

Indicações de biópsia do linfonodo sentinela em melanomas finos

Indications of sentinel node biopsy in thin melanoma

Fernanda Braga Silva¹, Renato Santos de Oliveira Filho², Wagner Iared³, Álvaro Nagib Atallah⁴,
Ivan Dunchee de Abranches Oliveira Santos⁵, Lydia Masako Ferreira⁶

RESUMO

Objetivo: Avaliar dados sobre sobrevida, recorrência e fatores histológicos nos casos de linfonodo sentinela positivo e negativo em melanomas finos. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática de estudos observacionais em quatro bancos de dados (Biblioteca Cochrane, Medline, Embase e Lilacs). Micrometástases positivas e negativas em biópsia de linfonodo sentinela foram comparadas com relação aos desfechos clínicos – morte e recorrência – e a seis fatores histológicos dos melanomas finos – fator de crescimento vertical, índice de Breslow, nível de Clark, ulceração, regressão e índice mitótico. **Resultados:** Linfonodo sentinela positivo está estatisticamente associado a maior risco de morte em seis estudos (OR: 7,2; IC95% [2,37-21,83]; I^2 0%) e associa-se a maior recorrência em três estudos (OR: 30,7; IC95% [12,58-74,92]; I^2 36%). Os fatores histológicos preditivos de positividade do linfonodo sentinela com associação estatisticamente significativa são: índice mitótico $\geq 5/\text{mm}^2$ (OR: 16,29; IC95% [3,64-72,84]; I^2 40%); fase de crescimento vertical (VGP) (OR: 2,93; IC95% [1,08-7,93]; I^2 59%); Breslow $\geq 0,75$ mm (OR: 2,23; IC95% [1,29-3,86]; I^2 0%); e nível de Clark IV-V (OR: 1,61; IC95% [1,06-2,44]; I^2 34%). **Conclusões:** Os seguintes resultados estavam associados à presença de micrometástases nos melanomas finos e foram estatisticamente significativos: Breslow $\geq 0,75$ mm, Clark IV-V, índice mitótico $\geq 5/\text{mm}^2$ e ausência de regressão. O fator histológico ulceração foi associado à presença de micrometástases, porém, sem significância estatística.

Descritores: Biópsia de linfonodo sentinela; Melanoma; Linfonodos

ABSTRACT

Objective: To assess data on survival, recurrence and histological factors in positive and negative sentinel lymph nodes in thin melanoma cases. **Methods:** A systematic review was conducted on observational studies in four databases (Cochrane Library, Medline,

Embase and Lilacs). Positive and negative micrometastases in sentinel lymph node biopsy were compared regarding the clinical outcomes – death and recurrence – and six histological factors – vertical growth phase, Breslow thickness, Clark level, ulceration, regression and mitosis rate. **Results:** Positive sentinel lymph node is statistically associated with greater risk of death in six studies (OR: 7.2; 95%CI [2.37-21.83]; I^2 0%) and also to recurrence in three studies (OR: 30.7; 95%CI [12.58-74.92]; I^2 36%). Comparing positive and negative groups, the histological factors predicting positive sentinel nodes and poor prognosis were: mitosis rate $\geq 5/\text{mm}^2$ (OR: 16.29; 95%CI [3.64-72.84]; I^2 40%); VGP (OR: 2.93; 95%CI [1.08-7.93]; I^2 59%); Breslow thickness $\geq 0.75\text{mm}$ (OR: 2.23; 95%CI [1.29-3.86]; I^2 0%); and Clark level IV-V (OR: 1.61; 95%CI [1.06-2.44]; I^2 34%). **Conclusions:** The statistically significant results associated with the presence of micrometastases in thin melanomas were Breslow thickness ≥ 0.75 mm, Clark level IV-V and mitoses $\geq 5/\text{mm}^2$, absence of regression. This histological factor of ulceration was associated, but not statistically significant.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy; Melanoma; Lymph nodes

INTRODUÇÃO

A presença de linfonodos sentinela positivos apresentou associação estatisticamente significativa com maior número de óbitos e recorrências. Os fatores histológicos associados de maneira significativa à presença de micrometástase em linfonodos foram índice de Breslow $\geq 0,75$ mm, nível de Clark IV-V, mitoses $\geq 5/\text{mm}^2$ e ausência de regressão.

