

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/02/2024.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA *JÚLIO DE MESQUITA FILHO*

FACULDADE DE MEDICINA

MAYRA COIMBRA GONÇALVES

PET/CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma?

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista *Júlio de Mesquita Filho*, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Associada Sonia Marta Moriguchi

Coorientador M.Sc. Eduardo Tinois da Silva

Botucatu

2022

MAYRA COIMBRA GONÇALVES

PET/CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma?

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista *Júlio de Mesquita Filho*, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Orientadora: Profa. Associada Sonia Marta Moriguchi

Coorientador: M.Sc. Eduardo Tinois da Silva

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gonçalves, Mayra Coimbra.

PET/CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma? / Mayra Coimbra Gonçalves. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Sônia Marta Moriguchi

Coorientador: Eduardo Tinois

Capes: 40106004

1. Pele - Câncer - Metástase. 2. Melanoma. 3. Medicina nuclear. 4. Tomografia por emissão de pósitrons combinada à tomografia computadorizada.

Palavras-chave: Medicina nuclear; Melanoma; PET CT; PET CT corpo inteiro.

Mayra Coimbra Gonçalves

**PET/CT de corpo inteiro é necessário em pacientes com
melanoma?**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
Júlio de Mesquita Filho, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Medicina.

Orientadora: Profa. Associada Sonia Marta Moriguchi

Coorientador: M.Sc. Eduardo Tinois da Silva

Comissão Examinadora

Prof Associado Marcelo Tatit Sapienza
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Profª Dra. Rejane Maria Tommasini Grotto
Faculdade de Ciências Agronômicas, Unesp, Botucatu

Botucatu, 04 de agosto de 2022.

Dedicatória

Dedico

*À minha mãe, Edna Coimbra, pelo amor
e apoio incondicional em toda minha
trajetória.*

*Ao meu noivo, Luis Guilherme Frehse
Ribas, por caminhar ao meu lado e incentivar
meu desenvolvimento profissional.*

*Aos pacientes, pela motivação científica na
racionalização de protocolos pré-estabelecidos.*

Agradecimentos

*Agradeço à orientadora Profa.
Associada Sonia Marta Moriguchi
pelo empenho, paciência e dedicação para a
realização deste Mestrado.*

*Agradeço à Dra. Dilma
Mariko Morita pela idealização do
trabalho e por toda a assistência
durante o seu desenvolvimento.*

*Agradeço ao Prof. Eduardo Tincis
pela orientação radiológica e no auxílio
metodológico e estatístico.*

*Agradeço à equipe de preceptores da
Dimen, pela confiança e apoio.*

*Agradeço à equipe do Nats Unesp
pela disponibilidade em colaborar com os
cálculos.*

Epígrafe

Todas as grandes conquistas exigem tempo.

Maya Angelou

Resumo

RESUMO

GONÇALVES M.C. **PET-CT de corpo inteiro é necessário para pacientes com melanoma?** 2022. 95fs. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2022.

Introdução: O melanoma maligno (MMelanoma) de pele é uma das neoplasias com maior letalidade e de fácil disseminação para todas as partes do corpo. A PET/CT-FDG- ^{18}F é uma ferramenta de imagem com importante papel no MMelanoma. A técnica convencional de aquisição do PET/CT-FDG- ^{18}F se estende até a raiz das coxas (RC). No entanto, na investigação do MMelanoma, a aquisição do corpo inteiro (CI) ainda é recomendada, embora tal indicação, de modo generalizado, propicie desvantagens e valor adicional questionável. **Objetivo:** Verificar os locais do sítio primário e de metástases de MMelanoma por meio de PET/CT-FDG- ^{18}F e a frequência de metástases isoladas não esperadas em membros superiores e inferiores de portadores de melanoma maligno com PET/CT-FDG- ^{18}F e correlacionar com dados clínicos e resultados anatomopatológicos (AP). **Casuística e Métodos:** Tratou-se de um estudo transversal, observacional, descritivo, com coleta retrospectiva de dados de prontuários de 422 pacientes com MMelanoma submetidos à PET/CT-FDG- ^{18}F CI no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2022. Informações do estudo AP e de locais metastáticos à PET/CT-FDG- ^{18}F foram coletadas e correlacionadas, considerando nível de significância $p < 0,05$ e poder estatístico mínimo de 80%. **Resultados:** Não foi identificada nenhuma metástase isolada em membros superiores (MMSS) ou inferiores (MMII). Em média, cada paciente apresentou $3,18 \pm 2,25$ locais de metástases, variando de um a onze, sendo ao menos uma na região de tronco. O pulmão foi o local mais frequente. Portadores de metástases em MMII e em MMSS apresentaram maiores valores de SUVmax ($p < 0,0005$) e maior número de locais com metástases ($p < 0,0005$). Nenhum paciente com MMelanoma não cutâneo apresentou metástase em membros. **Conclusão:** A PETCT-FDG- ^{18}F CI não mostrou valor adicional para o estadiamento e consequente manejo terapêutico do MMelanoma. Considerando a maior exposição radioativa aos pacientes e trabalhadores e ao custo adicional da aquisição de PET/CT-

