



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARIANA TIMÓTEO LEMOS**

***BIÓPSIA DE GÂNGLIO SENTINELA EM  
MELANOMAS ESPESSOS: ESTUDO CLÍNICO  
RETROSPETIVO  
ARTIGO CIENTÍFICO***

**ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA**

**MARÇO 2015**

## **Índice**

<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	5
<b>Palavras-Chave</b> .....	6
<b>Introdução</b> .....	7
<b>Objetivos</b> .....	8
<b>Material e Métodos</b> .....	9
<b>Resultados</b> .....	11
<b>Discussão</b> .....	15
<b>Agradecimentos</b> .....	17
<b>Bibliografia</b> .....	18

## Resumo

**Introdução:** A biópsia de gânglio sentinela (BGS) é uma técnica utilizada rotineiramente no estadiamento de doentes com melanoma cutâneo, estando o seu valor prognóstico e terapêutico bem definido nos melanomas de espessura intermédia (1-4 mm). Contudo, nos melanomas espessos (>4 mm) existe ainda alguma controvérsia quanto à sua utilidade.

**Objetivo:** Avaliar o valor prognóstico do *status* do gânglio sentinela em doentes com melanomas espessos.

**Material e Métodos:** Utilizando curvas de Kaplan-Meier e o modelo de regressão de Cox calcularam-se o tempo livre de doença (TLD) e o tempo de sobrevivência global (TSG) numa amostra de doentes com diagnóstico de melanoma espesso. O efeito de variáveis como idade, sexo, espessura do melanoma, presença de ulceração, tipo e localização do melanoma, no TSG e no TLD destes doentes também foi avaliado.

**Resultados:** Estudaram-se 43 doentes com melanoma espesso (21 do sexo feminino e 22 do sexo masculino), com uma média etária de 63,88 anos. A BGS revelou-se positiva em 20 doentes (46.5%) e negativa em 23 (53.5%). O tempo médio de seguimento foi de 40 meses. Um total de 15 doentes (35%) morreram em relação com a progressão do melanoma e 22 doentes (51%) sofreram recidiva, não havendo diferença estatisticamente significativa entre o grupo de BGS positiva e o grupo de BGS negativa. A TSG foi tendencialmente menor nos doentes com BGS positiva (taxa de sobrevivência aos 5 anos de 52% versus 79% no grupo de BGS negativa). No entanto, esta tendência não atingiu significado estatístico. Os doentes com BGS negativa apresentaram um maior TLD, em comparação com os doentes com BGS positiva (taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 63% versus 19%, respetivamente, com significado estatístico). A única variável que demonstrou influenciar o TSG e o TLD foi a espessura do melanoma.

**Conclusão:** Este trabalho demonstrou que a BGS não prediz o tempo de sobrevivência global em melanomas espessos, provavelmente devido ao elevado risco de disseminação hematogénea. Contudo, o estado do gânglio sentinela contribui com importante informação prognóstica, uma vez que é um importante preditor do tempo livre de doença. Por este motivo, a biópsia do gânglio sentinela deve ser recomendada a todos os doentes com melanoma espesso.

## **Abstract**

**Background:** Sentinel-node biopsy (SNB) is a widely accepted technique in the staging and management of patients with malignant melanoma. Its prognostic value is well established in intermediate-thickness melanomas (1-4 mm). However, its use in the management of patients with thick melanoma (> 4 mm) is still controversial.

**Objective:** To assess the prognostic value of sentinel node status in patients with thick melanoma.

**Patients and Methods:** The disease free survival (DFS) and the overall survival (OS) were estimated using Kaplan-Meier curves and Cox regression model in a sample of patients with thick melanoma. The influence of other parameters such as patient's age and sex, melanoma thickness, ulceration, type and location over the DFS and OS were also assessed.

**Results:** Twenty-one (48.8%) out of 43 patients with thick melanoma were female and 22 (51.2%) were male, with a mean age of 63.88 years. SNB was positive in 20 (46.5%) patients and negative in 23 (53.5%) patients. Mean follow-up time was 40 months. Overall, 15 (35%) patients suffered a melanoma-related death, and 22 (51%) patients had a disease relapse, with no significant differences between patients with positive BGS and patients with negative BGS. The 5 year overall survival rate was tendentiously lower (52%) in patients with positive BGS than in patients with negative BGS (79%), but lacking statistic significance. Patients without sentinel node metastases had a 5-year disease survival rate significantly higher 63% than those with positive SNB (19%). Despite the sentinel node status, the only parameter which showed significant influence in OS and DFS was tumor thickness.