Apesar de as ulcerações não terem apresentado associação estatisticamente significativa com a presença

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Residente de Dermatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor; Professor voluntário do Departamento de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Pós-graduando (Mestrado) do Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Livre-docente; Coordenador do Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Doutor; Chefe do Departamento de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Doutora; Chefe do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Fernanda Braga Silva – Rua Loeffgreen, 1682, apto 11 – Vila Clementino – CEP 04040032 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 12 39223315 – e-mail: febragas@hotmail.com

Data de submissão: 25/7/2009 – Data de aceite: 12/4/2010

Conflitos de interesse: Nenhum. Este artigo é uma revisão sistemática, que busca a melhor conduta na prática.

de linfonodos sentinela positivos, a análise indicou uma tendência nesse sentido.

A biópsia de linfonodo sentinela (BLS) é utilizada para prever recorrências de melanoma cutâneo e para avaliar a sobrevida do paciente. A técnica é muito importante, pois faz um estadiamento ótimo de melanoma inicial e permite maior precisão para um prognóstico individualizado. Além disso, quando a biópsia de linfonodo sentinela é combinada com linfadenectomia imediata para metástase de linfonodo sentinela, pode melhorar a sobrevida geral livre de doença (um objetivo aceito em ensaios clínicos sobre câncer).

A incidência geral de melanoma vem aumentando em todo o mundo, e a proporção de melanoma fino (índice de Breslow $\leq 1,00$ mm) aumentou com relação a ocorrências de lesões infiltrativas mais profundas. Provou-se que a biópsia de linfonodo sentinela é um procedimento preciso para o estadiamento de linfonodos regionais, com mínima morbidade. A condição do linfonodo sentinela é o fator prognóstico mais importante para melanoma localizado⁽¹⁻²⁾. O procedimento de biópsia de linfonodo sentinela foi desenvolvido para identificar os 20% de pacientes com melanoma primário de espessura intermediária (1-4 mm) que apresentavam metástase de linfonodo regional⁽¹⁾. Há grande interesse em se aprender mais sobre a biópsia de linfonodo sentinela no subgrupo dos melanomas finos.

Os melanomas finos são considerados altamente curáveis através de remoção local apenas, com relato de taxas de sobrevida livre da doença em cinco anos de 95-98%⁽³⁾. Tendo em vista a baixa incidência de metástase de linfonodo regional, as indicações para mapeamento linfático e biópsia de linfonodo sentinela em tais pacientes parecem questionáveis. Outros fatores que limitam as indicações para essa técnica são o custo e a possibilidade muito pequena, porém real, de complicações.

Apesar de a biópsia de linfonodo sentinela ser amplamente aceita para melanoma intermediário, seu uso para melanomas finos ainda é controverso⁽⁴⁾. Em alguns casos com índice de Breslow ≤ 1 mm, o procedimento pode ser realizado na presença de características histopatológicas prognósticas ruins, como ulceração e regressão⁽⁵⁻⁶⁾. De fato, ulceração e regressão foram associadas a um potencial metastático em casos de melanoma fino, e são considerados por alguns autores como fatores preditivos para linfonodos sentinela positivos⁽⁵⁻⁶⁾.

OBJETIVO

Avaliar a associação entre linfonodo sentinela positivo e prognóstico ruim em pacientes com melanoma fino e a correlação entre os fatores histológicos e biópsia positiva de linfonodo sentinela.

Hipótese: a biópsia de linfonodo sentinela pode ser indicada para determinados pacientes com melanoma fino (presença de fatores histológicos que podem estar associados a micrometástases) para prever o prognóstico.