FDG- ^{18}F CI, um fluxograma otimizado utilizando a aquisição inicial com PET/CT-FDG- ^{18}F RC pode ser estabelecido.

Título resumido: PET/CT corpo inteiro em melanoma

Palavras chaves: Melanoma; PET/CT; PET/CT corpo inteiro; Medicina Nuclear

Abstract

ABSTRACT

GONCALVES, M. C. **Is the whole-body PET-CT protocol necessary for melanoma patients?** 2022. 95fs. Dissertation (Master's degree) – Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Botucatu, 2022.

Introduction: Malignant melanoma (MMelanoma) of the skin is one of the most lethal neoplasms and is easily spread to all parts of the body. The conventional technique of PET/CT-FDG-¹⁸F acquisition extends to the root of the thighs (RT). However, in the investigation of MMelanoma, whole-body (WB) acquisition is still recommended, although such an indication, in general, has disadvantages and questionable additional value. **Objective:** Verify the locals of the primary site and MMelanoma metastases using PET/CT-FDG-¹⁸F and the frequency of unexpected isolated metastases in upper and lower limbs of patients with malignant melanoma with PET/CT-FDG-¹⁸F and correlate with clinical data and anatomopathological (AP) results. **Methods:** It was a cross-sectional, observational, descriptive study with retrospective data collection from the medical records of 422 patients with MMelanoma who underwent whole-body PET/CT-FDG-¹⁸F from January 2016 to January 2022. Information from the AP study and from metastatic sites on PET/CT-FDG-¹⁸F were collected and correlated, considering a significance level of $p < 0.05$ and a minimum statistical power of 80%. **Results:** None isolated metastasis was identified in the upper (ULM) or lower (LL) limbs. On average, each patient had 3.18 ± 2.25 metastasis sites, ranging from one to eleven, with at least one in the trunk region. The lung was the most frequent site. **Conclusion:** WB PET/CT showed no additional value compared to the RT protocol for the staging and therapeutic management of MMelanoma. Optimized acquisition protocols can be indicated.

Running title: Whole-body PET/CT in melanoma

Key words: Melanoma; PET/CT; whole-body PET/CT; nuclear medicine

Lista de Quadros

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Valores do índice de Breslow e recomendação da ampliação de margens em portadores de melanoma	23
Quadro 2.	Estadio clínico segundo classificação TNM (cTNM)	27
Quadro 3.	Estadio patológico segundo classificação TNM (pTNM).....	28
Quadro 4.	Significado das abreviações relacionadas aos estadiamentos clínico e patológico.....	29
Quadro 5.	Resumo dos critérios de avaliação de resposta terapêutica à imunoterapia baseados no PET: convencionais e modificados.....	41

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Varredura da PET/CT FDG- ¹⁸ F. A: Aquisição convencional incluindo a cabeça até a raiz da coxa. B: Aquisição de corpo inteiro incluindo os membros superiores e inferiores.....	33
Figura 2.	Ilustração da aquisição do PET por campos de visão, com sobreposição de <i>beds</i>	34
Figura 3.	Exemplo de corte axial ilustrando a área de definição do ROI para avaliação do SUV	36
Figura 4.	Fluxograma da seleção até a amostra final da pesquisa.....	51
Figura 5.	Resultados da PET/CT- ¹⁸ F corpo inteiro	57
Figura 6.	Proposta de protocolo de aquisição de PET/CT-FDG- ¹⁸ F em portadores de MMelanoma	79