**Conclusion:** This study showed SNB does not predict overall survival in patients with thick melanoma, probably due to the high risk of hematogenous spread. However, sentinel-node biopsy provides important prognostic information, since it predicts disease free survival in

patients with thick melanomas, and therefore it should be recommended to all patients with thick melanoma.

### **Palavras-Chave**

sentinel lymph node biopsy, malignant melanoma, survival analysis, disease free survival, overall survival, prognosis

## **Introdução**

A biópsia do gânglio sentinela (BGS) é uma técnica segura, minimamente invasiva, e um dos mais importantes fatores de prognóstico em doentes com melanoma cutâneo localizado.<sup>1</sup> Esta técnica é realizada através da identificação do primeiro(s) gânglio(s) que recebem linfa proveniente do território cutâneo onde se localiza o melanoma. Esta identificação é efetuada pela injeção intradérmica de um radioisótopo na vizinhança da lesão neoplásica, com estudo cintigráfico dinâmico complementar, eventualmente acrescida pela administração intradérmica de um corante vital per-operatório.<sup>1,2</sup> A posterior análise histopatológica permite aferir a presença de metástases ganglionares microscópicas, identificando os doentes que beneficiam de linfadenectomia completa eletiva e permitindo uma estratificação prognóstica, já que a presença destas metástases se correlaciona com um empobrecimento do tempo livre de doença e da sobrevivência global.

O valor prognóstico desta técnica, nos melanomas de espessura intermédia (1 a 4 mm) está bem estabelecido, sendo atualmente o fator de maior importância na predição do tempo livre de doença (TLD) e do tempo de sobrevivência global (TSG) em doentes com melanoma.<sup>2,3</sup>

Relativamente aos melanomas espessos (>4mm), existe ainda alguma controvérsia, quanto ao uso da técnica de BGS, uma vez que este subgrupo apresenta um risco mais elevado de disseminação hematogénea e presença de metástases síncronas à distância, assim como um pior prognóstico global.

No seu mais recente artigo, que consiste numa revisão aos 10 anos do ensaio randomizado multicêntrico MSLT-I (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial), Morton *et al.*<sup>2</sup> concluíram que o estadiamento com base na biópsia do gânglio sentinela em melanomas primários espessos, fornecia importante informação prognóstica e estava relacionada com um

aumento de TLD, embora não do TSG. Fairbairn *et al.*<sup>4</sup> obtiveram resultados semelhantes no seu estudo.

Vários outros autores<sup>5,6,7,8,9,10,11,12,17</sup>, foram bem-sucedidos em correlacionar o estadiamento baseado na BGS com um aumento de tanto TLD e como de TSG, comprovando a sua eficácia prognóstica.

Os resultados apresentados por Vermeeren *et al.* indicam que o único fator de prognóstico com relevância relativamente à sobrevivência de doentes com melanoma espesso é a BGS, podendo esta técnica ser utilizada para estratificar os doentes em elevado e baixo risco de recorrência de doença.<sup>13</sup>

Relativamente a outros potenciais fatores prognósticos, tais como a idade e género do doente, a presença de ulceração, índice mitótico, tipo de melanoma, e espessura do tumor, os resultados têm-se mostrado heterogéneos.

Contrariamente, Rhodes AR<sup>14</sup> e Oliveira Filho *et al.*<sup>15</sup>, concluíram que a BGS não contribuía com informação prognóstica validável em casos de melanoma espesso, não devendo por isso, ser recomendada nestes doentes.

## **Objetivos**

O principal objetivo deste projeto foi avaliar o valor prognóstico da técnica de BGS em melanomas espessos e de definir se é vantajosa a sua utilização neste grupo de doentes.

Adicionalmente, procurou-se avaliar a influência de variáveis como a idade e sexo do doente, ulceração, tipo e localização do melanoma sobre o *status* do gânglio sentinela.



## **Material e Métodos**

A amostra deste estudo compreendeu os doentes com diagnóstico de melanoma de espessura superior a 4 mm tratados no Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) entre janeiro de 2004 e dezembro de 2010, de forma a permitir um mínimo de 4 anos de seguimento. Não foram especificados critérios de exclusão.