MÉTODOS

CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS A SEREM REVISADOS

- Tipos de estudo
 - Estudos avaliando óbito e recorrência em pacientes com melanoma fino submetidos à biópsia de linfonodo sentinela. Os estudos foram incluídos a despeito da situação de publicação, idioma ou do fato de ser cego ou não.
- Tipos de participantes
 - Pacientes com melanoma fino submetidos à biópsia de linfonodo sentinela.
- Tipos de intervenção
 - Nenhuma.
- Tipos de medida de desfecho
 - Óbito
 - Recorrência da doença
- Fatores histológicos em melanomas finos:
 - Fase de crescimento vertical
 - Índice de Breslow
 - Nível de Clark
 - Ulceração
 - Regressão
 - Mitoses

ESTRATÉGIA PARA IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS

Os estudos foram identificados através de buscas na Biblioteca Cochrane, e nas bases de dados Medline, Embase e Lilacs (2000-2008).

A estratégia de busca a seguir foi elaborada utilizando-se uma combinação de palavras-chave e de palavras constantes no texto relacionadas à biópsia de linfonodo sentinela em melanomas.

Estratégia de busca no Medline

Os seguintes termos de busca foram combinados para incluir estudos na revisão: melanomas, linfonodo sentinela, biópsia de linfonodo sentinela [Melanomas, Sentinel node, Sentinel node biopsy].

Além disso, especialistas no assunto foram contatados para investigar dados ainda não publicados.

MÉTODOS DE REVISÃO

- Aplicação dos critérios de inclusão

Dois revisores aplicaram os critérios de inclusão a todos os estudos potenciais. Os revisores não eram cegos para o nome dos autores do relatório, para periódicos, datas de publicação, fontes de financiamento ou resultados.

Os critérios de inclusão foram:

- A. Biópsia de linfonodo sentinela em melanomas finos;
- B. Comparação entre linfonodos sentinela positivos e negativos.

- Dados extraídos

As seguintes características pré-especificadas de todos os estudos foram extraídas de maneira independente pelos dois revisores. Em casos de discrepância, buscava-se a opinião de um terceiro revisor para se chegar a um consenso.

Método: procedimentos diagnósticos, espessura do melanoma, linfonodos sentinela positivos e negativos, fatores histológicos e seguimento.

Participantes: alguns artigos relatavam dados sobre sexo e idade.

Intervenção: nenhuma.

Desfechos: taxas de recorrência e óbito nos grupos com linfonodos sentinela positivos ou negativos.

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa RevMan 5.0.18 para variáveis dicotômicas. Odds Ratio (razão de chances) e os intervalos de confiança foram calculados.

A heterogeneidade avaliada com o uso da estatística I^2 , (diferenças no efeito relatado), a heterogeneidade metodológica (diferenças no desenho do estudo) e a heterogeneidade clínica (diferenças entre estudos em relação às características dos participantes ou às medidas de desfecho) foram exploradas. Avaliou-se a heterogeneidade estatística tanto por inspeção de apresentações gráficas quanto por cálculo dos intervalos de confiança. Quando observada, as possíveis causas eram exploradas.

RESULTADOS

A busca gerou 32 artigos potencialmente relevantes dentre os 1.734 resumos examinados. Tais publicações incluíam 32 artigos originais, sendo 30 séries de caso, um estudo de coorte de pacientes e um estudo de controle de caso. Considerou-se que os artigos descreviam um único estudo se utilizassem a mesma população. Um estudo de controle de caso foi excluído porque o foco da pesquisa era a estimativa do custo de linfonodo sentinela positivo. Outras 11 séries de caso foram excluídas porque não comparavam resultados positivos e

negativos para linfonodo sentinela ou não descreviam os resultados de maneira a permitir uma meta-análise. Ao todo, foram incluídos 20 estudos em 9 meta-análises (Figura 1). Tais estudos haviam sido publicados entre 2000 e 2008. No total, foram removidos 4.493 linfonodos sentinela, e 221 eram positivos (4,9%), com micro-metástases. O tamanho da população nos estudos variou de 21 a 465 pacientes, e o número de linfonodos sentinela positivos variou entre 1 e 34. A distribuição de gênero e idade não foi especificada em todos os estudos. A maioria dos estudos avaliou fase de crescimento vertical, índice de Breslow, nível de Clark, ulcerações, regressões, índice mitótico, recorrência e óbitos. A duração do seguimento variou de 2 a 11 anos (mediana de 6 anos). A maioria dos estudos foi realizada através da análise dos dados médicos em centros de referência para melanoma. A técnica BLS utilizada foi a mesma em todos os centros, e as diferenças entre as análises histopatológicas estavam relacionadas à imunoistoquímica. As colorações imunoistoquímicas consistiam com maior frequência em S-100, Melan-A e HMB-45.