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estatística descritiva da localização dos sítios primários de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	53
Tabela 2. Estatística descritiva do estadio clínico de 388 portadores de MMelanoma submetidos ao PET/CT- ¹⁸ F, Dimen Campinas, 2022.....	54
Tabela 3. Estatística descritiva de abordagem cirúrgica pré PET/CT- ¹⁸ F de 422 portadores de melanoma, Dimen Campinas, 2022.....	55
Tabela 4. Estatística descritiva de tratamentos prévios realizados em 422 portadores de MMelanoma submetidos ao PET/CT- ¹⁸ F, Dimen Campinas, 2022....	56
Tabela 5. Estatística descritiva dos resultados de PET/CT- ¹⁸ F de 422 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	58
Tabela 6. Locais de tumores primários e frequência de metástases à distância em 138 portadores de MMelanoma, dicotomizados nos subgrupos M1 não membros e M1 membros, Dimen Campinas, 2022.....	60
Tabela 7. Número de locais de metástases distribuídos no Grupo M1 e subgrupos M1 membros e M1 não membros, de 138 portadores de MMelanoma com metástase à distância, Dimen Campinas, 2022.....	61

Tabela 8.	Locais de metástases à distância em 138 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	63
Tabela 9.	Correlação do estadio P com metástases membros superiores ou inferiores em 90 portadores de melanoma maligno, Dimen Campinas, 2022.....	64
Tabela 10.	Estatística descritiva do índice mitótico e Breslow com metástases membros superiores ou inferiores em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022....	65
Tabela 11.	Correlação da classificação de Clark com metástases em MMSS ou MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	66
Tabela 12.	Correlação da classificação de ulceração com metástases MMSS ou MMII em 90 portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022.....	66
Tabela 13.	Estatística descritiva do número de metástases com MMSS ou MMII em portadores de MMelanoma, Dimen Campinas, 2022. Dimen Campinas, 2022.....	67
Tabela 14.	Análise de diferença de SUV_{MAX} para pacientes com ausência ou presença de metástases em MMSS de Membros Superiores e com ausência ou presença de metástase em MMII.....	67
Tabela 15.	Avaliação de custo/redução comparando a aquisição de PET/CT-FDG- ^{18}F corpo inteiro e convencional.....	69
Tabela 16.	Cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada	

durante o procedimento de PET/CT-FDG- ¹⁸ F com aquisição convencional (raiz da coxa).....	73
Tabela 17. Cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG- ¹⁸ F com aquisição corpo inteiro.....	74
Tabela 18. Comparação cálculo de porcentagem de aumento de exposição da equipe operacional (IOE) por atividade executada durante o procedimento de PET/CT-FDG- ¹⁸ F com aquisição convencional (raiz da coxa).....	75

Lista de abreviatura e siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i> (Comitê Conjunto Americano sobre o Câncer)
AP	Anatomopatológico
BLNS	Biópsia do linfonodo sentinela
BG	<i>Background</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CI	Protocolo PET/CT de corpo inteiro
CTLA4	Anti-antígeno-4 linfócito T citotóxico
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (Organização Europeia para Tratamento do Câncer)
FDG ¹⁸ F	Fluorodeoxiglicose
FDG- ¹⁸ F	Fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18
GLUT	Transportador de glicose
GM1	Portadores de metástases à distância
IFN- α	Interferon-alfa
IL-2	Interleucina-2
imPERCIST	PERCIST modificado para imunoterapia
LS	Linfonodo sentinela
MEK	Proteína quinase ativada por mitógeno