Foram definidos dois grupos de estudo: Grupo A, composto por doentes com BGS positiva e Grupo B, composto por doentes com BGS negativa.

Em ambos os grupos, estudaram-se as seguintes variáveis:

- Variáveis demográficas: idade e sexo.
- Variáveis relativas ao melanoma e à sua evolução: tipo, espessura, presença de ulceração, localização, tempo de seguimento, tempo livre de doença, recidiva, morte por melanoma e tempo de sobrevivência global.
- Variáveis relativas ao gânglio sentinela: presença de micrometástases.

O *status* do gânglio sentinela foi a variável dependente e as restantes foram estudadas como variáveis independentes.

Relativamente às variáveis em estudo, aplicaram-se medidas de estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana, intervalo interquartil – P25 a P75).

Para avaliar a homogeneidade da amostra, recorreu-se a métodos de análise estatística inferencial, sendo que para a comparação de variáveis nominais se utilizou o teste de  $\chi^2$ . Com vista à análise das relações entre as variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de correlação de Pearson.

O tempo livre de doença (TLD) e o tempo de sobrevivência global (TSG) foram calculados através do método de Kaplan-Meier, obtendo-se desta forma curvas de sobrevivência. Para cálculo dos hazard ratio (HR) utilizou-se o modelo de regressão de Cox, que também foi utilizado para averiguar qual o efeito das diferentes variáveis (idade e sexo do doente, espessura, ulceração, tipo e localização do melanoma) na sobrevida e no tempo livre de doença.

Para todos os testes estatísticos utilizados foi definido o valor de significância de  $p < 0,05$ . O TLD foi calculado pela subtração da data do diagnóstico à data de recidiva do melanoma, definindo-se esta pela recorrência local, ganglionar (regional) ou pela presença metástases à distância. De igual modo, o TSG foi calculado pela subtração da data do diagnóstico à data da morte do doente.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> Statistics 20.

## Resultados

Entre 2004 e 2010, identificaram-se 43 doentes com melanoma espesso (> 4mm), sendo que 21 elementos pertenciam ao sexo feminino (48.8%) e 22 elementos pertenciam ao sexo masculino (51.2%), com uma média de idades 63,88 (desvio padrão 16,10). A BGS revelou-se positiva em 20 doentes (46.5%), constituindo estes o Grupo A, e negativa em 23 doentes (53.5%), Grupo B. As restantes características da amostra e dos Grupos A e B encontram-se descritas na tabela 1.

**Tabela 1** – Características clínicas e histopatológicas dos 43 doentes com melanoma espesso que foram submetidos a biópsia do gânglio sentinela.

	Amostra Total	Grupo A	Grupo B	Valor de p
Doentes, n (%)	43	20 (46.5)	23 (53.5)	
Idade (anos)				
Média + dp	64 ± 16	62 ± 15	66 ± 17	
Mediana	69	67	69	NS
Intervalo Interquartil (25-75)	23	25	19	
Sexo, M/F	22 / 21	12 / 8	10 / 13	NS
Localização Melanoma, n (%)				
Cabeça/Pescoço	4 (9)	0	4 (17)	
Tronco	13 (30)	7 (35)	6 (26)	NS
Membro Superior	4 (9)	2 (10)	2 (9)	
Membro Inferior	22 (51)	11 (55)	11 (48)	
Tipo de Melanoma, n (%)				
Crescimento Superficial	1 (2)	0	1 (4)	
Melanoma Nodular	13 (30)	6 (30)	7 (30)	NS
Melanoma Acral	18 (42)	9 (45)	9 (39)	
Outro Tipo	11 (26)	5 (25)	6 (26)	
Espessura Melanoma (mm)				
Média + dp	7.47 ± 4	7.89 ± 4	7.1 ± 3	
Mediana	6.62	7	6	<0.001
Intervalo Interquartil (25-75)	3	2	3	
Ulceração, n (%)				
Presente	28 (65)	14 (70)	14 (61)	
Ausente	11 (26)	4 (20)	7 (30)	NS
Desconhecido	4 (9)	2 (10)	2 (9)	
Recidiva da Doença, n (%)				
Presente	22 (51)	14 (70)	8 (35)	
Ausente	21 (49)	6 (30)	15 (65)	NS
Tempo Livre de Doença (meses)				
Média + dp	30 ± 25	21 ± 21	36 ± 27	
Mediana	18	12	39	NS
Intervalo Interquartil (25-75)	45	24	52	