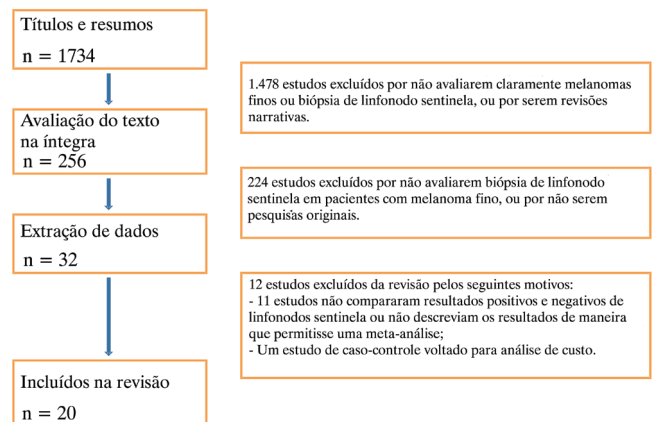


Figura 1. Processo de inclusão

Os valores para óbitos e recorrências foram avaliados (Figuras 2 e 3). Os linfonodos sentinela positivos foram associados a um número maior de óbitos; seis estudos⁽⁷⁻¹²⁾ analisaram essa associação. O grupo com linfonodo sentinela positivo apresentou um total de 52 casos com dois óbitos; o grupo com linfonodo sentinela negativo teve 1.219 casos com 19 óbitos (OR: 7,2; IC95% [2,37-21,83]; P 0%). Os linfonodos sentinela positivos foram associados à recorrência em três estudos^(7,10,12). Esses três estudos analisaram essa associação em 26 linfonodos sentinela positivos com 13 recorrências e em 698 casos de linfonodos sentinela negativos com 24 recorrências (OR: 30,7; IC95% [12,58-74,92]; P 36%).

As outras sete meta-análises avaliaram a correlação entre fatores histológicos e linfonodos sentinela positivos. Os resultados estão descritos abaixo.