MMelanoma	Melanoma maligno
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástase à distância
M1 membros	Metástases à distância em membros
M1 não membros	Metástases à distância, exceto em membros
MIMS	Metástases em membros inferiores e superiores
MMII	Metástases em membros inferiores
MMSS	Metástase em membros superiores
MSLI	Linfonodos microssatélites, satélites, locais, ou em trânsito
N+	Linfonodos metastáticos
OSEM	<i>Ordered Subsets Expectation Maximization</i>
PD-1	Anti-receptor de morte programada 1
PERCIMT	Conjunto de critérios de resposta à imunoterapia no PET
PECRIT	Critérios de PET/CT para predição precoce de resposta à imunoterapia com inibidores de <i>checkpoint</i>
PERCIST	<i>PET Response Criteria in Solid Tumors</i> (Critérios de resposta de PET em tumores sólidos)
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons/Tomografia computadorizada
RC	Protocolo de PET/CT até a raiz das coxas
SPECT/CT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único/Tomografia computadorizada

SUV *Standard Uptake Value*

TNM Tumor/Linfonodo/Metástase

Sumário

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	19
	1.1. Melanoma	19
	1.2. Investigação diagnóstica	21
	1.3. Estadiamento	26
	1.4. Tratamento	30
	1.5. PET/CT-FDG- ¹⁸ F	31
	1.6. PET/CT-FDG- ¹⁸ F no MMelanoma.	37
	1.7. Papel do protocolo CI de PET/CT-FDG- ¹⁸ F no MMelanoma	42
2.	OBJETIVOS.....	45
	2.1. Objetivo geral.....	45
	2.2. Objetivos específicos.....	45
3.	CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	46
	3.1. Desenho do Estudo.....	46
	3.2. Local e período de desenvolvimento da pesquisa	46
	3.4. Métodos	47
	3.5. Análise estatística.....	48
4.	RESULTADOS	50
	4.1. Resumo dos resultados.....	76
5.	DISCUSSÃO	80
6.	CONCLUSÃO	85
7.	REFERÊNCIAS.....	86
8.	APÊNDICE.....	90
9.	ANEXOS.....	91

Introdução

INTRODUÇÃO

1.1. Melanoma

O câncer de pele é o tipo de neoplasia mais comum, no qual o melanoma maligno (MMelanoma) representa 1% dos casos.¹ Esse tumor maligno é formado por células produtoras de pigmento denominados melanócitos, originados da crista neural localizada junto à camada coróide do olho, superfícies mucosas e de meninges, bem como em folículos pilosos e em epiderme basal.² O MMelanoma pode ser classificado de acordo com o local acometido e pode ser dividido entre cutâneo e não cutâneo.³

Os melanomas cutâneos podem ser divididos em quatro subtipos: 1) melanoma extensivo superficial: é o subtipo mais comum, com cerca de 70% dos casos de melanoma cutâneo, derivado de um nevo pré-existente, com crescimento lateral antes de vertical (invasivo); 2) melanoma nodular, que representa cerca de 15 a 30% dos casos e se caracteriza como aparecimento de lesões elevadas de rápido crescimento, frequentemente de coloração escura, azul ou preta e possuem crescimento inicial vertical; 3) melanoma lentigo maligno, com cerca de 4 a 10% dos casos, são mais comuns em pacientes mais idosos e com exposição crônica ao sol. Caracteriza-se pelo aparecimento de pequena mácula que, com o decorrer do tempo, cresce e se torna escurecida e assimétrica, com crescimento vertical; 4) melanoma acral lentiginoso, subtipo mais agressivo, que representa menos de 5% dos casos e se desenvolve nas extremidades, como mãos, pés, região plantar e, de modo menos comum, em superfícies mucosas.^{3,4,5}

Por sua vez, o melanoma não cutâneo pode se desenvolver em qualquer local, à exceção da pele, onde os melanócitos possam estar presentes, como na superfície ocular, nos sistemas gastrointestinal e genitourinário e na nasofaringe. Da totalidade dos casos de MMelanoma, o melanoma cutâneo representa mais de 90% dos casos diagnosticados, em torno de 5% são os melanomas não cutâneos de superfície ocular, 2% a 3% originários de outras superfícies mucosas e o restante, 2% a 3%, podem ser classificados como melanoma de sítio primário desconhecido.^{3,4}

O MMelanoma é um dos tumores mais agressivos e, apesar de representar baixa incidência na totalidade das neoplasias cutâneas, é responsável por cerca de 65% a 73% das mortes relacionadas ao câncer de pele.^{3,4,6}