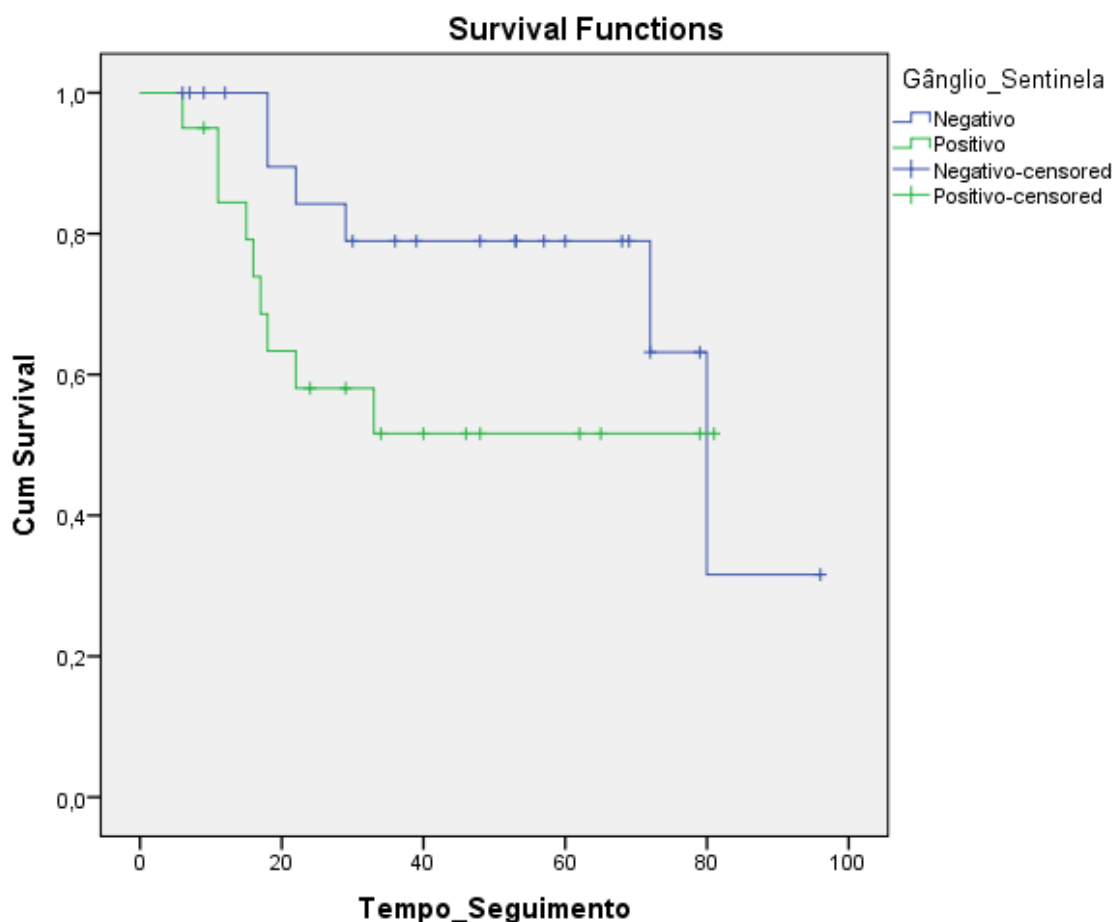
Tempo de Seguimento (meses)				
Média + dp	40 ± 26	33 ± 24	44 ± 27	NS
Mediana	34	27	48	
Intervalo Interquartil (25-75)	45	33	51	
Morte por Melanoma, n (%)	15 (35)	9 (45)	6 (26)	NS

NS – Não significativo.

Considerando o TSG, verificamos que no global, 15 doentes (35%) morreram em relação com a progressão do melanoma, sendo que 9 (45%) pertenciam ao Grupo A e 6 (26%) pertenciam ao Grupo B.

O TSG (Gráfico 1) foi superior no Grupo B (média de 72 meses, IC 95 %: 57 a 86 meses), relativamente ao Grupo A (média de 50 meses, IC 95%: 35 a 65 meses). A taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 79% no Grupo B versus 52% no Grupo A sem, no entanto, atingir significado estatístico ( $p=0,132$  no teste de *log rank*). O valor de  $p$  foi, porém, significativo com o teste de Wilcoxon generalizado ( $p=0,041$ ).