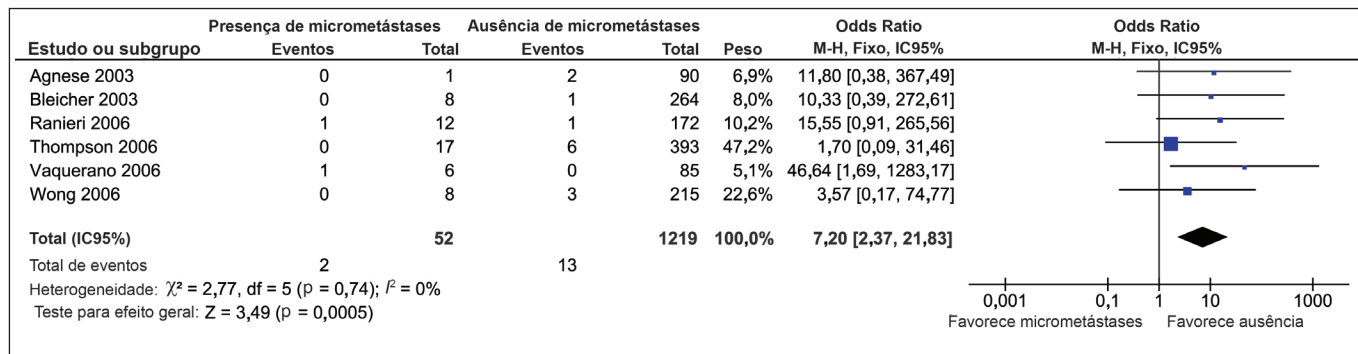


Figura 2. Óbitos entre os grupos com e sem micrometástases

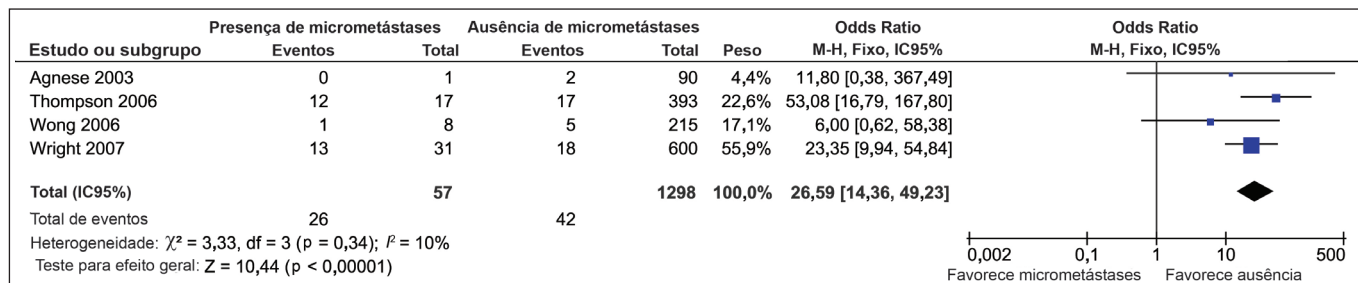


Figura 3. Recorrência entre grupos com e sem micrometástases

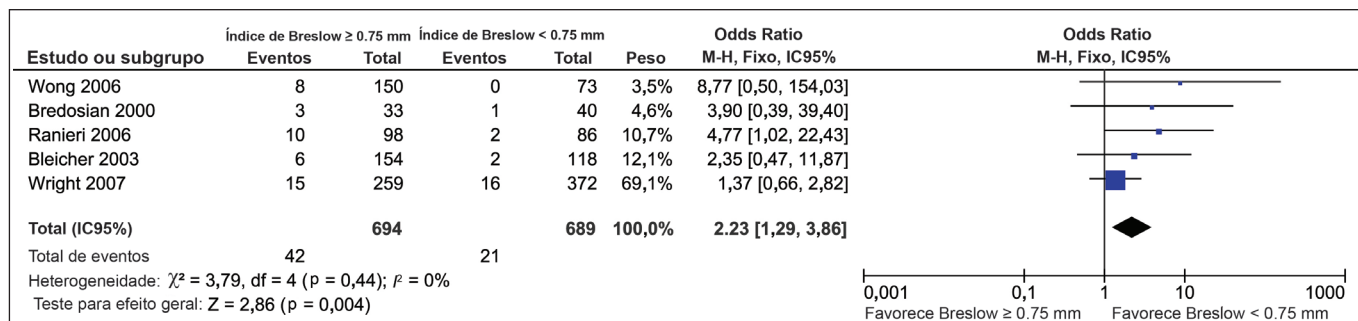


Figura 4. Presença de micrometástases em grupos com índice de Breslow $\geq 0,75$ mm e $< 0,75$ mm

A presença de fase de crescimento vertical foi associada a micrometástases em melanomas finos. A meta-análise incluiu três estudos^(2,9,13) com um total de 169 casos apresentando fase de crescimento vertical e, dentre esses, 16 tinham linfonodo sentinela positivo. No grupo sem fase de crescimento vertical, houve 138 casos, dentre os quais cinco tinham linfonodo sentinela positivo (OR: 2,93; IC95% [1,08-7,93]; $I^2 59\%$).

O índice de Breslow foi subdividido em dois grupos: $\geq 0,75$ mm e $< 0,75$ mm. A meta-análise incluiu quatro estudos^(8,9,12,14) com um total de 435 casos apresentando Breslow $\geq 0,75$ mm, com 27 linfonodos sentinela positivos. No grupo com Breslow $< 0,75$ mm, houve 317 casos e 5 tinham linfonodo sentinela positivo (Figura 4). Houve uma associação entre o índice de Breslow $\geq 0,75$ mm e a presença de linfonodo sentinela positivo (OR: 4,15; IC95% [1,62-10,64]; $I^2 0\%$).

Os níveis de Clark IV e V foram associados à presença de micrometástases em melanomas finos (Figura 5). A meta-análise incluiu 10 artigos^(2,4,9,11-13,15-18) com um total de 803 casos no grupo com nível de Clark IV-V e, dentre esses, 47 tinham biópsia positiva para linfonodo sentinela. No grupo com nível de Clark I-III, houve 862 casos e 29 biópsias positivas (OR: 2,18; IC95% [1,33-3,54]; $I^2 0\%$).