A distribuição anatômica do MMelanoma varia de acordo com o gênero, idade, tipo histológico e locais mais expostos à luz solar.⁷ Homens são mais propensos a desenvolver MMelanoma no dorso, enquanto as mulheres tendem a apresentar lesões em membros superiores e inferiores.³

1.1.1. Epidemiologia

A incidência do MMelanoma é crescente nas últimas décadas e ocupa o 15º lugar entre a totalidade de neoplasias.⁸ Estima-se que, em 2020, cerca de 100 mil novos casos serão diagnosticados nos Estados Unidos.¹ De modo global, os países com maior frequência de casos são os de população com predominância caucasiana, sendo a Austrália e a Nova Zelândia, proporcionalmente à sua população, os países com a maior incidência de casos e maiores taxas de mortalidade.^{3,4,9}

No Brasil, a incidência acompanha a tendência global de aumento de casos de melanoma.¹⁰ Em 2018, foram estimados cerca de 6.250 novos casos, enquanto que, no ano de 2020, estimou-se uma taxa de 4.200 novos casos em homens e 4.250 novos casos em mulheres. A região sul tem a maior taxa de incidência quando comparada às demais regiões, para ambos os sexos.^{10,11}

O MMelanoma possui a tendência de ser diagnosticado entre adultos jovens e de meia-idade. Entre os 25 a 50 anos de idade, a incidência do MMelanoma cresce de modo linear e a média de idade no momento do diagnóstico é em torno dos 57 anos. Em geral, os homens são mais acometidos pelo MMelanoma que as mulheres e, após os 75 anos, essa proporção triplica. Estima-se que um em cada 34 homens desenvolverá MMelanoma durante sua vida, enquanto que, para as mulheres, uma em 53 receberá esse diagnóstico. Apesar da prevalência no sexo masculino, as mulheres são mais propensas a desenvolver MMelanoma dos 25 aos 40 anos.^{3,5,6}

Conclusão

5. CONCLUSÃO

Na amostra estudada, a PETCT-FDG-¹⁸F CI não mostrou valor adicional no estadiamento e consequente manejo terapêutico do MMelanoma. Protocolos otimizados de aquisição inicial com PETCT-FDG-¹⁸F RC podem ser indicados em subgrupos de portadores de MMelanoma.

Referências

7. REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society: cancer.org. 2022;1-14.1.800.227.2345. Disponível em <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html#references>.
2. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghi A, Spandidos DA, McCubrey JA, Candido S, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071-1080.
3. Carr S, Smith S, Wernberg J. Epidemiology and Risk factors of melanoma: a review. *Surg Clin N Am*. 2020;100(1):1-12. DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.005.
4. Bolick NL, Geller AC. Epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin*. 2021;35(1): 57-72.
5. Michelin O, Akooki van ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keiholz U et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1894-1901.
6. Naik PP. Cutaneous Malignant Melanoma: A Review of Early Diagnosis and Management. *World J Oncol*. 2021;12(1):7-19.
7. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: a detailed study of 5141 lesions. *Australasian Journal of Dermatology*. 2020;61(2);125-33.
8. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma- a review in detection, staging, and management. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33(1):25-38. Doi: 10.1016/j.hoc.2018.09.005.
9. International Agency for Research on Cancer. Melanoma of Skin. Global Cancer Observatory, 2020. Disponível em <https://www.iarc.who.int> Acessado em 22/04/2022.
10. Melo de AC, Wainstein JAA, Buzaid AC, Thuler LCS. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. *Melanoma Research*. 2018;28:629-36.
11. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: www.inca.gov.br.
12. Gutierrez-Castañeda LD, Nova JA, Tovar-Parra JD. Frequency of mutations in BRAF, NRAS, and KIT in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review. *Melanoma Research*. 2020;30:62-70.
13. Damsky Jr WE, Rosenbaum LE, Bosenberg M. Decoding melanoma metastasis. *Cancers*. 2011;3:126-63. DOI: 10.3390/cancers3010126.
14. Grupo Brasileiro de Melanoma. Recomendações para o tratamento de melanoma cutâneo, 2019. Disponível em: <https://gbm.org.br>. Acessado em 22/04/2022.
15. Gershenwald JE, Acover RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
16. Tejera-Vaquerizo A, Ribero S, Puig S, Boada A, Paradela S, Moreno-Ramírez D, et al. Survival analysis and sentinel lymph node status in thin cutaneous melanoma: A multicenter observational study. *Cancer medicine*. 2019;8(9): 4235-44. <https://doi.org/10.1002/cam4.2358>.
17. Gonzalez A. Sentinel Lymph Node Biopsy: Past and Present Implications for the Management of Cutaneous Melanoma with Nodal Metastasis. *American J Oncol*. 2018;19(1):24-30.
18. Quartuccio N, Siracusa M, Pappalardo M, Arnone A, Arnone G. Sentinel Node Identification in Melanoma: Current Clinical Impact, New Emerging SPECT Radiotracers and Technological Advancements. An Update of the Last Decade. *Current Radiopharmaceuticals*. 2020;13:32-41.
19. Antonialli AZ, Bertolli E, Macedo de MP, Pinto CAL, Calsavara VF et al. Como o índice mitótico impacta em pacientes com melanoma T1? Comparação entre a 7ª e 8ª edições do estadiamento do American Joint Committee on Cancer. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):691-5.