O hazard ratio conferido pelo *status* do gânglio sentinela quanto ao risco de morte foi de 2,2, com IC 95% de 0,8 a 6,1, não significativo estatisticamente ( $p=0,146$ ).

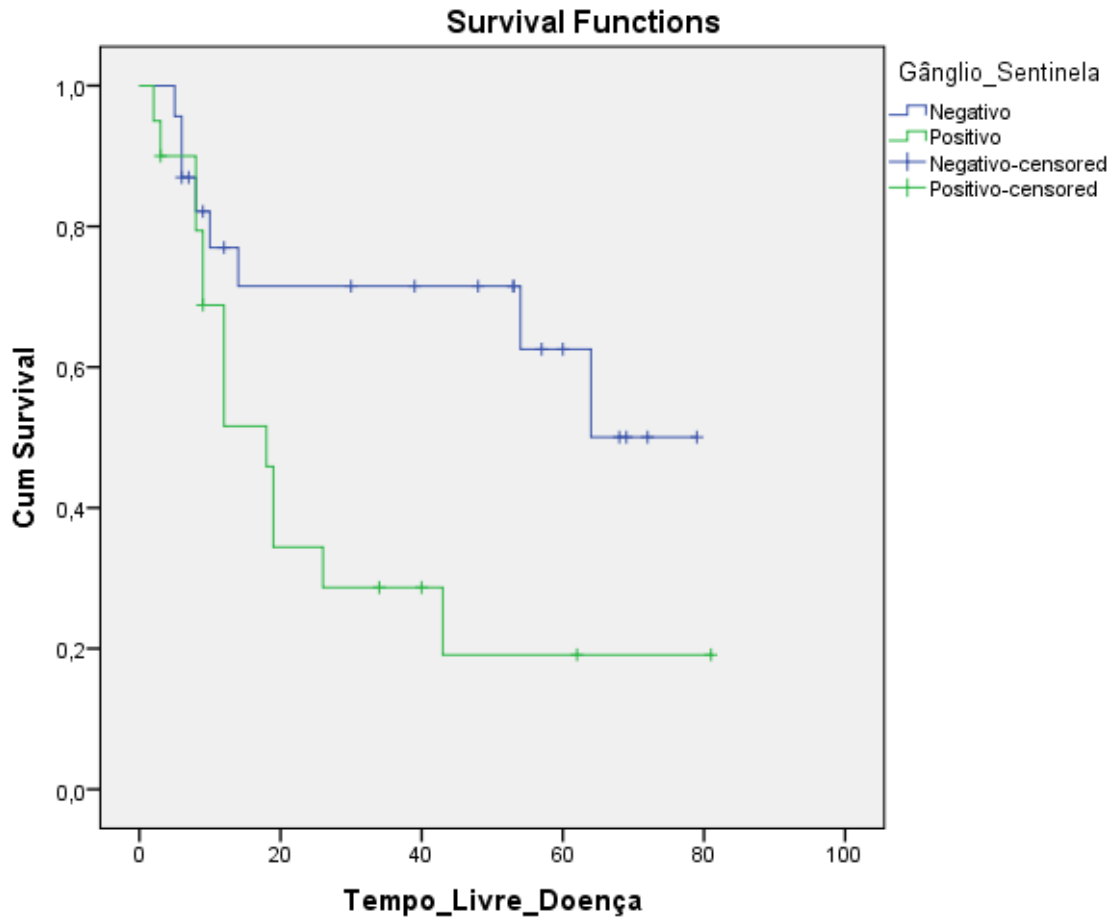


**Gráfico 1** – Tempo de sobrevivência global em doentes com BGS positiva e negativa.

Quanto às restantes variáveis e a sua influência sobre o TSG, verifica-se que apenas a espessura do melanoma apresentou correlação significativa com a ocorrência de morte por melanoma ( $p \leq 0.001$ ), facto que não se verificou em nenhuma das outras variáveis estudadas.

Um total de 22 doentes (51%) sofreram recidiva da doença, sendo que 14 doentes (70%) pertenciam ao Grupo A, enquanto 8 doentes (35%) pertenciam ao Grupo B.

