatol 2008;144:502-6.

154. Salerni G, Lovatto L, Carrera C, et al. Melanomas detected in a follow-up program compared with melanomas referred to a melanoma unit. Arch Dermatol 2011; 147:549–55.
155. Evans MJ, Gray ES, Blessing K. Histopathological features of acral melanocytic nevi in children: study of 21 cases. Pediatr Dev Pathol 1998;1:388–92.
156. Cullen SI. Incidence of nevi. Report of survey of the palms, soles, and genitalia of 10,000 young men. Arch Dermatol 1962;86:40-3.
157. Gorelick MF. Guidelines for removal of acral and mucosal nevi. J Am Acad Dermatol 1980;3:206-7.
158. Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, Matsumoto K, Murase S, Oguchi S. Number of acquired melanocytic nevi in patients with melanoma and control subjects in Japan: nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. J Am Acad Dermatol 2004;50:695-700.
159. Kogushi-Nishi H, Kawasaki J, Kageshita T, Ishihara T, Ihn H. The prevalence of melanocytic nevi on the soles in the japanese population. J Am Acad Dermatol 2009;60:767-771.

160. Green A, McCredie M, Mackie R. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). Cancer Causes Control 1999;10:21-25.
161. Palicka GA, Rhodes AR. Acral Melanocytic Nevi. Prevalence and distribution of gross morphologic features in White and black adults. Arch Dermatol 2010;146:1085-94.
162. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007.
163. Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma: is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? Int J Cancer 1990;45:691-3.
164. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features,histhopathology and prognosis in 112 patientes. Br J Dermatol 2000;143:275-280.
165. Hudson DA, Krige JE. Melanoma in black South Africans. J Am Coll Surg 1995;180:65-71.
166. Rolon PA, Kramarovs E, Rolon HI. Plantar melanoma: a case-control study in Paraguay. Cancer Causes Control 1997;8:850-856.

167. Wong TY, Ohara K, Kawashima M, Sober AJ, Nogita T, Mihm MC Jr. Acral lentiginoua melanoma (including in situ melanoma) arising in association with naevocellular nevi. Melanoma es 1996;6:241-6.
168. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: histopathological prognostic features of 121 cases. Br J Dermatol 2007;157:311-8.
169. Saida T1, Koga H, Goto Y, Uhara H. Characteristic distribution of melanin columns in the cornified layer of acquired acral nevus: an important clue for histopathologic differentiation from early acral melanoma. Am J Dermatopathol. 2011;33:468-73.
170. Saida T1, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. J Dermatol 2011;38:25-34.
171. Takata M, Murata H, Saida T. Molecular pathogenesis of malignant melanoma: a different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. Pigment Cell Melanoma Res 2009;23:64–71.
172. Hunt RD, Orlow SJ, Schaffer JV. Genital melanocytic nevi in children: experience in a pediatric dermatology practice. J Am Acad Dermatol 2014;70:429-34.
173. Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. Am J Surg Pathol 2008;32:51-57.

174. Kopf AW, Bart RS, Hennessey P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. J Am Acad Dermatol 1979;1:123-30.
175. Makkar HS, Frieden IJ. Neurocutaneous melanosis. Semin Cutan Med Surg 2004;23:138-44.
176. Marghoob AA, Borrego JP, Halpern AC. Congenital Melanocytic Nevi: Treatment Modalities and Management Options. Semin Cutan Med Surg 2007;26:231-40.
177. Hernández A, Torrelo A. Recent Data on the Risk of Malignancy in Congenital Melanocytic Nevi: The Continuing Debate on Treatment. Actas Dermosifiliogr 2008;99:185-9.
178. Krengel S, Marghoob AA. Current Management Approaches for Congenital Melanocytic Nevi. Dermatol Clin 2012;30:377–87.
179. Paradela S, Fernández-Torres R, Fonseca E. Controversias en el nevus congénito. Actas Dermosifiliogr 2009;100:548-61.
180. Alikhan A, Ibrahimi OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. J Am Acad Dermatol 2012;67:495.e1-17.
181. Kovalyshyn I, Braun R, Marghoob A. Congenital melanocytic naevi. Australas J Dermatol 2009;50:231–4.

182. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. Br J Dermatol 2006;155:1-8.
183. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, et al. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. J Am Acad Dermatol 1997;36:409-16.
184. Vourc'h-Jourdain M, Martin L, Barbarot S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. A systematic review. J Am Acad Dermatol 2013;68:493-8.
185. Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. Plast Reconstr Surg 2004;113:1968-74.
186. Ibrahimi OA, Alikhan A, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now? Part II. Treatment options and approach to treatment. J Am Acad Dermatol 2012;67:515.e1-13.
187. Slutsky JB, Barr JM, Femia AN, Marghoob AA. Large Congenital Melanocytic Nevi: Associated Risks and Management Considerations. Semin Cutan Med Surg 2010;29:79-84.
188. Zayour M, Lazova R. Congenital Melanocytic Nevi. Clin Lab Med 2011;31: 267–80.

189. Lyon VB. Congenital Melanocytic Nevi. Pediatr Clin N Am 2010;57:1155–76.
190. Price HN, Schaffer JV. Congenital melanocytic nevi—when to worry and how to treat: Facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:293–302.
191. Arneja JS, Gosain AK. Giant Congenital Melanocytic Nevi. Plast Reconstr Surg 2009;124 (Suppl.):1-13e.
192. Marghoob AA, Dusza S, Oliveria S, Halpern AC. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. Arch Dermatol 2004;140:171-5.
193. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Foote Hood A, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol 2011;65:1032-47.
194. Fong ZV1, 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;170:20-30.
195. 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.

196. Pollitt RA, Geller AC, Brooks DR, Johnson TM, Park ER, Swetter SM. Efficacy of skin self-examination practices for early melanoma detection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:3018-23.
197. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. Lancet Oncol 2005; 6:608–21.
198. Moore Dalal K, Zhou Q, Panageas KS, Brady MS, Jaques DP, Coit DG. Methods of detection of first recurrence in patients with stage I/II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 2008;15:2206-14.
199. Tarhini AA1, Stuckert J, Lee S, Sander C, Kirkwood JM. Prognostic significance of serum S100B protein in high-risk surgically resected melanoma patients participating in Intergroup Trial ECOG 1694. J Clin Oncol 2009;27:38-44.
200. Mocellin S, Zavagno G, Nitti D. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis. Int J Cancer 2008; 123:2370–6.
201. Brown RE, Stromberg AJ, Hagendoorn LJ, Hulsewede DY, Ross MI, Noyes RD, Goydos JS, Urist MM, Edwards MJ, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Surveillance after surgical treatment of melanoma: futility of routine chest radiography. Surgery 2010;148:711–6.

202. Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K, Eigentler TK, Meier F, Meisner C, et al. Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. Melanoma Res 2009;19:50–7.
203. Morton RL, Craig JC, Thompson JF. The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. Ann.Surg.Oncol. 2009;16: 571-7.
204. Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. Arch Dermatol 2004;140:67-70.
205. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, Thirion X, Zarour H, Noe C, et al. Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. Dermatology 1995;191:199-203.
206. Blum A, Schlagenhauff B, Stroebel 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 patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. Cancer 2000;88:2534-9.

207. 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;152:66-70.
208. Rossi CR, Seno A, Vecchiato A, Foletto M, Tregnaghi A, De Candia A, et al. The impact of ultrasound scanning in the staging and follow-up of patients with clinical stage I cutaneous melanoma. Eur J Cancer 1997;33:200-3.
209. Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. Lancet Oncol 2004;5:673-80.
210. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007;357:2277-84.
211. Clark PB, Soo V, Krass J et al. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. Arch Surg 2006; 141:284–8.