



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA COUTINHO ARAÚJO

***MELANOMA: IMPACTO DO RASTREIO NA PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO
PRECOCE***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

ABRIL 2023

**MELANOMA: IMPACTO DO RASTREIO NA PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO
PRECOCE**

Melanoma: Impact of screening on prevention and early diagnose

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

Autores:

Maria Coutinho Araújo¹

Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira²

¹Faculdade de Medicina , Universidade de Coimbra, Portugal

²Departamento de Dermatologia, Centro Hospital e Universitário de Coimbra, EPE,
Coimbra, Portugal.

Morada institucional: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III –
Polo das Ciências da Saúde Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra,
Portugal

mariacoutinhoaraujo@gmail.com

Índice

Resumo	6
Palavras chave	6
Abstract	7
Keywords.....	7
Lista de abreviaturas e acrónimos	8
Introdução.....	9
Metodologia	10
Discussão.....	11
1. Impacto do Estadiamento no Prognóstico	11
2. Rastreio.....	13
2.1. Definição.....	13
2.3. Realização do Rastreio	14
2.4. Dirigir o rastreio: Definição População-Alvo	17
2.5. Experiências prévias.....	19
2.6. Limitações do Rastreio.....	25
Conclusão.....	28
Agradecimentos.....	29
Bibliografia	30

Índice de Gráficos

Gráfico 1	21
-----------------	----

Resumo

O melanoma é um tipo de cancro cutâneo potencialmente fatal, responsável por cerca de 80% das mortes por cancro cutâneo. Na última década a sua incidência tem vindo a aumentar com um maior número de casos diagnosticados, principalmente nas faixas etárias mais velhas. O prognóstico do melanoma está intimamente relacionado com o estadio deste ao diagnóstico. Estádios iniciais, caracterizados por uma menor espessura do tumor primário, associam-se a um melhor prognóstico. O prognóstico é ainda mais desfavorável se existir doença à distância ao momento do diagnóstico. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma podem incluir-se fatores individuais e ambientais. Os fotótipos mais baixos, o número elevado de nevos comuns, a presença de nevos displásicos, a história familiar e certas alterações genótípicas, estão associados a um maior risco. Por outro lado, um fator de risco amplamente descrito é a exposição à radiação ultravioleta, quer por exposição solar quer pela utilização de meios artificiais como solários e alguns tratamentos médicos.

A prevenção primária do melanoma consiste no controlo dos fatores de risco conhecidos, nomeadamente através de campanhas de consciencialização da população para os riscos da exposição solar. Por sua vez, a prevenção secundária tem como objetivo o diagnóstico precoce. Neste contexto, o rastreio populacional tem sido frequentemente advogado como forma de potencialmente reduzir a morbilidade e mortalidade por melanoma.

A evidência atual não permite aferir com clareza os efeitos benéficos dos rastreios de base populacional. Apesar de se ter verificado um aumento da incidência após rastreios deste tipo, não foi observado um impacto significativo na redução da mortalidade. A implementação do rastreio dirigida a indivíduos de alto risco poderá ser uma medida alternativa de potencial interesse, embora careça de mais estudos que comprovem o seu benefício.

Palavras-chave: MELANOMA; DIAGNÓSTICO PRECOCE; PREVENÇÃO PRIMÁRIA; PREVENÇÃO SECUNDÁRIA; MORTALIDADE.

Abstract

Melanoma is a potentially fatal type of skin cancer, responsible for about 80% of skin cancer deaths. In the last decade, its incidence has been increasing with a higher number of cases diagnosed, mainly in older age groups. The prognosis of melanoma is closely related to its stage at diagnosis. Early stages, characterised by less thickness of the primary tumour, are associated with a better prognosis. The prognosis is even more unfavourable if there is distant disease at the time of diagnosis. Risk factors for the development of melanoma may include individual and environmental factors. Lower phototypes, a high number of common nevi, the presence of dysplastic nevi, family history and certain genotypic alterations are associated with a higher risk. On the other hand, a widely described risk factor is the exposure to ultraviolet radiation, either by sun exposure or using artificial means such as sunbeds and some medical treatments.

Primary prevention of melanoma consists of controlling the known risk factors, namely through campaigns to make the population aware of the risks of solar exposure. On the other hand, secondary prevention aims at early diagnosis. In this context, population screening has often been advocated as a way to potentially reduce melanoma morbidity and mortality.

Current evidence does not allow for a clear assessment of the beneficial effects of population-based screening. Although there has been an increase in incidence following such screening, no significant impact on reducing mortality has been observed. The implementation of screening targeted at high-risk individuals may be an alternative measure of potential interest, although it needs further studies to prove its benefit.

Keywords: MELANOMA; EARLY DIAGNOSIS; PRIMARY PREVENTION;
SECONDARY PREVENTION; MORTALITY

Lista de abreviaturas e acrónimos

AJCC- American Joint Committee on Cancer

BRCA1- BReast CAncer gene 1

BRCA2- BReast CAncer gene 2

CDK4- Cyclin Dependent Kinase 4

CDKN2A- Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2^a

ELM- Microscopia de Epiluminiscência

IA- Inteligência Artificial

LDH - Lactato Desidrogenase

MGF- Medicina Geral e Familiar

MC1R- Recetor de Melanocortina-1

MITF- Melanocyte Inducing Transcription Factor

MSDSLA- Multispectral Digital Skin Lesion Analysis

OMS- Organização Mundial da Saúde

PTEN- Phosphatase and Tensin Homolog

RB1- RB Transcriptional Corepressor 1

XP- Xeroderma Pigmentoso

Introdução

O melanoma tem exibido um aumento significativo da incidência nas últimas décadas e continua a ser responsável por grande parte da mortalidade por cancro cutâneo. ¹² É responsável por cerca de 80% das mortes por cancro cutâneo na europa e 1 a 2% das mortes por cancro. ^{3 4} A sua incidência aumenta também com a idade, sendo os 64 anos a idade média de diagnóstico, com um maior número de novos casos a ocorrer entre as faixas etárias de 65 a 74 anos.²

Devido ao elevado potencial metastático, o diagnóstico precoce do melanoma torna-se a chave de sucesso para a diminuição da taxa de mortalidade⁵ .

A sobrevida do melanoma varia significativamente de acordo com o estadio no momento do diagnóstico. ⁶O rastreio sistemático da população ou de indivíduos em risco tem sido pontualmente proposto para melhorar a deteção precoce da doença, sendo, no entanto, controversa a sua utilidade clínica real. De forma a otimizar as estratégias de prevenção do melanoma, é necessário perceber como é que se pode identificar os indivíduos de alto risco, potenciais alvos de rastreio, e que tipo de rastreio pode ser utilizado. ⁷

Pretende-se realizar um artigo de revisão narrativa com informação atualizada com intuito de concluir se o rastreio do Melanoma em indivíduos de alto risco, permite uma deteção antecipada do tumor em estadios iniciais da doença e se há impacto na redução da mortalidade.

