

Ultrassonografia de alta frequência (22MHz) na avaliação de neoplasias cutâneas malignas

High-frequency ultrasound (22MHz) in the evaluation of malignant cutaneous neoplasms

RESUMO

Recentemente os dermatologistas vêm incorporando técnicas de diagnóstico por imagem na investigação das lesões cutâneas.

O desenvolvimento de aparelhos de ultrassom com frequência superior a 15MHz originou o ultrassom de alta frequência (USAF) que torna possível a identificação das diferentes camadas e estruturas da pele e anexos, ampliando consideravelmente seu uso nas diferentes condições dermatológicas, particularmente nas neoplasias cutâneas. Sua associação com Doppler colorido permite o estudo da microcirculação tumoral.

Neste trabalho, abordaremos as principais características clínicas das neoplasias cutâneas malignas e como o USAF possibilita melhor avaliação pré-operatória dessas lesões.

Palavras-chave: ultrassonografia; neoplasias cutâneas; diagnóstico.

ABSTRACT

Dermatologists have recently been incorporating diagnostic imaging techniques in the investigation of cutaneous lesions. The development of ultrasound devices with a frequency greater than 15MHz has led to the creation of the high-frequency ultrasound (HFUS), which enables the identification of the skin's different layers and structures as well as appendages. This has expanded its use considerably in various dermatological conditions, particularly in cutaneous neoplasms. Its association with color Doppler allows the study of tumor microcirculation. In the present paper, the authors discuss the main clinical characteristics of malignant cutaneous neoplasms and how high-frequency ultrasound allows a better pre-operative evaluation of those lesions.

Keywords: *ultrasonography; skin neoplasms; diagnosis.*

INTRODUÇÃO

A pele é órgão extenso que, por revestir a superfície corporal, possibilita a realização de procedimentos diagnósticos e investigativos não invasivos. Com o crescente aumento da incidência das neoplasias cutâneas malignas (melanoma e não melanoma), especialmente em indivíduos relativamente jovens, tornou-se um desafio estabelecer o diagnóstico correto visando identificar as lesões malignas, eliminar os procedimentos cirúrgicos desnecessários e minimizar problemas inestéticos provenientes da conduta terapêutica. Nesse contexto, novos métodos de diagnóstico por imagem vêm sendo desenvolvidos. Técnicas como a dermatoscopia, a microscopia confocal e o ultrassom de alta frequência (USAF) possibilitam o estudo em tempo real das

Educação Médica Continuada



Autores:

Elisa de Oliveira Barcaui¹
Antonio Carlos Pires Carvalho²
Juan Piñeiro-Maceira³
Paulo Marcos Valiante⁴
Carlos B Barcaui⁵

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina (Radiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Professor-associado do Departamento de Radiologia; coordenador adjunto do Programa de Pós-graduação em Medicina (Radiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Professor colaborador de Dermatologia e Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Professor-assistente do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Professor adjunto de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Elisa Barcaui
Rua Farme de Amoedo, 106 – Ipanema
22420-020 – Rio de Janeiro - RJ
Email: ebarcaui@gmail.com

Data de recebimento: 01/05/2014

Data de aprovação: 25/05/2014

Trabalho realizado no Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum
Conflito de Interesses: Nenhum

lesões cutâneas, tornando-se excelentes ferramentas pré-operatórias. Contudo, esses métodos variam consideravelmente quando avaliamos sua penetração, resolução e aplicabilidade.

A dermatoscopia é exame complementar de grande impacto na prática dermatológica que possibilita diferenciar precocemente lesões cutâneas malignas e benignas. Com esse recurso é possível avaliar a extensão da lesão nos eixos longitudinal e transversal. É inviável, no entanto, determinar sua profundidade e eventual invasão de estruturas adjacentes como cartilagem e músculo, baseando-se apenas na avaliação clínico-dermatoscópica.

O recente desenvolvimento de aparelhos de ultrassom com frequência superior a 15MHz tornou possível a identificação das diferentes camadas e estruturas da pele e anexos, ampliando consideravelmente seu uso na investigação de lesões dermatológicas. Com o USAF consegue-se delimitar a margem da neoplasia devido à diferença de ecogenicidade entre a área tumoral hipoeoica e a região perilesional, hiperecoica. Paralelamente, o estudo com Doppler colorido permite a avaliação da vascularização tumoral, sua natureza e distribuição. Dessa forma, o USAF proporciona o estudo das neoplasias cutâneas pois reconhece a lesão, fornece sua exata dimensão, localização e padrão vascular, além de identificar as camadas cutâneas e estruturas adjacentes envolvidas, de forma não invasiva.