A ulceração foi associada à presença de linfonodos sentinela positivos. Oito estudos foram incluídos na meta-análise^(2,4,9,12,13,17-19). Havia ulceração em 67 casos e, dentre esses, 4 tinham linfonodo sentinela positivo; 879 casos não tinham ulceração, e houve 44 linfonodos sentinela positivos no último grupo (OR: 2,09; IC95% [0,86-5,07]; $I^2 0\%$).

A regressão foi avaliada em oito estudos^(2,9,12,13,17,19-21) e foi associada a linfonodos sentinela negativos. No total, 305 casos apresentaram regressão e 6 tinham lin-

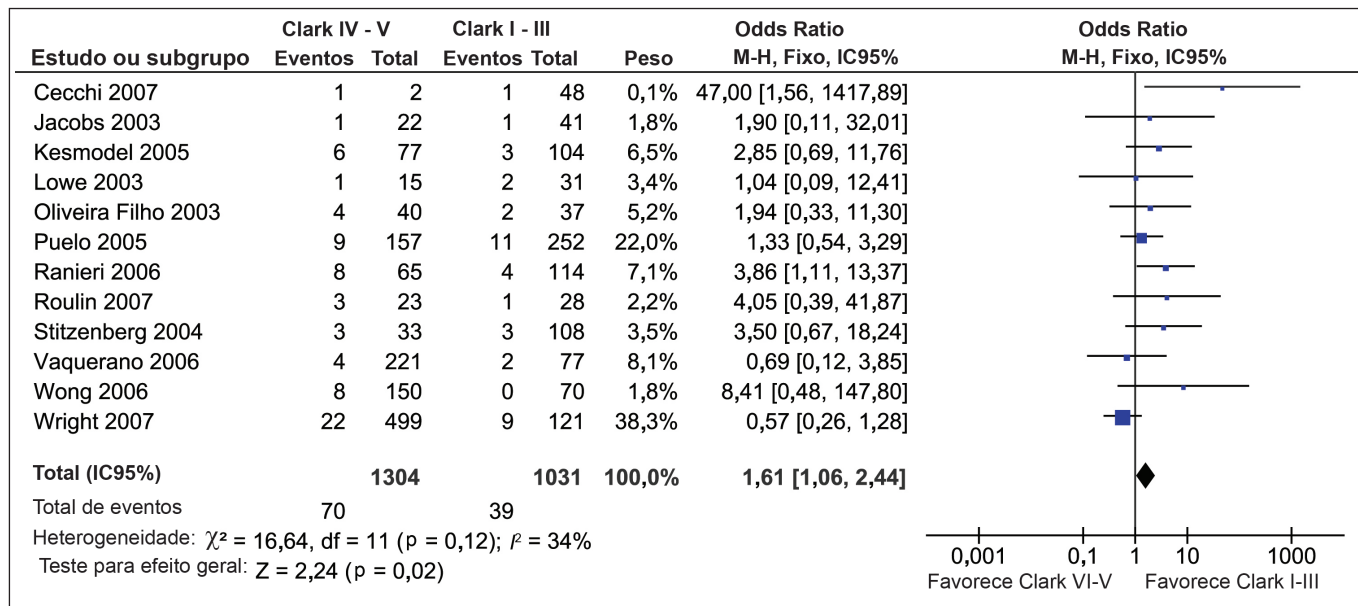


Figura 5. Presença de micrometástases nos grupos com níveis de Clark I-III e IV-V