Metodologia

Para o presente artigo de revisão narrativa procedeu-se à seleção bibliográfica através da base de dados eletrónica Pubmed , com recurso aos termos MeSH (medical subject heading) “Melanoma”, “Early Diagnosis”, “Early Detection of Cancer”, “Early detection of cancer” “Cost-benefit analyses”, “Skin neoplasm” , “Mass Screening” “Mortality” “Morbidity”, conjugados com “AND” e “OR” e subheadings : “Diagnosis”, “Prevention and Control”, “Epidemiology” , “Mortality”.

Foram estabelecidos alguns filtros de pesquisa dos artigos: artigos no máximo com 10 anos desde a data de publicação e escritos em português, inglês ou espanhol. Alguns artigos, pela sua relevância, foram, posteriormente incluídos, apesar de o ano de publicação ser anterior a 2013, devido à sua utilidade para o tema. Para além disso, incluiu-se também artigos retirados de referências bibliográficas mencionadas nos documentos previamente selecionados. Privilegiou-se artigos de meta-análise, revisão sistemática e revisão narrativa.

Adicionalmente, para apoio à elaboração do trabalho recorreu-se à base de dados ClinicalKey, com seleção de capítulos de livros para obter definições e classificações relativas ao tema.

Discussão

1. Impacto do Estadiamento no Prognóstico

Segundo os dados estatísticos da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2018), o cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo. O cancro cutâneo ocupa o quinto lugar nesta escala, sendo o melanoma responsável pela maioria das mortes (80%).⁸

O aumento observado da incidência de melanoma é representado, na sua maioria, por lesões de menor espessura sendo este aumento ainda mais pronunciado para o melanoma *in situ*.⁹ Sabe-se que, para além do aumento da sua incidência, este tipo de melanoma tem um excelente prognóstico, comparativamente ao melanoma invasivo, devido, provavelmente, à detenção mais precoce.³

No entanto, na região europeia, durante o período de 1995-2012, foi relatado um aumento estatisticamente significativo na incidência de melanoma invasivo, com uma variação percentual média anual de 4,0% em homens e de 3,0% em mulheres, tendo sido verificado um aumento superior no sul e leste europeu comparativamente com o norte da Europa.¹⁰

Os fatores prognósticos mais importantes para o melanoma localizado são a espessura do tumor (índice de Breslow) e a presença de ulceração. O índice de Breslow corresponde à profundidade da invasão do tumor primário, sendo o mesmo medido em milímetros desde a camada granulosa da epiderme até à última célula melanocítica encontrada na zona mais profunda subjacente.¹¹

Os sistemas de estadiamento categorizam o melanoma em melanoma local, regional ou com doença à distância, estadios estes que se correlacionam fortemente com a sobrevivência.¹² O sistema de estadiamento TNM foi introduzido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 2000, sendo a oitava edição implementada em 2018 a mais recente e pela qual se deve reger o estadiamento.¹³

A **classificação T** estratifica-se tendo em consideração o Índice de Breslow e a evidência histopatológica de presença de ulceração. A **classificação N** reflete a extensão do tumor relativamente à drenagem linfática, sendo o número de gânglios linfáticos metastáticos atingidos o fator de prognóstico mais importante. A **classificação M** refere-se à doença metastática com base no local das metástases e o nível sérico de

lactato desidrogenase (LDH). Combinando estas três classificações, pode-se estratificar a lesão num dos quatro estadios existentes 0, I, II, III e IV. O **estadio 0** corresponde ao melanoma *in situ*. Os **estadios I e II** correspondem à doença localizada, mas diferem consoante o T que apresentam e têm em consideração o índice de Breslow e a presença de ulceração. O **estadio III** representa doença ganglionar, dependendo apenas da classificação N. Por último o **estadio IV** classifica-se como qualquer lesão que já apresente doença metastática à distância.¹¹⁻¹⁶

O prognóstico do melanoma está intimamente relacionado com a espessura da lesão no momento do diagnóstico. As lesões de menor espessura apresentam menor risco de envolvimento ganglionar e de metastização com um prognóstico, conseqüentemente, melhor.⁹ Diminuir a mortalidade desta neoplasia requer uma maior compreensão dos fatores que levam à sua mortalidade potencialmente evitável.¹⁷

Um estudo realizado nos Estados Unidos da América analisou o número de mortes por melanoma, relacionando este valor com o Índice de Breslow do tumor e concluiu-se que 50% de todas as mortes ocorreram principalmente em doentes com lesões com mais de 2 milímetros da escala de Breslow ao momento do diagnóstico. Observou-se ainda que o valor da taxa de mortalidade muda acentuadamente consoante a espessura do tumor ao diagnóstico: o rácio de mortes era cerca de 1 morte por 37 casos para lesões com menos de 1 milímetro de espessura, enquanto para lesões com espessura entre 1,01 e 2,00 milímetros o rácio passava para 1 morte em cada 10 casos de melanomas.¹⁷

2. Rastreio

2.1. Definição

O rastreio é uma medida de prevenção secundária que consiste na utilização de exames com o objetivo de diagnosticar precocemente doenças potencialmente tratáveis em pessoas saudáveis e assintomáticas.¹⁸ Desta forma, o rastreio do melanoma tem como principal objetivo detetar uma lesão numa fase pré-invasiva e, preferencialmente, antes do aparecimento de sintomatologia.¹⁹

Considerando o exposto no capítulo anterior, o estadiamento do melanoma está intimamente relacionado com o impacto no prognóstico. Uma vez que o prognóstico da lesão está dependente da espessura do tumor ao momento do diagnóstico, pensa-se que o rastreio do melanoma em pessoas saudáveis pode identificar precocemente uma lesão, permitindo a redução da morbilidade inerente, um melhor prognóstico e um impacto positivo na sobrevivência do doente.⁹

2.2. Tipo de rastreio

Os rastreios podem ser divididos em subtipos de acordo com o tipo de população a quem são dirigidos. O rastreio em massa é definido como um rastreio populacional de larga escala. Quando é dirigido a um grupo populacional específico denomina-se rastreio em População Alvo. Para este tipo de rastreio é selecionada uma população que cumpre os critérios elegíveis para o tipo de rastreio a realizar.

O Rastreio Oportunista por sua vez caracteriza-se por ser um tipo de rastreio que incide em indivíduos que recorrem a cuidados de saúde por qualquer outro motivo.