A incidência das neoplasias malignas cutâneas, melanoma e não melanoma, vem aumentando progressivamente nos últimos anos. A exata estatística dessa progressão é de difícil determinação devido à variação de protocolos e registros de dados.^{1,2}

De todos os tumores que acometem o homem, o câncer cutâneo tipo não melanoma é o mais comum.³ A maioria desse tipo de neoplasia é oriunda da alteração das células basais e escamosas da pele, originando o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), respectivamente. Lesões malignas provenientes de outros tipos celulares presentes na estrutura cutânea, como células de Merkel, linfócitos, células endoteliais vasculares, células formadoras de estruturas anexiais e células do estroma mesenquimal, também podem ser agrupadas como câncer cutâneo não melanoma; porém, devido a sua baixa frequência, abordaremos apenas o CBC e o CEC.⁴

Estima-se que a incidência do CBC vem, de forma isolada, aumentando 10% ao ano universalmente.¹ No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), 63.280 novos casos foram diagnosticados em 2012.⁵

O melanoma é o tumor mais agressivo da espécie humana. Sua incidência nas últimas décadas cresceu mais do que a de qualquer outro tumor sólido.⁶ Mundialmente, estimam-se ao ano 200.000 novos casos e 48.000 mortes decorrentes dessa neoplasia.² A melhor estratégia atual para diminuir a taxa de mortalidade é o diagnóstico precoce.⁷

PRINCIPAIS NEOPLASIAS CUTÂNEAS MALIGNAS CARCINOMA BASOCELULAR

O CBC é a neoplasia cutânea mais comum (75 a 90%). Aproximadamente 40% dos pacientes que tiveram CBC irão apresentar uma ou mais lesões dessa categoria em 10 anos.⁸

Estatisticamente, 80% dos casos ocorrem em pessoas

acima de 60 anos de idade.¹ Estudos epidemiológicos, porém, demonstram que sua incidência vem aumentando drasticamente em indivíduos mais jovens.⁴ Fatores como a predileção por área corporal fotoexposta e a maior prevalência em países próximos à linha do Equador ratificam o papel da radiação solar na gênese tumoral. A exposição solar intensa e intermitente, principalmente na infância e adolescência, aumenta o risco da doença.¹ A imunossupressão também predispõe o indivíduo ao CBC. Em imunocompetentes, a proporção de CBC para CEC é de 4:1, enquanto nos pacientes transplantados essa proporção é inversa. A mutação dos genes de supressão tumoral p53 e do PTCH (via de sinalização Hedgehog) é encontrada nos casos de CBC.⁹

Clinicamente, as lesões recentes são pequenas, translúcidas ou peroladas, com telangiectasias. Não possuem lesões precursoras. Os subtipos mais comuns são: nodular, superficial, pigmentado, ulcerado e morfeiforme. O tipo nodular é o mais frequente e localiza-se preferencialmente na cabeça e no pescoço. O nódulo cresce lentamente e pode sofrer ulceração central. O tipo superficial constitui placa com crescimento periférico e ocorre, predominantemente, no tronco. O pigmentado, por conter melanina, deve ser diferenciado do melanoma. Por ter limites imprecisos, o morfeiforme pode ser de difícil diagnóstico clínico.^{8,9}

Quanto à classificação histopatológica, a Organização Mundial de Saúde (OMS) sugere que os subtipos sejam diferenciados de acordo com o padrão de crescimento: nodular (sólido, adenoide e cístico), superficial, micronodular e infiltrativo. Devido ao alto índice de recorrência, os três últimos subtipos são considerados de alto risco.⁸ É comum, em uma mesma lesão, a associação de dois ou mais subtipos histopatológicos (10 a 40% dos casos).¹