20. Burns D, George J, Aucoin D, Bower J, Burrell S, et al. The pathogenesis and clinical management of cutaneous melanoma: an evidence-based review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019;50(3):460-9.
21. Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong S. *Cutaneous Melanoma*, 4th edition. Quality Medical Publishing: St. Louis, MO, USA, 2003.
22. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3622-34. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3622.
23. Bedrosian I, Faries MB, Guerry D, Elenitsas R, Schuchter L, Mick R, et al. Incidence of sentinel node metastasis in patients with thin primary melanoma (≤ 1 mm) with vertical growth phase. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:262-7. Doi: 10.1007/s10434-000-0262-z.
24. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-6206.
25. Leeneman B et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;5(5):825-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.01.225>.
26. Wolf IH, Richtig E, Kopera D, Helmut K. Locoregional cutaneous metastases of malignant melanoma and their management. *Dermatol Surg*. 2004;30:244-7. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30091.x.
27. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(4):364-376.
28. Moreira A, Heinzerling L, Bhardwaj N, Friedlander P. Current melanoma treatments: where do we stand? *Cancers*. 2021;13(2):221.
29. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:328-54.
30. Petroni D, Menichetti L, Poli M. Historical and radiopharmaceutical relevance of [^{18}F]FDG. *J Radioanal Nucl Chem*. 2020. 323(3):1017-31; <https://doi.org/10.1007/s10967-020-07013-y>.
31. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. Recommendations on the use of F-18-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3): 480–508.
32. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1): 181–200.
33. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010 Dec;31(6):496-505.DOI: 10.1053/j.sult.2010.10.001.
34. Dinnes J, di Ruffano LF, Takwoingi Y, Cheung ST, Nathan P, Martin RN, et al. Ultrasound, CT, MRI, or PET-CT for staging and re-staging of adults with cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7). doi:10.1002/14651858.CD012806.pub2.
35. Lin EC. Melanoma. In: Lin EC, Alavi A, editors. *PET and PET/CT: a clinical guide*. 3th ed. New York: Thieme;2019:232-8.
36. Schroer-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, Scheibler FJ, Schurmann C, Baumert BG, et al. F-18- fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev*. 2012;1(62):1-11. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-62>.
37. Plouznikoff N, Arsenault F. Factors linked to the metastatic spread of malignant cutaneous melanoma to the lower extremities in a retrospective ^{18}F -FDG PET/CT cohort. *Clinical Skin Cancer*. 2017;2(1-2):48-53. <https://doi.org/10.1016/j.clsc.2017.10.002>.