^{18,20}

2.3. Realização do Rastreio

Detetar o melanoma precocemente é um objetivo comum na comunidade médica. O rastreio da população é uma possibilidade ponderada podendo ser realizado através da vigilância e análise da pele quer por médicos especialistas em dermatologia quer por médicos de cuidados de saúde primários não-dermatologistas, mas capacitados para tal. Outra medida que tem sido considerada é o ensino da população ao autoexame da pele, principalmente em indivíduos com fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma.^{7,17}

Campanhas de prevenção primária podem estar na base da educação da população para técnicas de vigilância e autoexame da pele. O autoexame da pele é uma forma de vigilância fácil, sem custos e não-invasiva que permite ao indivíduo suspeitar caso haja o aparecimento de uma nova lesão ou modificação das características de uma lesão prévia. O doente deve estar alerta e recorrer ao médico caso se verifique algumas das situações mencionadas.¹⁴

Uma outra forma de fazer uma vigilância cuidada é através da examinação da pele por médicos de cuidados de saúde primários não-especialistas. Capacitar médicos de Medicina Geral e Familiar para rastrear a população pode permitir uma estratificação de risco, melhorar a deteção precoce e diminuir a morbilidade e mortalidade por melanoma.²¹ O foco nos médicos de MGF parece ser uma solução atraente, permitindo que, em situações de dificuldade de acesso aos serviços de dermatologia, continue a haver uma vigilância clínica da pele. Tendo em conta a necessidade de ensinar os médicos não-especialistas e a população para o reconhecimento de uma possível lesão de melanoma, em 1985 foi criada a regra ABCD que é uma técnica fácil e prática.⁵

O acrónimo ABCD do melanoma corresponde respetivamente a:

A de assimetria da lesão;

B de irregularidade dos bordos e *Bleeding* (lesão sangrante);

C de mudança ou variação da coloração;

D de diâmetro da lesão (> 6 milímetros).

No entanto, foi demonstrado que existe maior suspeição de uma lesão maligna quando ocorre o aparecimento de uma lesão “*de novo*” ou quando se verifica uma alteração do aspeto da lesão, nomeadamente uma variação no tamanho, uma mudança na cor ou alteração dos bordos de uma lesão pré-existente. Por este motivo foi

adicionado posteriormente o “E” de Evolução, com o intuito de destacar a importância das mudanças visuais de uma lesão suspeita- Regra ABCDE.

Um outro método de suspeição utilizado em doentes com várias lesões cutâneas pigmentadas, é a procura do chamado “sinal do patinho feio”, que corresponde ao nevo cujo tamanho ou a cor se desviam do padrão habitual dos restantes nevos do doente.
3,5,11,12,14,22,23

Na deteção de lesões mais atípicas, como é o caso de lesões amelanocíticas ou do melanoma nodular podem ser utilizadas a regra de “EFG” e o sinal “*Little Red Riding Hood*” (sinal de capuchinho vermelho). A regra “EFG” corresponde, em inglês, à observação de uma lesão *Elevated, Firm and Growing*, enquanto o sinal “*Little Red Riding Hood*” refere-se à suspeita de uma lesão maligna aquando da presença de eritema ou de inflamação, permitindo a suspeição de lesões potencialmente agressivas.^{12,24} Estes métodos de análise macroscópica devem ser ensinados aos médicos de cuidados primários uma vez que são técnicas fáceis de aprender e de aplicar.

O rastreio realizado por médicos especialistas Dermatologistas é o método mais específico e sensível para detetar lesões precocemente. Este facto deve-se por um lado à técnica utilizada, nomeadamente a dermatoscopia e por outro aos anos de experiência e treino nesta área específica.

A dermatoscopia, também conhecida como microscopia de superfície da pele ou microscopia de epiluminiscência (ELM), é uma ferramenta não invasiva que permite melhorar a deteção de melanoma em comparação com a inspeção a olho nu.²⁵ Uma meta-análise de 22 estudos verificou que a utilização da dermatoscopia pelos dermatologistas aumenta a precisão diagnóstica em relação ao diagnóstico clínico, atingindo uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 79%.²⁴ Esta técnica amplifica cerca de 7 a 10 vezes a imagem da pele permitindo analisar lesões cutâneas pigmentadas para reconhecer possíveis lesões malignas.¹¹ A luz polarizada não invasiva utilizada possui a capacidade de penetrar na epiderme e na derme superficial até cerca de 1 milímetro, avaliando as microestruturas da pele. Permite uma observação das estruturas até à derme papilar, o que torna possível uma melhor visualização da distribuição dos pigmentos e dos vasos sanguíneos.²¹ Ao dermatoscópio está acoplada uma câmara digital que pode ser ligada a um software permitindo gravar a imagem visualizada para posterior comparação. A sensibilidade diagnóstica clínica melhorou significativamente com o uso desta técnica permitindo um diagnóstico mais sensível em cerca de 90%.^{3,11,14,23} A precisão da deteção do melanoma aumentou com

a utilização da dermatoscopia pois permite a detecção de sinais precoces visíveis nas lesões cutâneas antes do aparecimento da sintomatologia. ⁵

Na Austrália, dois estudos de caso-controle demonstraram que o rastreio através da vigilância, inspeção e análise de toda a pele do corpo com recurso à dermatoscopia realizada por um médico especialista, pode reduzir a incidência de melanoma de maior espessura e permitir um maior diagnóstico de melanomas em estadios iniciais, nomeadamente melanomas “*in situ*” e melanomas de menor Índice de Breslow (<0.75 milímetros). ¹⁹

A dermatoscopia aumenta potencialmente a detecção de lesões malignas. No entanto a precisão diagnóstica desta técnica depende significativamente da experiência dos examinadores, verificando-se que é notavelmente superior se for realizada por médicos Dermatologistas. Para além disso, verifica-se que este valor aumenta ainda mais se a conclusão da observação estiver de acordo com a de outro médico especialista.²⁵ Para além da experiência do médico examinador, o sucesso da detecção também depende do tipo de lesão examinada. Em estadios muito iniciais, o diagnóstico é bem menos preciso do que em lesões mais avançadas, independentemente da técnica utilizada. ^{26,27}

Novas tecnologias têm surgido com o intuito de otimizar a detecção de lesões, permitindo obter informações mais específicas, ajudando os dermatologistas na decisão de biopsiar, reduzindo assim o número de biopsias desnecessárias realizadas em lesões benignas. A análise digital multiespectral de lesões cutâneas (*MSDSL*) e a inteligência artificial (IA) são avanços tecnológicos que se mostram promissores na detecção do melanoma. ^{21,27} Contudo, é importante ter em atenção que tal avanço na tecnologia precisa de estudos que otimizem a utilização destes recursos uma vez que são necessárias centenas de milhares de fotos ideais para programar os algoritmos e minimizar os viés.^{19,21} Estudos demonstraram que com estas novas técnicas a especificidade e, especialmente, a sensibilidade podem atingir valores superiores a 90%.