O CBC cresce por invasão direta e parece ser necessário que o estroma adjacente suporte seu crescimento, o que explicaria seu baixo poder de metastatizar através de vasos sanguíneos e linfáticos.¹⁰ As metástases, quando ocorrem, derivam de tumores primários localizados preferencialmente na face e na orelha, e acometem linfonodos regionais, ossos, pulmões e fígado.⁹ Estudos apontam alto índice de recorrência das lesões localizadas na face (principalmente pálpebra, nariz e orelha) e previamente excisadas de forma incompleta.¹¹ Por isso, muitas vezes são adotadas medidas terapêuticas como ampla ressecção cirúrgica, o que pode levar a problemas funcionais e estéticos. Por outro lado, excisões incompletas são incriminadas por mudar a estrutura tumoral gerando um comportamento mais agressivo.^{12,13} Sartore e cols. apontam que de cinco a 50% dos CBCs são incompletamente excisados.¹⁰ A determinação da extensão tumoral e a correta margem de segurança é de fundamental importância para escolha terapêutica, pois o objetivo fundamental é a eliminação completa do tumor com a máxima preservação da função e da estética.^{9,10}

CARCINOMA ESPINOCELULAR

Originado das células epiteliais da pele e mucosas, possui capacidade de invasão local e de metastatizar a distância. De acordo com o potencial maligno, os CECs são frequentemente separados em dois grupos: os oriundos da pele com dano actíni-

co (menos agressivos, produzem metástases em menos de 1% dos casos) e os originados em áreas de radiação ionizante e não ionizante, trajetos fistulosos crônicos, áreas de queimaduras ou úlceras crônicas (tipicamente mais agressivos).

Os fatores etiopatogênicos são similares aos do CBC. A imunossupressão, tanto em pacientes transplantados como em fototerapia por longo período, aumenta significativamente o risco de desenvolver CEC. Nesse caso, a doença é mais agressiva. Os papilomavírus humanos tipos 16 e 18 são encontrados em neoplasias escamosas na área genital. O arsênico pode ser responsável por lesões *in situ* e invasivas.^{1,14}

Lesões localizadas na genitália, mucosa e orelha, de tamanho superior a 2cm e em sítio de processo inflamatório crônico, como cicatriz de queimadura, apresentam maior risco de metastatizar.^{1,15}

A lesão inicial, tanto na pele sadia quanto na acometida por doença pré-maligna, surge como pápula, nódulo ou placa avermelhada, em geral ceratósica ou ulcerada. Os CECs apresentam crescimento rápido quando comparados ao CBC. Nos caucasianos a localização de predileção fica nas regiões fotoexpostas; nos negros, mais comumente nos membros inferiores (traumatismo).

Como na maioria dos casos o CEC metastatiza primeiro para os gânglios linfáticos regionais, estes devem sempre ser examinados diante de uma lesão clínica suspeita.¹⁶

MELANOMA

Originado dos melanócitos, apresenta em geral sítio primário cutâneo, mas ocasionalmente pode surgir no globo ocular, meninge e mucosas. Incide igualmente em ambos os sexos. A prevalência é maior em indivíduos de pele clara, em portadores da síndrome do nevo displásico e em pacientes com mais de 50 nevos melanocíticos.^{2,6}

O risco de desenvolver melanoma depende de fatores genéticos e ambientais. Apesar de os mecanismos etiopatogênicos não serem totalmente esclarecidos, fatores genéticos como mutações do MC1R associados a fatores ambientais, principalmente a exposição solar, predispõem à doença. A mutação do gene CDKN2A é encontrada nos casos de melanoma familiar e em pacientes com melanomas múltiplos. Apesar de rara, a alteração do gene CDK4 aumenta substancialmente a susceptibilidade à doença.⁶

A forma de exposição solar interfere no curso clínico do melanoma: exposição intensa e intermitente no tronco de pacientes com múltiplos nevos está relacionada à doença em indivíduos de meia idade (relação com mutação do BRAF), e, em indivíduos idosos, a associação se faz com a exposição solar crônica.

Alterações do sistema imunológico também participam na gênese do melanoma: imunodeficiências congênitas ou adquiridas e imunossupressão (quimioterapia para neoplasias ou em transplantados) estão associadas a lesões múltiplas ou metastáticas.