O TLD (Gráfico 2) foi superior no Grupo B (média de 55 meses, IC 95%: 41 a 68 meses), comparativamente ao Grupo A (média de 28 meses, IC 95%: 15 a 41 meses), com uma taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 63% para o Grupo B versus 19% para o Grupo A. Esta diferença atingiu significado estatístico ( $p=0,02$  no teste de *log rank*). O hazard ratio conferido pelo *status* do gânglio sentinela quanto ao risco de recorrência da doença foi de 2,7 com um IC 95% de 1,1 a 6,6, com significado estatístico ( $p=0,027$ ).



**Gráfico 2** – Tempo livre de doença em doentes com BGS positiva e negativa.

De forma semelhante ao TSG, verificamos que a única variável que influenciou o TLD foi a espessura do melanoma ( $p \leq 0.001$ ), o que não se verificou em relação a nenhuma das restantes variáveis em estudo.

## Discussão

Na atualidade, a BGS é um procedimento mundialmente aceite na avaliação de doentes com melanoma, estando o seu resultado integrado nos critérios de estadiamento da AJCC. Contudo, existe ainda controvérsia e relutância ao seu uso nos doentes com melanomas espessos. Isto deve-se sobretudo ao facto de estes doentes apresentarem um risco aumentado para metástases ganglionares e metástases à distância por via hemática, apresentando um pior prognóstico independentemente do *status* do gânglio sentinela.

No seu relatório final relativo ao MSLT-1, Morton *et al.* concluíram que a BGS protegia os doentes com melanoma espesso e intermédio da recidiva de doença, sobretudo recidiva ganglionar, sendo que nos doentes com melanoma espesso existia uma clara diferença em termos de TLD mas não em termos de TSG.<sup>2</sup> Contudo, este estudo pode apresentar algumas lacunas, nomeadamente ao nível da divisão dos grupos de doentes: Os autores deste estudo estratificaram os doentes em 2 grupos, de acordo com a espessura de Breslow: doentes com melanoma de espessura intermédia (espessura de 1,20 a 3,50 mm) e doentes com melanoma espesso (espessura superior a 3.5 mm). No entanto, a AJCC define melanomas espessos (ou melanomas em estadio T4) como melanomas com espessura superior a 4 mm. Isto pode criar algumas dificuldades em termos de comparação entre estudos. Esta diferença na classificação de grupos poderia ser responsável pelo contraste dos resultados obtidos por Morton *et al.* com os obtidos por outros autores,<sup>5,6,7,8,9,10,11,12,17</sup> que asseguram que esta técnica prediz eficazmente tanto o TSG como o TLD nestes doentes.

De acordo com os resultados obtidos no presente trabalho, micrometástases ganglionares foram identificadas pela técnica de BGS em 46.5% dos doentes, o que é consistente com os resultados de outros estudos, em que a BGS em melanomas espessos apresenta uma maior positividade que nos melanomas de espessura intermédia.<sup>9,18</sup>

A análise estatística efetuada demonstrou um TLD superior para os doentes com BGS negativa, por comparação com os doentes com BGS positiva (taxa de sobrevivência livre de doença aos 5 anos 63% vs. 19% respetivamente), não se tendo, contudo, demonstrado uma diferença significativa entre os dois grupos em termos de TSG (taxa de sobrevivência aos 5 anos de 79% vs. 52%, com um valor de  $p=0,132$ ). Esta disparidade parece dever-se sobretudo ao facto de as curvas de sobrevivência apresentarem uma morfologia em “banana”<sup>16</sup>, isto é, uma clara superioridade na sobrevivência do grupo com BGS negativa em fases mais precoces (justificando a significância obtida no teste de Wilcoxon, que se foca com maior ênfase em eventos mais precoces), mas que, devido à elevada taxa de metastização hematogénea à distância deste tipo de tumor, se desvanece ao longo do tempo. Tal explica a inexistência de diferenças na sobrevivência entre os dois grupos em fases tardias, o que pode justificar a ausência de significância do teste de Log Rank, que se foca com maior ênfase em eventos tardios. Assim, a BGS apresenta um valor preditivo sobre a sobrevivência inicial destes doentes mas não sobre o tempo de sobrevivência global. Estes resultados são consistentes com os obtidos por Morton *et al.*<sup>1</sup> e Fairbairn *et al.*<sup>4</sup>

Em termos do efeito de outras variáveis no TLD e TSG, apenas a espessura do melanoma demonstrou correlação significativa. Estes resultados são igualmente sobreponíveis aos obtidos por Fairbairn *et al.*, em que a espessura do tumor revelou ser o único com impacto significativo no TSG.