Estes desenvolvimentos são encorajadores e sugerem, futuramente, um papel possivelmente maior da tecnologia informática nos rastreios.

2.4. Dirigir o rastreio: definição População-Alvo

Um rastreio ideal do melanoma seria um rastreio de população- alvo em que os indivíduos elegíveis cumprissem os critérios definidos como fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma.

Pode-se estratificar o risco de um indivíduo vir a desenvolver melanoma considerando várias características individuais. Estas incluem a idade, o sexo, o fenótipo clínico, o genótipo e a história familiar.

A idade é um fator de risco para o melanoma. A incidência aumenta linearmente com a idade entre os 25 e os 50 anos, sendo a idade média de diagnóstico os 64 anos, com a maioria dos casos diagnosticada após os 45 anos.^{2,5,11,23} A incidência também varia consoante o sexo, dependendo este também da idade. Na faixa etária inferior a 40 anos o sexo feminino apresenta uma taxa de incidência superior ao sexo masculino, enquanto após esta idade, a taxa de incidência é quase o dobro no sexo masculino, com um atingimento do triplo dos valores aos 75 anos. No geral, os homens apresentam um risco 1,5 vezes superior de desenvolver melanoma.^{23,28}

Para além da idade e do sexo há certas características fenotípicas que parecem conferir maior suscetibilidade ao individuo. O tom claro de pele especialmente o tipo 1 e 2 da escala de Fitzpatrick, com cabelos loiros ou ruivos, a cor dos olhos verdes ou azuis e a sensibilidade ao sol com dificuldade em bronzear estão associados ao dobro do risco de desenvolver melanoma.^{5,7,9,28-31}

A presença de elevado número de nevos , grandes nevos congénitos ou nevos displásicos estão associados a um maior risco, sendo este fenótipo também determinado geneticamente.²⁴ A presença de nevos displásicos está associada um aumento cerca de 1,5 a 10 vezes mais risco de desenvolver melanoma.²³ Este risco varia com base no tipo, tamanho, número e localização dos nevos. O risco de desenvolver melanoma é aproximadamente 1,5 vezes superior em pessoas com 11 a 25 nevos e este valor duplica a cada aumento de 25 nevos. O risco também aumenta com o tamanho, sendo que os nevos gigantes com mais de 20 cm apresentam um risco significativamente superior. O melanoma que se desenvolve de um nevo prévio ocorre mais frequentemente no tronco e em doentes mais jovens.³⁰

Uma história familiar prévia de melanoma constitui um forte fator de risco para o desenvolvimento deste tipo de cancro. Mutações genéticas e polimorfismos podem

predispor os indivíduos ao aparecimento e consequente diagnóstico de melanoma.¹² Estudos realizados em gémeos demonstraram que a hereditariedade do melanoma ronda os 55% e que parentes de primeiro grau de um indivíduo com melanoma têm um risco duas vezes superior de desenvolver a doença. Para além deste facto sabe-se que, aproximadamente 10% do melanoma provém de formas hereditárias familiares apesar de apenas 20% das famílias é que apresentam alguma mutação.^{5,29,30}

Nas formas hereditárias familiares do melanoma a mutação germinativa mais comum é a mutação no gene CDKN2A. Esta mutação resulta em alterações da função do p16, que é um inibidor do ciclo celular, sendo, portanto, um potente supressor tumoral. Outra mutação germinativa identificada foi no gene CDK4 que apresenta um fenótipo semelhante ao da mutação CDKN2A, mas é uma mutação mais rara.^{5,12,22,23,30} Num indivíduo portador da mutação CDKN2A, o risco de desenvolver melanoma ronda os 30% aos 50 anos e os 67% aos 80 anos, apresentando um risco médio de 52% de desenvolver melanoma e uma maior probabilidade de ter um diagnóstico numa idade mais jovem. Para além disso, esta mutação também se associa a um maior risco de cancro do pâncreas.^{11,29}

A interação da radiação UV em variantes hereditárias no gene responsável pela pigmentação, recetor de melanocortina-1 (MC1R), associa-se igualmente a um maior risco.^{24,31} Existem outras síndromes genéticas hereditárias associadas ao aparecimento de outros tumores, que aumentam o risco geral de outros tipos de cancro, incluindo o do melanoma, como é o caso dos genes BRCA1, BRCA2, MITF e PTEN, entre outros. Outras variantes de mutações em genes supressores de tumorais como o p53, e o RB1, conferem igualmente um risco aumentado para o desenvolvimento do melanoma.^{11,12,22,23,31}

Xeroderma Pigmentoso (XP) é uma doença autossómica recessiva rara caracterizada por uma sensibilidade extrema à radiação ultravioleta causada por alterações na reparação do DNA que confere risco acrescido de desenvolver melanoma. Num estudo realizado durante 40 anos no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, concluiu-se que em doentes com xeroderma pigmentoso o risco de desenvolver melanoma é notoriamente superior à população em geral.^{30,32}

De acordo com os dados obtidos numa revisão sistemática, conclui-se que os fatores que conferem maior risco são os indivíduos portadores da mutação CDKN2A, a presença de mais de cem nevos melanocíticos, a presença de mais de cinco nevos displásicos, história familiar de melanoma e antecedente pessoal de melanoma.⁷ Observou-se que quando comparado com o risco na população em geral, a presença

de um ou dois fatores está associada a um risco duas a quatro vezes superior de desenvolver melanoma e presença de três ou mais fatores associa-se a um risco aproximadamente vinte vezes superior.³⁰

A radiação ultravioleta é considerada um dos principais fatores carcinogênicos para o aparecimento do melanoma. Vários estudos demonstram que o aumento da exposição à radiação ultravioleta, bem como o tempo cumulativo de exposição ao sol (mais de 20 anos) ao longo de vários anos, levam a um aumento do risco de desenvolvimento de melanoma.³³ Assim, indivíduos com atividades diárias/profissionais com exposição solar cumulativa, queimaduras solares na infância/adolescência/idade adulta, utilização de fontes artificiais de luz como solários e a não utilização de medidas de proteção solar estão mais propensos ao desenvolvimento de melanoma.³⁴

Estima-se que a radiação ultravioleta cause cerca de 70% dos melanomas, sugerindo assim que grande parte destes tumores poderia ser evitado se houvesse uma redução da exposição a este tipo de radiação.²¹

2.4. Experiências prévias

No que respeita à prevenção secundária não há consenso sobre as recomendações relativas ao rastreio do melanoma.²¹