O melanoma pode desenvolver-se a partir de uma lesão névica preexistente (20 a 40% dos casos) ou surgir *de novo*.²

Pode ser classificado clínico-patologicamente em: extensivo superficial, nodular, lentigo maligno e acral. O tipo exten-

vo superficial representa 70% dos casos e acomete frequentemente o tronco, no homem, e os membros inferiores, nas mulheres. Clinicamente, as lesões são maculopapulosas com diferentes tonalidades. O melanoma nodular apresenta aspecto hemisférico, pediculado ou não. O tipo lentigo maligno possui melhor prognóstico, e sua incidência aumenta com a idade, influenciada pela exposição solar. O melanoma acral é o mais frequente da raça negra. Em geral, é diagnosticado tardiamente, o que resulta em pior prognóstico.⁶

Independentemente de sua forma clínica, a lesão possui como características assimetria, bordas irregulares, cores variadas e diâmetro superior a 6mm, o que compõe a regra do ABCD.

Apesar de o melanoma apresentar critérios bem estabelecidos para o diagnóstico clínico/morfológico, um em cada três casos é diagnosticado de forma incorreta.¹⁷

ULTRASSOM DE ALTA FREQUÊNCIA

Utilizada na dermatologia desde a década de 1970, a ultrassonografia é método de diagnóstico por imagem indolor e não radioativo que se baseia na reflexão de ondas sonoras através do tecido.^{12,18} De acordo com a estrutura anatômica, vascularização e densidade, as ondas ultrassônicas são refletidas de volta ao transdutor que as transforma em uma escala de cinza, observada no monitor. Essas imagens são obtidas por seções verticais.¹⁹ Quanto maior a frequência das ondas emitidas pelo transdutor, maior a resolução espacial e conseqüente visualização de estruturas próximas a ele. A introdução de transdutores com frequência superior a 15MHz originou o ultrassom de alta frequência (Usaf). O menor comprimento de onda obtido com essa frequência possibilitou melhor avaliação de estruturas superficiais, ampliando significativamente seu uso nas doenças cutâneas.²⁰

Aparelhos com frequência superior a 15MHz permitem estudo da pele e seus anexos pois possibilitam distinguir as camadas e estruturas cutâneas. Contudo, equipamentos com frequência acima de 20MHz são os que apresentam melhor resolução para o estudo de estruturas superficiais.²¹

Na análise ultrassonográfica cutânea preconiza-se a utilização de grossa camada de gel, entre a pele e o transdutor, para melhor obtenção de um ponto focal.¹²

É relevante o uso de transdutor delicado, que se adapte ao contorno cutâneo dos diferentes segmentos corporais, como face e falange distal. O contato do transdutor com a pele deve ser o mais suave possível, para evitar compressão das estruturas anatômicas que, nesse tecido, são superficiais e delgadas.

Na pele normal, a ecogenicidade de cada camada depende de seu principal componente, que na epiderme é a queratina, na derme, o colágeno e, no subcutâneo, os lóbulos de gordura. Na imagem ultrassonográfica, a epiderme se apresenta como linha hiperecoica, a derme como banda hiperecoica menos brilhosa do que a epiderme, e o subcutâneo como camada hipocóica com a presença de septos fibrosos hiperecoicos em seu interior.¹⁸ (Figura 1)

Ao ultrassom, as neoplasias cutâneas geralmente se apresentam como áreas hipocóicas homogêneas em contraste com o tecido sadio adjacente.²² Além da ecogenicidade, podem-

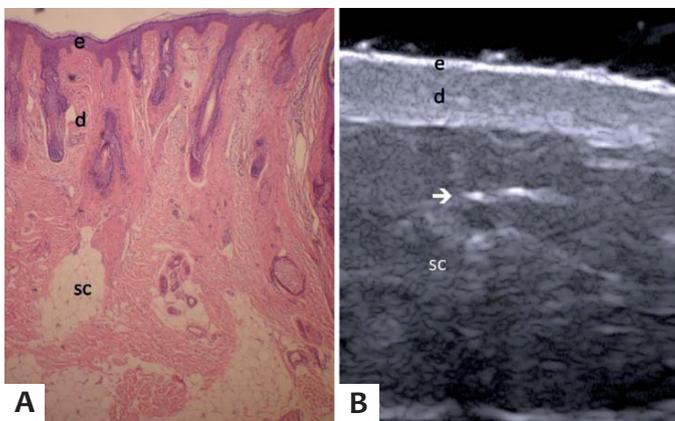


FIGURA 1: Anatomia cutânea (A) Histologia cutânea normal (B) Usaf, visão transversa; epiderme (e), derme (d) e tecido subcutâneo (sc) com a presença dos septos fibrosos