Em conclusão, a utilização da BGS em doentes com melanoma espesso é recomendável, pois apesar de esta técnica não prever o tempo de sobrevivência global, permite prever o tempo livre de doença, apresentando importante valor em termos de estadiamento e prognóstico, permitindo ainda um melhor controlo da doença em termos locais e ganglionares.



## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Doutor Ricardo Vieira pela sua orientação, pelo empenho demonstrado, pelo profissionalismo e pelas sugestões apresentadas em todos os momentos.

Sem o seu apoio este trabalho não seria possível.

Agradeço os meus pais pelo incentivo e por todo o apoio ao longo deste percurso.

## Bibliografia

1. Morton DL, Cochrane AJ, Thompson JF, *et al.* Sentinel lymph node for early node biopsy for early stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-1, an international multi-centre trial. *Ann Surg* 2005; **242**:302-11.
2. 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; **370**:599-609.
3. Gershenwald JE, Thomson W, Mansfield PF, *et al.* Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; **17**(3):976-83.
4. Fairbairn NG, Orfaniotis G, Butterworth M. Sentinel lymph node biopsy in thick malignant melanoma: a 10-year single unit experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; **65**: 1396-1402.
5. Hinz T, Ahmadzadehfar H, Wierzbicki A, Hoeller T, Wenzel J Biersack HJ, *et al.* Sentinel lymph node status as most important prognostic factor in patients with high-risk cutaneous melanomas (tumour thickness >4 mm): outcome analysis from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; **39**: 1316-1325.
6. Rughani MG, Swan MC, Adams TS, Marshall A, Asher R, Cassel OC, *et al.* Sentinel lymph node status predicts survival in thick melanomas: the Oxford perspective. *Eur J Surg Oncol* 2012; **38**: 936-942.
7. Kelly J, Redmond HP. The role of sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. A single centre experience. *Surgeon* 2012; **10**: 65-70.
8. Göppner D, Ulrich J, Pokrywka A, Peters B, Gollnick H, Leverkus M. Sentinel lymph node biopsy status is a key parameter to stratify the prognostic heterogeneity of malignant melanoma in high-risk tumors >4 mm. *Dermatology* 2011; **222**: 59-66.

9. Covarelli P, Vedovati MC, Becattini C, Rodelli F, Tomassini GM, Messina S, *et al.*  
The sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: outcome analysis from single-institution database. *In Vivo* 2011; **25**: 439-443.
10. Scoggins CR, Bowen AL, Mertin RC, Edwards MJ, Reintgen DS, Ross MI, *et al.*  
Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg* 2010; **145**: 622-627.
11. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, Johnson TM, Chang AE, Cimmino VM, *et al.* Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009; **115**: 5752-5760.
12. Gutzmer R, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Mitteldorf C, Kapp A, *et al.* Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick melanoma (> or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 198-203.
13. Vermeeren L, van der Ent FW, Sastrowijoto PS, Hulsewé KW. Thick melanoma: prognostic value of positive sentinel nodes. *World J Surg* 2009; **33**: 2464-2468.
14. Rhodes AR. Prognostic usefulness of sentinel lymph node biopsy for patients who have clinically node negative, localized, primary invasive cutaneous melanoma: a Bayesian analysis using informative published reports. *Arch Dermatol* 2011; **147**: 408-415.
15. Oliveira Filho RS, Silva AL, Oliveira DA, Oliveira GG, Nahas FX. Sentinel node biopsy should not be recommended for patients with thick melanoma. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2013; **40(2)**:127-129
16. Vieira R. Oncogénese e Progressão do Melanoma: Análise Mutacional e estudo clínico retrospectivo. Universidade de Coimbra, 2013.

17. Cecchi R, Buralli L, Innocenti S, Seghieri G, De Gaudio C. Sentinel lymph node biopsy in patients with thick (= 4 mm) melanoma: a single-centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; **21**: 758-761.
18. Rondelli F, Vedovati MC, Becattini C, Tomassini GM, Messina S, Noya G, *et al.* Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; **26**: 560-565.