Poucos são os estudos e os projetos que conferem o benefício desta prática. Um dos projetos mais conhecidos foi implementado na Alemanha. Entre 2003 e 2004, uma campanha de rastreio de melanoma intitulada de SCREEN foi lançada em Schleswig-Holstein, uma região situada no nordeste da Alemanha^{9,21,26,35-38}. Até ao momento, o projeto SCREEN é o único estudo de rastreio que demonstrou um declínio na taxa de mortalidade do melanoma a nível populacional.³⁶

Numa primeira etapa o programa de rastreio consistiu numa campanha publicitária dirigida à população sobre as atividades preventivas primárias. Em segundo lugar foram dadas formações específicas para médicos dermatologistas e não-dermatologistas com o intuito de capacitar os médicos a realizar o rastreio.⁹

- I. 2000 a 2001: projeto piloto com formação de 200 médicos onde rastrearam cerca de 6000 pessoas;
- II. 2001 a 2003: Ações de prevenção primária com campanhas de consciencialização sobre o melanoma;

- III. 2003: formação de 1.673 (de 2.614) médicos cuidados de saúde primários e 116 (de 118) dermatologistas da região;
- IV. 2003 a 2004: rastreio cutâneo da população - 360.288 pessoas- dos 1,88 milhões de cidadãos elegíveis, 19,2% receberam rastreio do melanoma durante o ano correspondente ao período de rastreio dos quais 27,0% eram mulheres e 10,4% dos homens. ^{9,35}

As pessoas elegíveis para participar no rastreio tinham de ser residentes da região de Schleswig-Holstein, ter uma idade igual ou superior a 20 anos e possuir seguro de saúde público nacional. Os participantes foram avaliados pelos médicos dermatologistas e não-dermatologistas com a formação específica. Caso fosse encontrada uma lesão cutânea suspeita ou se o participante fosse classificado como um indivíduo de alto risco, era encaminhado para um médico Dermatologista. Esta referenciação tinha como objetivo que fosse realizada uma avaliação mais aprofundada e detalhada da lesão para decidir se havia necessidade de biopsar. Note-se que apenas os médicos Dermatologistas eram autorizados a excisar lesões para biópsia. ³⁵

Em 2008, cinco anos após o lançamento do SCREEN, foi observada uma redução da mortalidade de 48% ³⁸, mais especificamente uma redução de 47% nos homens e de 49% nas mulheres. ²¹ Nas regiões adjacentes e no resto da Alemanha, as taxas de mortalidade por melanoma mantiveram-se estáveis. ⁹

Um estudo observacional comparou a mortalidade observada em Schleswig-Holstein após o programa SCREEN com a mortalidade da população geral de Saarland onde não houve rastreio. Durante o período de cinco anos e meio, 1.472 participantes do SCREEN receberam o diagnóstico de melanoma, dos quais 31 doentes acabaram por ter um desfecho fatal nesse período. Em comparação, na população de Saarland onde não houve rastreio, 1.026 pessoas foram diagnosticadas com melanoma, das quais 111 morreram. ³⁷

Outro estudo demonstrou que em Schleswig- Holstein após realização do projeto SCREEN o diagnóstico de melanoma invasivo aumentou 53% nas mulheres e , em comparação com a cidade de Saarland , em que não houve programa de rastreio , o diagnóstico foi apenas de 18%. Um efeito semelhante foi observado nos homens com um aumento de 26% em Schleswig-Holstein em comparação com 10% em Saarland. ³⁸

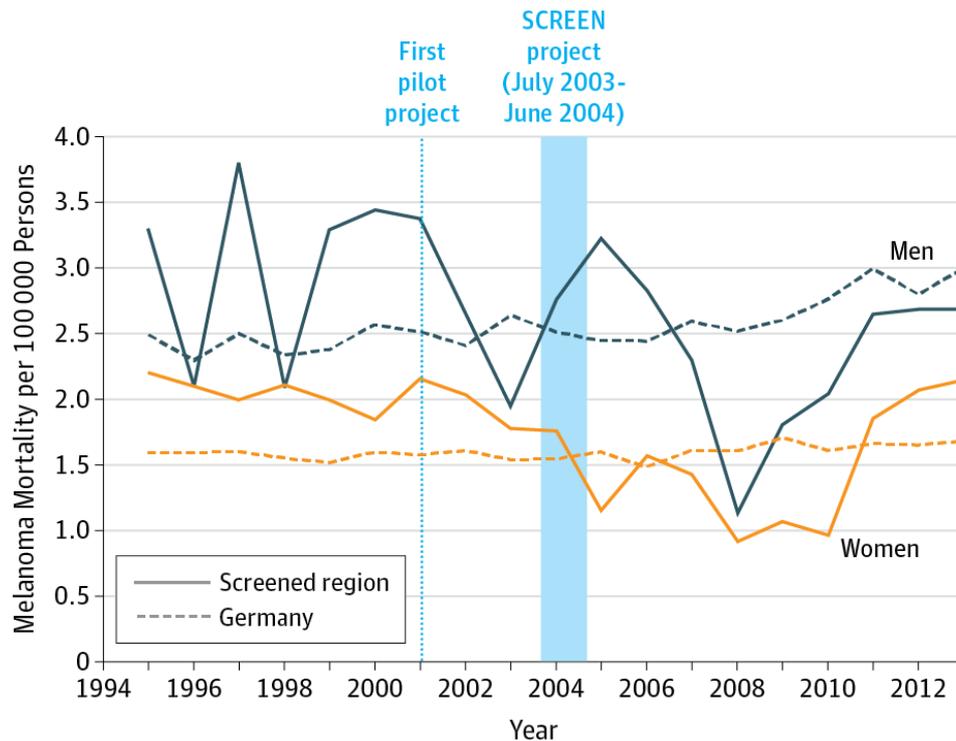


Gráfico 1. Mortalidade do melanoma cutâneo na área rastreada de Schleswig-Holstein (SH) em comparação com toda a Alemanha. Gráfico retirado de US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, et al. *Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*.