se avaliar as medidas nos eixos longitudinal, transverso e axial, as bordas, o contorno e o envolvimento das camadas profundas como músculo, cartilagem e osso. O estudo da vascularização pode ser feito com a associação do Doppler colorido ou *power* Doppler, que possibilita observar o tipo, o tamanho e a natureza (arterial ou venosa) dos vasos tumorais.¹² (Figura 2)

Como as lesões cutâneas podem ser assimétricas, a medida da espessura tumoral deve ter como base o local de maior invasão.²³

Ao Usaf, o CBC se apresenta como área hipocogênica, bem delimitada, com contorno irregular, geralmente localizada na derme, mas podendo estender-se a planos profundos.¹¹ Frequentemente observa-se a presença de pontos hiperecóticos em seu interior. (Figura 3A) Essas imagens são atribuídas à presença de cistos córneos, microcalcificações ou aglomerados de células apoptóticas no interior da massa tumoral.^{22,24} (Figura 3B) Há relatos na literatura de lesões-satélite subclínicas que foram diagnosticadas com uso do Usaf.¹¹ O fluxo sanguíneo intra e peritumoral é discreto e constituído por artérias e veias de baixo fluxo.¹²

Apesar de as aparências do CBC e do CEC serem semelhantes ao Usaf, é possível sugerir a distinção entre esses dois tumores, uma vez que o último não apresenta os pontos hiperecóticos no interior da neoplasia. O CEC, devido a seu comporta-

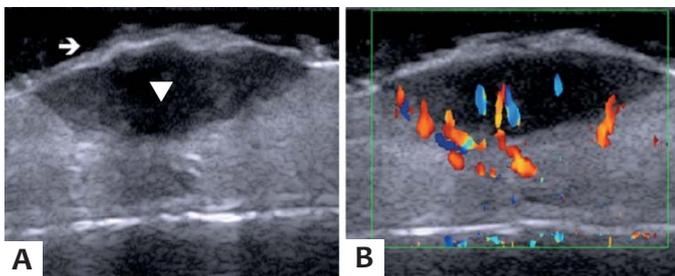


FIGURA 2: (A) USAF, visão transversa; lesão hipocogênica localizada na derme (▼); epiderme apresentando ulceração (→) (B) Doppler colorido; presença de vasos sanguíneos intra e perilesional, configurando padrão misto

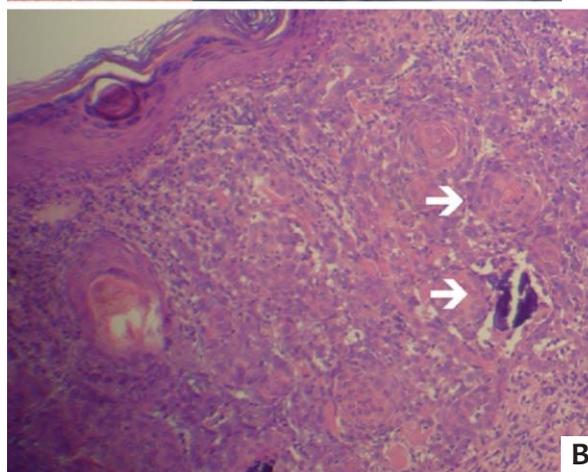
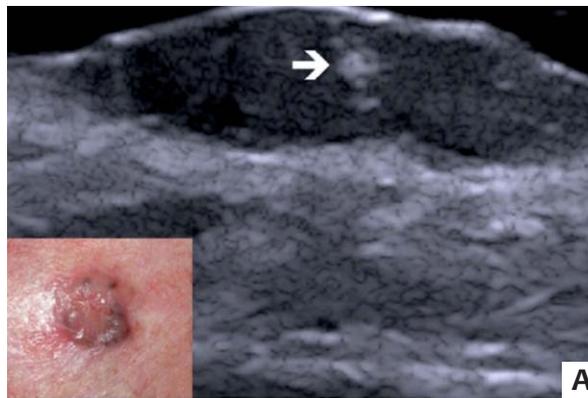