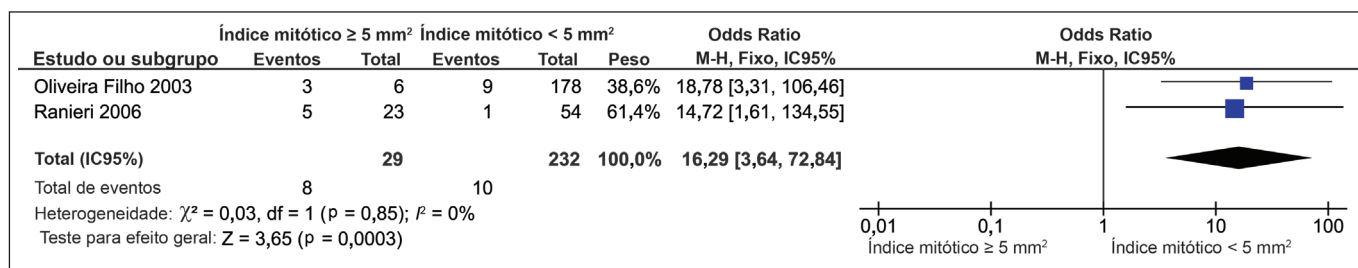


Figura 6. Presença de micrometástases nos grupos com índice mitótico $\geq 5 \text{ mm}^2$ e $< 5 \text{ mm}^2$

fonodo sentinela positivo. Os outros 569 não apresentaram regressão e tinham 38 linfonodos sentinela positivos (OR: 0,44; IC95% [0,20-0,97]; P 40%).

O índice mitótico $\geq 5/\text{mm}^2$ foi associado a linfonodo sentinela positivo (Figura 6). Dois estudos foram incluídos nessa meta-análise^(2,9). No total, 29 casos apresentaram índice mitótico $\geq 5/\text{mm}^2$ e, dentre esses, oito apresentavam linfonodo sentinela positivo. Houve 232 casos com índice mitótico $< 5/\text{mm}^2$, e 10 deles tinham linfonodo sentinela positivo (OR: 16,29; IC95% [3,64-72,84]; P 40%).

Recentemente, o índice mitótico não-zero vem sendo investigado como fator histológico prognóstico. Três estudos analisaram o índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$ ^(4,9,12). No total, 588 casos foram analisados e 350 casos tinham índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$. Desses, 24 tinham linfonodo sentinela positivo. Houve 238 casos sem mitose e cinco deles tinham linfonodo sentinela positivo (OR: 2,91; IC95% [1,12-7,55]; P 68%).

DISCUSSÃO

A incidência de melanoma cutâneo vem aumentando em todo o mundo. Como tem comportamento agressivo e é

de difícil tratamento em seus estágios mais avançados, o diagnóstico precoce é essencial para se chegar à cura. Nesse contexto, as pesquisas sobre BLS em casos de melanoma fino estão se tornando cada vez mais importantes. Hoje em dia, o diagnóstico precoce é frequentemente possível através desses novos estudos. A aplicação clínica do método diagnóstico auxiliar da dermoscopia permitiu maior precisão diagnóstica para casos de melanoma cutâneo. Além disso, o interesse pelas lesões de pele dentro da comunidade médica e entre o público geral, assim como o investimento na proteção solar e na prevenção do câncer, estão levando cada vez mais a diagnósticos mais precoces.

Os melanomas finos são responsáveis por uma porcentagem significativa dos casos de melanoma. Devido à sua alta incidência, buscam-se os fatores prognósticos. A BLS permite a análise do comportamento de tais casos, das taxas de recorrência e de sobrevida. Assim, será possível formar um grupo de indivíduos com melanomas finos de alto risco e outro grupo com melanomas finos de baixo risco.

Na literatura internacional, os melanomas são considerados de alto risco quando têm os seguintes fatores: índice de Breslow $\geq 0,75 \text{ mm}$, presença de ulceração e

nível de Clark > III. O grupo de classificação TNM do American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanomas finos com a presença de ulceração ou de nível de Clark IV-V é T1b. Na ausência desses fatores de alto risco, o grupo é T1a. Além disso, alguns centros de referência para melanoma utilizam o fator de índice de Breslow $\geq 0,75$ mm para indicar casos que exigem biópsia de linfonodo sentinela.

Este estudo demonstrou que a presença de linfonodos sentinela positivos está correlacionada a uma frequência significativamente maior de óbitos e recorrências. Por esse motivo, os linfonodos sentinela positivos podem prever prognóstico ruim para casos de melanoma fino. Tais pacientes devem ser submetidos à linfadenectomia. Por outro lado, linfonodos sentinela negativos levaram a seguimento com bom prognóstico.