A redução na mortalidade de quase de 50% observada em 2008 após o término do projeto SCREEN contribuiu para a decisão de implementar um programa nacional de rastreio na Alemanha. Desde 2008, a todos os adultos com mais de 34 anos de idade, é dada a oportunidade de realizarem um rastreio gratuito de dois em dois anos.^{21,26}

No entanto, ao contrário de Schleswig-Holstein, onde a mortalidade por melanoma diminuiu nos cinco anos após a introdução do programa de rastreio, a mortalidade na restante Alemanha não diminuiu nos anos seguintes à introdução do rastreio bianual como era expectável. Este declínio na mortalidade relatado nos cinco anos após o início do projeto SCREEN em Schleswig-Holstein foi transitório, e, durante 5 anos seguintes, as taxas voltaram a valores equivalentes aos anteriores à introdução do rastreio.³⁸

No período de 5 anos após a introdução do programa nacional de rastreio, a taxa de mortalidade do melanoma aumentou 2,60% nos homens e 0,02% nas mulheres. Observou-se que as tendências ascendentes foram mais acentuadas nos anos após a introdução do rastreio, não havendo mudança nas tendências após 2008 que pudessem

sugerir algum decréscimo na taxa de mortalidade. Tendo em conta os resultados iniciais do projeto SCREEN, era esperado que após a introdução do programa nacional de rastreio do melanoma se observasse um declínio na taxa de mortalidade, o que não se verificou.^{38,39}

Entre 2010-2016 foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no estado da Saxónia na Alemanha, baseado em dados randomizados de seguros de saúde de 1.431.327 indivíduos. O objetivo deste estudo foi comparar a taxa de mortalidade do melanoma entre os indivíduos que participaram no rastreio bianual nacional dos que não participaram e observou-lhe um melhor prognóstico nos doentes diagnosticados que participaram no rastreio. Fazendo uma comparação entre os doentes rastreados e os que não participaram, verificou-se que os primeiros apresentavam estadios iniciais menos avançados ao diagnóstico. Observou-se ainda que, após 100 dias do diagnóstico inicial, estes doentes apresentavam um menor número de metástases loco-regionais e à distância, havendo menos necessidade de recorrer a tratamentos sistémicos nos doentes rastreados.³⁹

Um outro estudo realizado entre 2009 e 2019 no Estado de Baviera comparou a incidência do melanoma antes e após a implementação do rastreio bianual. Considerando os períodos pré e pós-estudo, concluíram que a incidência de melanoma maligno aumentou de 15,8/100.000 habitantes (2002–2008) para 19,5/100.000 habitantes (2009–2019). O aumento da mortalidade do melanoma é significativamente menor em comparação com os valores esperados, tendo em conta o aumento da incidência. Este aumento de incidência deve-se, em particular, a um aumento do diagnóstico de melanomas primários em estadios iniciais com espessuras verticais inferiores a 1,00 mm na escala de Breslow que, por sua vez, estão associados a um menor risco de metastização e conseqüentemente a uma menor probabilidade de morte. A incidência de melanomas primários em estadios avançados, com um Índice de Breslow superior a 2,00 milímetros e com alto risco de metastização, permaneceu inalterada, o que poderia explicar o aumento da incidência sem aumento da mortalidade.

O Euromelanoma é um outro projeto desenvolvido com foco quer na prevenção primária e quer na prevenção secundária do melanoma . Trata-se de um projeto iniciado por um grupo de Dermatologistas na Bélgica em 1999 , que se expandiu ao longo dos últimos anos contando já com a participação de, pelo menos, 39 países Europeus. Os principais objetivos do projeto são a consciencialização da população através de campanhas publicitárias assim como a promoção da deteção precoce com a disponibilização de um rastreio anual. Durante a primavera, preferencialmente durante o mês de maio, considerado o mês do melanoma, cada país aderente define um dia para realizar rastreios de forma gratuita à população. Por todo o país é dada a oportunidade a todos indivíduos de serem examinados por um médico dermatologista, com o intuito de se detetarem lesões potencialmente malignas. O projeto permite também identificar indivíduos de alto risco que beneficiem de uma vigilância dermatológica mais regular. Observou-se que a maioria da população que adere a este tipo de campanha é constituída maioritariamente por mulheres (64%), sendo a idade média dos indivíduos rastreados de 43 anos no caso do sexo feminino, e de 46 anos no sexo masculino. De considerar ainda que a população que mais aderiu ao rastreio diz respeito a indivíduos de fenótipos clínicos mais baixos (I-II) . Os resultados demonstraram que neste tipo de rastreio oportunista, várias lesões suspeitas foram, de facto, confirmadas histologicamente como melanomas. ^{41,42}

A título de exemplo sobre o rastreio em cada país, entre 2010 e 2017 , um estudo analisou a população portuguesa rastreada no âmbito deste programa. Num total de 11,410 indivíduos rastreados, 63% pertenciam ao sexo feminino e a média da idade era de 48 anos. Observou-se que o número de participantes com mais de 55 anos aumentou de 23% em 2010 para cerca de 42% em 2017. Não obstante, verificou-se também que o número de pessoas submetidas a pelo menos um exame cutâneo durante a vida aumentou de 26% para 34%. Estes valores demonstram que a campanha causou uma maior consciencialização da população sobre o cancro cutâneo. A maioria dos participantes rastreados apresentava fenótipos de pele tipo II-III (88%). No total, 9% dos participantes apresentavam mais de 50% de nevos melanocíticos, 40% de lentigos actínicos, 19% de nevos melanocíticos displásicos e 7% de queratoses actínicas. Relativamente à suspeita de lesões potencialmente malignas, foram identificados 379 indivíduos (3,3%) com possível carcinoma basocelular, 54 indivíduos (0,5%) com carcinoma espinocelular e 126 indivíduos (1,1%) com suspeita de melanoma. Apesar desta campanha se incluir num tipo de rastreio oportunista, em que a participação depende apenas da iniciativa de cada individuo, verificou-se que houve deteção de um número significativo de leões pré-malignas e de elevada suspeita. ⁴³

A Austrália apresenta uma das maiores taxas de incidência de melanoma. Este aumento tem sido progressivo e a procura de cuidados médicos para gerir novos casos de melanoma excedeu a capacidade dos Dermatologistas. Por este motivo, médicos de cuidados de saúde primários (*general practitioners*) começaram a subespecializar-se nesta área e surgiram clínicas com médicos capacitados para detetar e tratar precocemente lesões iniciais de melanoma. Como ainda não existe um programa de rastreio oficial, a deteção do melanoma ocorre maioritariamente através de rastreios oportunistas, quer em consultas de rotina dos cuidados de saúde primários com médicos capacitados quer com recurso a estas clínicas especializadas. Desta forma, uma grande parte da população australiana acaba por ser rastreada anualmente. Para avaliar o efeito benéfico desta estratégia foi realizado um estudo de coorte prospetivo denominado *QSkin Study*. Foram selecionados aleatoriamente indivíduos do sexo masculino e feminino com idades compreendidas entre os 40 e os 69 anos. Calculou-se o risco clínico para cada participante, classificando como baixo ou alto de acordo com os fatores de risco que apresentavam. Numa primeira análise considerou-se como rastreio o exame de pele do corpo inteiro realizado por um médico antes do início do estudo. No primeiro ano de seguimento do estudo, considerou-se como rastreados todos os participantes que foram submetidos pelo menos a uma biópsia. Com base nestas duas análises e considerando os fatores de risco de cada participante, comparou-se a taxa de incidência do melanoma entre os indivíduos rastreados dos não rastreados. De acordo com os dados da primeira análise concluiu-se que os participantes que foram examinados por um médico apresentaram taxas de incidência 29% superiores às dos não rastreados. Este valor deveu-se maioritariamente à deteção de melanomas “*in situ*”. Por outro lado, na segunda análise, observou-se que o risco de desenvolver melanoma era cerca de 50% mais elevado nos participantes submetidos a biópsia, com taxas de incidência igualmente elevadas quer para melanomas “*in situ*” quer para melanomas invasivos. No entanto, nesta análise secundária, relativamente ao melanoma invasivo, verificou-se que as taxas de incidência eram igualmente elevadas tanto nos participantes rastreados como nos não rastreados. ^{34,44,45}