FIGURA 3: (A) Usaf, visão transversa; ponto hipocóico no interior de lesão hipocogênica (B) Cistos córneos e microcalcificações no interior da massa tumoral; carcinoma basocelular (→)

mento mais agressivo, tem maior possibilidade de invadir tecidos moles, cartilagem e osso adjacentes. O mapeamento com Doppler colorido apresenta padrão misto, com vascularização interna e periférica (Figura 4). Marmor e cols. apontam que devido à característica dos CECs de geralmente apresentar hiperqueratose e pelo maior processo inflamatório associado, a área tumoral pode ser superestimada quando avaliada ao ultrassom.²²

No melanoma, o USAF é utilizado para estabelecer a espessura, as margens e a vascularização tumoral. Porém, apesar de as lesões névicas apresentarem ecogenicidade irregular e o melanoma, homogênea, essas lesões não podem ser diferenciadas ao Usaf, o que pode superestimar o tamanho tumoral.^{7,25,26} (Figura 5) Na imagem ultrasonográfica o melanoma geralmente se apresenta como área hipocogênica homogênea, de formato oval ou fusiforme.²⁷ (Figuras 6 e 7) Nas lesões ulceradas a epiderme pode estar irregular.¹⁹ O mapeamento das lesões melanocíticas com Doppler colorido demonstra que, no melanoma, a vascularização é mais intensa do que nas lesões benignas, predominando vasos arteriais de baixo fluxo. O potencial metastático dessas lesões pode ser estimado pelo estudo da angiogênese tumoral.^{28,29} A avaliação ultrasonográfica do acometimento dos linfonodos regionais mostra melhor resultado para detecção de metástases do que o exame clínico.²³

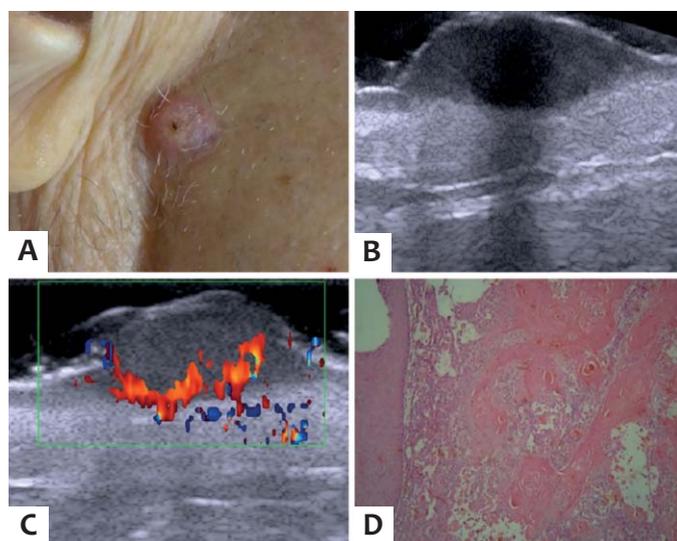


FIGURA 4: (A) Lesão nodular na região pré-auricular (B) Usaf, visão transversa; lesão hipoeicoica localizada na derme (C) Doppler colorido; padrão misto de vascularização (D) Neoplasia epitelial formada por células atípicas com diferenciação escamosa (pérolas córneas presentes em meio ao tumor); Hematoxilina & Eosina 40X