Não há consenso sobre os critérios utilizados para escolher quais pacientes devem ser submetidos à biópsia de linfonodo sentinela. Nesse contexto, é desejável saber quais fatores histológicos estão associados ao maior risco de micrometástase. Assim, o presente estudo também avaliou esses fatores.

CONCLUSÕES

A presença de linfonodos sentinela positivos teve associação estatisticamente significativa com um maior número de óbitos e recorrências.

Os fatores histológicos associados de maneira significativa com a presença de micrometástases de linfonodos foram: índice de Breslow $\geq 0,75$ mm, nível de Clark IV-V, índice mitótico $\geq 5/\text{mm}^2$ e ausência de regressão.

Apesar de as ulcerações não terem demonstrado qualquer associação estatisticamente significativa com a presença de linfonodos sentinela positivos, a análise indicou uma tendência nesse sentido.

AGRADECIMENTOS

Pesquisa apoiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Período da verba: 01/02/08 a 31/10/09. Pesquisa nº 2007/57033.

REFERÊNCIAS

- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-17.
- Oliveira Filho RS, Ferreira LM, Biasi LJ, Enokihara MM, Paiva GR, Wagner J. Vertical growth phase and positive sentinel node in thin melanoma. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(3):347-50.
- Reintgen D. Lymphatic mapping and sentinel node harvest for malignant melanoma. *J Surg Oncol*. 1997;66(4):277-81.
- Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, Canter RJ, Lewis RT, Wahl PM, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(6):449-58.
- Nguyen CL, McClay EF, Cole DJ, O'Brien PH, Gillanders WE, Metcalf JS, et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg*. 2001;181(1):8-11.
- Guitart J, Lowe L, Piepkorn M, Prieto VG, Rabkin MS, Ronan SG, et al. Histological characteristics of metastasizing thin melanomas: a case-control study of 43 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138(5):603-8.
- Agnese DM, Abdessalam SF, Burak WE Jr, Magro CM, Pozderac RV, Walker MJ. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy in thin melanomas. *Surgery*. 2003;134(4):542-7; discussion 547-8.
- Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1326-31.
- Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd. The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(7):927-32.
- Thompson JF, Shaw HM. Is sentinel lymph node biopsy appropriate in patients with thin melanomas: too early to tell? *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):279-81.
- Vaquero J, Kraybill WG, Driscoll DL, Cheney R, Kane JM 3rd. American Joint Committee on Cancer clinical stage as a selection criterion for sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(2):198-204.
- Wong SL, Morton DL, Thompson JF, Gershenwald JE, Leong SP, Reintgen DS, et al. Melanoma patients with positive sentinel nodes who did not undergo completion lymphadenectomy: a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):809-16.
- Lowe JB, Hurst E, Moley JF, Cornelius LA. Sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Dermatol*. 2003;139(5):617-21.
- Bedrosian I, Faries MB, Guerry D 4th, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (< or = 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(4):262-7.
- Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (< 1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(5):558-61.
- Puleo CA, Messina JL, Riker AI, Glass LF, Nelson C, Cruse CW, et al. Sentinel node biopsy for thin melanomas: which patients should be considered? *Cancer Control*. 2005;12(4):230-5.
- Roulin D, Matter M, Bady P, Liénard D, Gugerli O, Boubaker A, et al. Prognostic value of sentinel node biopsy in 327 prospective melanoma patients from a single institution. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(6):673-9.
- Stitzenberg KB, Groben PA, Stern SL, Thomas NE, Hensing TA, Sansbury LB, et al. Indications for lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in patients with thin melanoma (Breslow thickness < or = 1.0 mm). *Ann Surg Oncol*. 2004;11(10):900-6.
- Hutin A, Heenen M, Vereecken P, Van Geertruyden J, De Lathouwer O, Steels E, et al. Is sentinel lymph node biopsy useful in regressive and/or ulcerated thin cutaneous melanomas? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(4):514-5.
- Kaur C, Thomas RJ, Desai N, Green MA, Lovell D, Powell BW, et al. The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status. *J Clin Pathol*. 2008;61(3):297-300.
- Morris KT, Busam KJ, Bero S, Patel A, Brady MS. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):316-22.