2.6. Limitações do Rastreo

Cinco anos após a introdução do rastreo bianual na Alemanha, a taxa de mortalidade nacional de melanoma não diminuiu como seria expectável tendo em conta os resultados do projeto piloto SCREEN. Inclusive, as taxas de mortalidade aumentaram ligeiramente ao longo do tempo. No entanto, esta falta de declínio pode ter várias explicações. Em primeiro lugar, o declínio observado na taxa de mortalidade do melanoma no projeto SCREEN pode não ser generalizável para toda a população da Alemanha, pois estamos perante uma amostra reduzida onde apenas 19% da população da região foi rastreada.^{9,35,36} Em segundo lugar, argumentou-se que a disparidade nos resultados pode dever-se ao facto de as atividades de rastreo do programa nacional serem menos intensivas do que as implementadas no estudo SCREEN. Neste projeto os médicos receberam formação específica para participarem no rastreo, o que não ocorreu no projeto seguinte podendo ter contribuído para uma menor motivação e conseqüente redução da qualidade do rastreo.^{9,36} Paralelamente, a redução da mortalidade observada no projeto SCREEN pode ser ter sido sobrestimada. Tal poderá dever-se ao facto do registo de mortes por melanoma em Schleswig-Holstein apenas ter começado em 1998.³⁷ Por outro lado, uma grande limitação do projeto SCREEN e, provavelmente, a de maior impacto, foi a limitada capacidade de avaliar o verdadeiro efeito do rastreo na mortalidade apenas por melanoma. A avaliação baseou-se em estatísticas de rotina das causas de morte da população em vez de ser realizada com base nos dados individuais dos grupos rastreados e não rastreados.³⁶

A maioria dos estudos sobre o rastreo do melanoma não chega a uma conclusão sobre o efeito positivo na redução da mortalidade e, na Alemanha, esta tendência positiva não pôde ser comprovada no programa nacional de rastreo. Apesar do aumento da incidência do melanoma a mortalidade permaneceu relativamente estável.²⁶

Atualmente os estudos existentes são insuficientes para comprovarem a eficiência do rastreo relativamente ao sobrediagnóstico.⁴⁶ O sobrediagnóstico é a deteção de lesões indolentes que provavelmente não teriam impacto na vida do doente caso não fossem diagnosticadas. Na Austrália, devido à fácil e acessível oportunidade oferecida à população para realizar o rastreo, são analisados dados dos resultados dos rastreios para perceber qual o impacto desta estratégia no sobrediagnóstico. Uma análise entre 1982 e 2012 estimou que de todos os casos de melanomas diagnosticados

neste período, cerca de 58% nos homens e 54% nas mulheres foram casos sobrediagnosticados , maioritariamente de melanomas “*in situ*”.⁴⁵

O sobrediagnóstico acarreta stress psicológico, riscos e custos elevados inerentes ao diagnóstico, tratamento e vigilância do doente, quer para o individuo quer para o sistema de saúde. O ideal seria que o rastreio promovesse a deteção de lesões clinicamente significativas. No entanto, atualmente ainda não é possível distinguir com 100% de precisão uma lesão indolente de uma lesão invasiva através do exame clínico.^{19,45} Esta dificuldade em diferenciar a lesão apenas com recurso à dermatoscopia entre nevos benignos e melanomas, poderá resultar em biópsias desnecessárias e excisões locais de lesões benignas que acabam por ter consequências psicológicas e físicas para o doente.⁹ No estudo SCREEN, tanto no sexo masculino como no sexo feminino, para a deteção de 1 caso de melanoma foram feitas cerca de 20 a 55 biópsias , com uma média de 1 caso de melanoma diagnosticado em 28 biópsias. De ressaltar que estes valores também variam de acordo com as faixas etárias: no sexo masculino com idade compreendida entre os 20 os 34 anos , foi detetado 1 caso de melanoma em 52 biópsias enquanto numa faixa etária mais velha com idade igual ou superior a 65 anos foi detetado 1 caso apenas em 20 biópsias. Não obstante, não houve relato do número de biópsias necessárias para prevenir uma morte por melanoma, mas estima-se que este valor possa rondar mais de 4.000 biópsias.⁴⁶ Uma possível forma de contornar este problema passaria por rastrear apenas uma população alvo, focando naqueles que apresentam risco acrescido para desenvolver melanoma.^{19,26} Conseguir definir e alcançar todos os indivíduos de alto risco é também uma dificuldade reportada pelos médicos e investigadores do programa Euromelanoma.⁴¹

Um possível viés do rastreio é a falta de informação sobre a condição de saúde dos participantes. Se os participantes do rastreio apresentarem uma melhor condição de saúde comparativamente aos não-participantes, o prognóstico, naturalmente, tenderá a ser melhor. Na maioria das vezes, as pessoas que optam por participar no plano de rastreio geralmente são mais saudáveis com uma preocupação extra sobre os cuidados de saúde. Desta forma, naturalmente, têm uma maior iniciativa para procurar vigilância médica e, portanto, no caso de apresentarem uma lesão maligna , é provável que esta seja detetada mais cedo, mesmo na ausência de rastreio. Este “efeito de rastreio saudável” pode levar ao enviesamento dos resultados . Os resultados observados no Euromelanoma comprovam esta teoria uma vez que a população mais aderente são mulheres, de uma faixa etária mais jovem.^{9,37,39,41}

Uma outra razão pela qual é difícil a redução da mortalidade com programas de rastreio diz respeito à dificuldade de detecção de lesões rapidamente progressivas e potencialmente fatais. O subtipo nodular e o subtipo amelanótico são dois subtipos de melanoma de difícil diagnóstico pelas suas características particulares. Cerca de 15% da incidência do melanoma deve-se a estes subtipos menos comuns e devido à sua agressividade são ainda responsáveis por cerca de 30% das mortes por melanoma. Algumas lesões malignas podem passar assim despercebidas ao exame clínico utilizado no rastreio, aumentando o número de falsos negativos. ^{9,19,42}