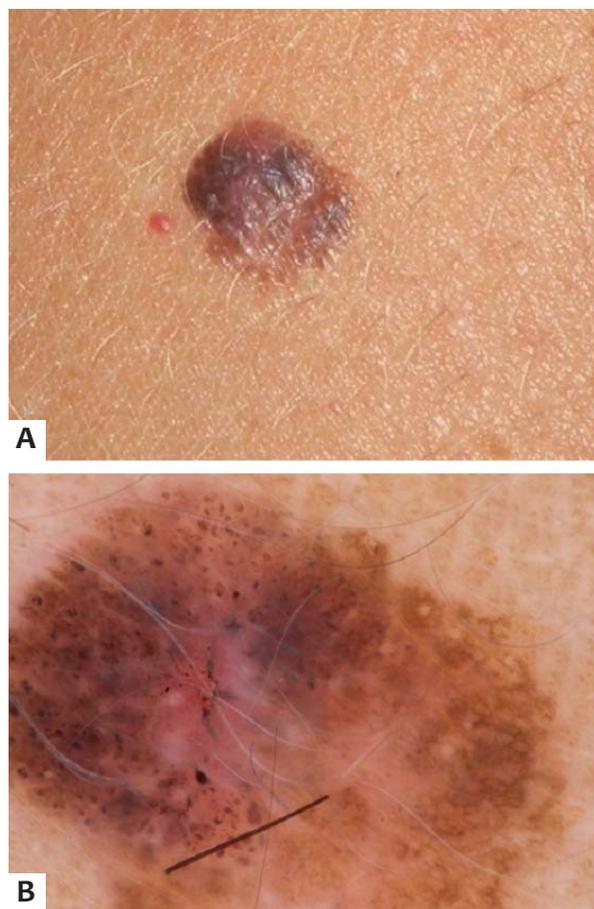


FIGURA 5: (A) Lesão papulosa pigmentada irregularmente (B) Dermatoscopia apresentando padrão global de multicomponentes, com áreas amorfas, rede pigmentada, pontos e glóbulos irregulares e eritema

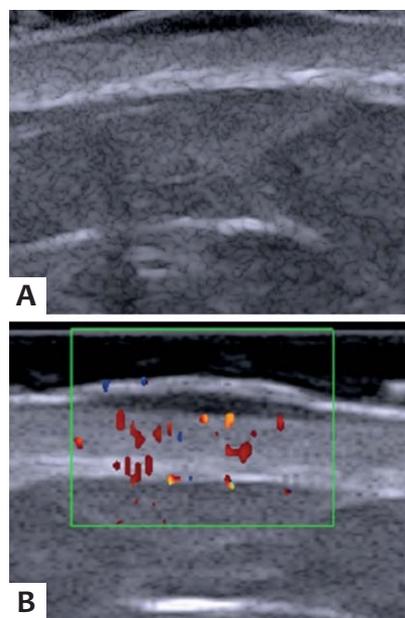


FIGURA 6: (A) Usaf, visão longitudinal; lesão fusiforme hipoeicoica acometendo epiderme e derme (B) Doppler colorido apresentando discreto aumento do fluxo sanguíneo

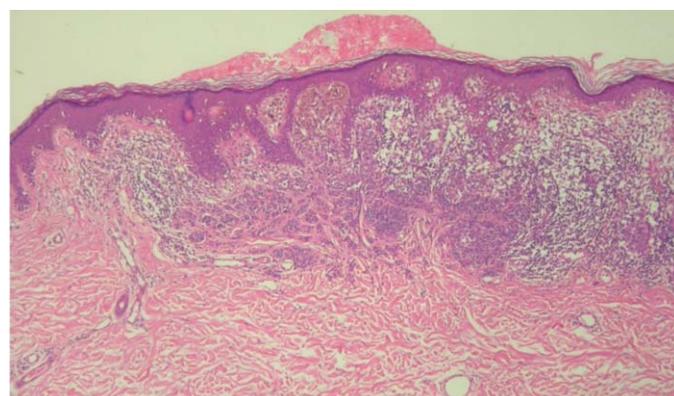


FIGURA 7: Área central de ocupação da epiderme e da derme superior por proliferação de células melanocíticas anaplásicas, com distribuição irregular do pigmento melânico; melanoma, tipo extensivo superficial Breslow 0,62mm e nível de Clark III; Hematoxilina & Eosina 10X

Alguns fatores podem levar ao erro na medida da espessura tumoral com Usaf: processo inflamatório associado à neoplasia ou procedimentos prévios ao exame, presença de glândulas hipertróficas perilesionais e associação nevo/melanoma podem superestimar seu tamanho; e a presença de ulceração, subestimá-lo. Como limitações do método, temos a incapacidade de detectar lesões epidérmicas e com diâmetro inferior a 0,1mm, e o fato de ser operador-dependente.^{10,12,21,24}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o presente momento, o exame histopatológico é o padrão ouro para o diagnóstico e para a avaliação morfológica e estrutural das neoplasias cutâneas. Contudo, novas técnicas para

diagnóstico *in vivo* vêm sendo utilizadas para agilizar o diagnóstico e otimizar a avaliação pré-operatória.