38. Lazaga FJ, Oz OK, Adams-Huet B, Anderson J, Mathews D. Comparison of whole-body versus limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma. *Clin Nucl Med*. 2013;38:882-4. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182a77cae.
39. Twycross SH, Burger H, Holness J. The utility of PET-CT in the staging and management of advanced and recurrent malignant melanoma. *S Afr J Surg*. 2019;57(3):44-9. <http://dx.doi.org/10.17159/2078-5151/2019/v57n3a2832>.
40. Schroer-Günther MA, Wolff RF, Westwood ME, Scheibler FJ, Schurmann C, Baumert BG, et al. F-18- fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography (PET) and PET/computed tomography imaging in primary staging of patients with malignant melanoma: a systematic review. *Syst Rev*. 2012;1(62):1-11. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-62>.
41. Groen LC, Lazarenko SV, Schreurs HW, Richir MC. Evaluation of PET/CT in patients with stage III malignant cutaneous melanoma. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;9(2):168-175. *ts Undergoing Restaging for Malignant Melanoma. Diagnostics*. 2022;12(3):595.
42. Niebling MG, Bastiaannet E, Hoekstra OS, Bonenkamp JJ, Koelemij R, Hoekstra HJ. Outcome of clinical stage III melanoma patients with FDG-PET and whole-body CT added to the diagnostic workup. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):3098-105. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2969-7>.
43. Holtkamp LH, Chakera AH, Fung S, Stretch JR, Saw RP, Lee K, et al. Staging 18F-FDG PET/CT influences the treatment plan in melanoma patients with satellite or in-transit metastases. *Melanoma Research*. 2020;30(4):358-63. doi: 10.1097/CMR.0000000000000666.
44. Bisschop C, de Heer EC, Brouwers AH, Hospers GAP, Jalving M. Rational use of 18F-FDG PET/CT in patients with advanced cutaneous melanoma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;153:103044. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103044>.
45. Ayati N, Sadeghi R, Kiamanesh Z, Lee ST, Zakavi SR, Scott AM. The value of 18F-FDG PET/CT for predicting or monitoring immunotherapy response in patients with metastatic melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:428-48. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04967-9>.
46. Hlongwa KN, Mokoala KM, Matsena-Zingoni Z, Vorster M, Sathekge MM. The Use of 18F-FDG PET/CT Metabolic Parameters in Predicting Overall Survival in Patients Undergoing Restaging for Malignant Melanoma. *Diagnostics*. 2022;12(3):595.
47. Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A, Dercle L, Iravani A, Seban RD, et al. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F] FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;1-19. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05780-2>.
48. Letier U, Meier F. The Natural Course of Cutaneous malignant melanoma. *J Surg Oncol* 2004;86:172-8.
49. Tan, J. C., & Chatterton, B. E. (2012). Is there an added clinical value of "true" whole body (18) F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? *Hellenic journal of nuclear medicine*, 15(3), 202-205. *Hell J Nucl Med* 2012;15(3):202-5.
50. Loffler M, Weckesser M, Franzius C et al. Malignant melanoma and 18F-FDG PET: Should the Whole Body Scan Include the Legs? *Nuklearmedizin* 2003;42:167-72.
51. Webb, H. R., Latifi, H. R., & Griffeth, L. K. Utility of whole-body (head-to-toe) PET/CT in the evaluation of melanoma and sarcoma patients. *Nuclear medicine communications*. 2018;39(1):68-73.
52. Osman M, Chaar B, Muzaffar R et al. 18F-FDG PET/CT in Patients with Cancer: Comparison of Whole Body and Limited Whole Body Technique. *Am J Roent* 2010;195:1397-403.
53. Querellou S, Keromnes N, Abgral R, Sassolas B, Le Roux PY, Cavarec MB, et al. Clinical and therapeutic impact of 18F-FDG PET/CT whole-body acquisition including lower limbs in patients with malignant melanoma. *Nuclear Medicine Communications*. 2010;31(9):766-72.

54. Niederkohr R, Rosenberg J, Shabo G, Quon A. Clinical Value of Including the Head and Lower Extremities in 18F-FDG PET/CT Imaging for Patients with Malignant Melanoma. *Nucl Med Comm* 2007;28:688-95.
55. Hardie CM, Allouni A, Edwards S, Ahmed N, Maraveyas A, Mateucci PL. PET-CT for staging pT4b melanomas prior to sentinel lymph node biopsy: A 5-year review. *Melanoma Rearch*. 2022;31(4):397-401. doi: 10.1097/CMR.0000000000000754.
56. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur. J. Cancer*. 2022;256-84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.018>.
57. Di Giacomo AM, Maio M. Nivolumab plus ipilimumab in melanoma brain metastases. *The Lancet*. 2022;23(2);53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00001-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00001-8).

Appendice