O exame com USAF representa excelente método para avaliar o câncer da pele. Incapaz de avaliar a celularidade tumoral, não pode ser utilizado para confirmação diagnóstica, mas possibilita realizar detalhado estudo pré-operatório, analisando as

diferentes camadas da pele e suas respectivas espessuras, indicando a natureza tumoral (cística ou sólida), fornecendo sua dimensão, exata localização e o acometimento de estruturas adjacentes. Em associação, o fluxo sanguíneo da lesão e seus arredores pode ser estimado pelo estudo com Doppler colorido. Essa análise fornece parâmetros importantes para a orientação da conduta terapêutica. ●

REFERÊNCIAS

- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2012;375(9715):673-85.
- Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):816-27.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146(suppl 61):1-6.
- Ridky TW. Nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(3):484-501.
- INCA.org [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. [Acessado em 20 abril 2014]. Disponível em: <http://www2.INCA.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>
- Négrier S, Fervers B, Bailly C, et al. Cutaneous melanoma. *Br J Cancer*. 2001;84(2):81-5.
- Psaty EL, Halpern AC. Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol*. 2009;27(1):35-45.
- Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):401-7.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner DR. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9.
- Nassiri-Kashani M, Sadr B, Fanian F, Kamyab K, Noormohammadpour P, Shahshahani MM, et al. Pré-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e132-e38.
- Bobadilla F, Wortsman X, Muñoz C, Segovia L, Espinoza M, Jemec GB. Pré-surgical high resolution of facial basal cell carcinoma: Correlation with histology. *Cancer Imaging*. 2008;8:163-72.
- Wortsman X. Sonography of facial cutaneous basal cell carcinoma. A first-line imaging technique. *J Ultrasound Med*. 2013;32(4):567-72.
- Ochanha JP, Dias JT, Miot HA. Relapses and recurrences of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):386-9.
- Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(170):1278-84.
- Fitzpatrick PJ, Harwood AA. Acute epithelioma--an aggressive squamous cell carcinoma of the skin. *Am J Clin Oncol*. 1985;8(6):468-71.
- Rieger KE, Linos E, Egbert BM, Swetter SM. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol*. 2010;37(1):59-67.
- Wolf IH, Smolle J, Soyer HP, Kerl H. Sensivity in the clinical diagnosis of Malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1998;8(5):425-9.
- Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 62(2):247-56.
- Ulrich M, Stockfleth E, Roewert-Huber J, Astner S. Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):56-8.
- Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):478-87.
- Crisan M, Crisan D, Sannino G, Lupsor M, Badea R, Amzica F. Ultrasonographic staging of cutaneous malignant tumors: an ultrasonographic depth index. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(4):305-313.
- Marmur ES, Berkowitz EZ, Fuchs BS, Singer GK, Yoo JY. Use of high frequency, high resolution ultrasound before Mohs surgery. *Dermatol Surg*. 2010;36(6):841-847.
- Wortsman X. Sonography of the primary cutaneous melanoma: a review. *Radiol Res Pract*. 2012;2012:814396.
- Desai TD, Desai AD, Horowitz DC, Kartono F, Wahl T. The use of high-frequency ultrasound in the evaluation of superficial and nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(10):1220-7.
- Kaikaris V, Samsanavičius D, Kęstutis Maslauskas, Rimdeika R, Valiukevičienė S, Makštienė J, et al. Measurement of melanoma thickness – comparison of two methods: ultrasound versus morphology. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(6):796-802.
- Dummer W, Blaheta HJ, Bastian BC, Schenk T, Bröcker EV, Remy W. Preoperative characterization of pigmented skin lesions by epiluminescence microscopy and high-frequency ultrasound. *Arch Dermatol*. 1995;131(3):279-85.
- Guitera P, Menzies SW. State of the art of diagnostic technology for early-stage melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(5):715-23.
- Machet L, Belot V, Naouri M, Boka M, Mourtada Y, Giraudeau B, et al. Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: a monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(9):1411-20.
- Bessoud B, Lassau N, Koscielny S, Longvert C, Avril MF, Duvillard P, et al. High-frequency sonography and color doppler in the management of pigmented skin lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(6):875-879.