Um ponto reportado como limitação desta prática é a falta de dados que permitam estabelecer o intervalo de tempo ideal entre os rastreios e o tempo recomendado para a duração do acompanhamento e vigilância da população de alto risco. ^{7,41}

Por último um fator limitante para a implementação do rastreio é a relação custo-benefício. Estima-se que são necessários cerca de 25 000 exames de rastreio para evitar uma morte por melanoma. Em comparação com outros tipos de neoplasia, como por exemplo com o cancro colorretal, em que em cerca de 800 exames de rastreio é possível prevenir uma fatalidade, estudos demonstram que seria necessário rastrear um número muito mais elevado de pessoas para que o rastreio do melanoma tivesse um impacto positivo da relação custo-benefício. Não é possível afirmar com certeza esta relação devido aos poucos projetos de rastreio, no entanto estima-se que estes valores se traduzem num reduzido custo-benefício, com um investimento superior para um reduzido impacto na mortalidade ⁴⁷

Conclusão

A deteção precoce do melanoma num estadio inicial está diretamente relacionada com um melhor prognóstico. O aumento da incidência do melanoma deve-se, provavelmente, por um lado à maior exposição da população à radiação solar e por outro à sua maior deteção pela maior vigilância dermatológica. Os resultados do Euromelanoma em Portugal demonstraram que as campanhas de saúde pública, no âmbito da prevenção primária, parecem ter algum impacto na consciencialização da população pois verificou-se uma maior adesão aos rastreios ao longo dos anos.

O rastreio como medida de prevenção secundária aumenta a deteção do melanoma em estadios iniciais, no entanto, não mostrou ter um impacto significativo na redução da mortalidade. O projeto piloto realizado na Alemanha demonstrou que o rastreio aumenta a incidência do melanoma, mas apresentou muitas limitações. A implementação do rastreio bianual após o programa piloto SCREEN veio conferir que de facto ainda não se consegue comprovar os benefícios da prática tendo em conta que não houve a redução expectável na taxa de mortalidade.

Desta forma, não há consenso que se trate de uma prática que seja, de facto benéfica. No entanto, a implementação do rastreio numa população de alto risco poderá potencialmente melhorar o prognóstico do melanoma. Contudo, para já, não existem estudos suficientes que permitam chegar a uma conclusão. Serão necessários mais anos de pesquisa e novos projetos de rastreios dirigidos apenas a populações de alto risco para comprovar que o rastreio aumenta o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, reduz a morbilidade e mortalidade do melanoma.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Ricardo Vieira pela disponibilidade que demonstrou desde o início deste projeto e pelos momentos de orientação , ajuda e partilha de conhecimentos ao longo do curso.

À minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão , que são e sempre serão, o meu maior apoio e o grande pilar da minha vida. Obrigada por acreditarem em mim e por me ajudarem a alcançar todos os meus sonhos. À Avó Mimi, que é o meu maior exemplo de coragem e determinação, por me ensinar que com esforço, fé e dedicação, tudo é possível.

Ao José Luís, por caminhar ao meu lado na vida e pelo apoio incondicional em todas as minhas conquistas.

A Coimbra, pelos amigos que levo para a vida e por todos os momentos vividos ao longo destes seis anos, que guardo para sempre, com muita saudade, no meu coração.

Bibliografia

1. Atkins MB, Curiel-Lewandrowski C, Fisher DE, Swetter SM, Tsao H, Aguirre-Ghiso JA, et al. The state of Melanoma: Emergent challenges and opportunities. *Clinical Cancer Research*. 2021 May 1;27(10):2678–97.
2. Santourlidis S, Schulz WA, Araúzo-Bravo MJ, Gerovska D, Ott P, Bendhack ML, et al. Epigenetics in the Diagnosis and Therapy of Malignant Melanoma. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
3. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, et al. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *European Journal of Dermatology*. 2021 Nov 1;31(6):771–8.
4. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, Coebergh JWW, Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(9):1170–8.
5. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014;28(6):1005–11.
6. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan 1;76(1):129-139.e10.
7. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: A systematic review. Vol. 172, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 33–47.
8. Demidov L, Samoylenko I, Vand N, Utyashev I, Shubina I, Sinelnikov I. Screening for Melanoma and Other Skin Cancer Shows a Higher Early Melanoma Incidence: Social Educational Program “Life Fear-Free.” *Dermatopathology*. 2021 Mar 15;8(1):54–68.

9. Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
10. Forsea AM. Melanoma Epidemiology and Early Detection in Europe: Diversity and Disparities. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Jul 14;e2020033.
11. Tara CM, Giorgos Karakousis, Lynn Schuchter. Melanoma. In: *Abeloff's Clinical Oncology*. p. 1034–51.
12. Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: *Dermatology* . p. 1989–2019.
13. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. Vol. 18, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 775–84.
14. Russak JE, Rigel DS, Friedman RJ. The Importance of Early Detection of Melanoma, Physician and Self-Examination. In: *Cancer of the skin*. p. 272–81.
15. Schuchter LM. Melanoma and Nonmelanoma skin cancers. In: Lee Goldman; Andrew I. Schafer, editor. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. p. 1344-1350.e2.
16. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. Vol. 25, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2018. p. 2105–10.
17. Geller AC, Swetter SM, Oliveria S, Dusza S, Halpern AC. Reducing mortality in individuals at high risk for advanced melanoma through education and screening. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5 SUPPL. 1):S87.e1-S87.e9.
18. Pinsky PF. Principles of Cancer Screening. Vol. 95, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 953–66.
19. Janda M, Cust AE, Neale RE, Aitken JF, Baade PD, Green AC, et al. Early detection of melanoma: a consensus report from the Australian Skin and Skin Cancer Research Centre Melanoma Screening Summit. Vol. 44, *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. Wiley-Blackwell; 2020. p. 111–5.
20. Clive R.G. Quick, Suzanne M. Biers, Tan H.A. Arulampalam. Screening for Adult Disease Principles of Screening. In: *Essential Surgery: Problems, Diagnosis and Management*. Sixth Edition. 2020. p. 80–7.

21. Trager MH, Queen D, Samie FH, Carvajal RD, Bickers DR, Geskin LJ. Advances in Prevention and Surveillance of Cutaneous Malignancies. Vol. 133, American Journal of Medicine. Elsevier Inc.; 2020. p. 417–23.
22. Gibney G, Petronic-Rosic MBA VM. Melanoma [Internet]. Conn's Current Therapy 2022. 2022. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1057599-differential>;
23. Carr S, Smith C, Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. Surg Clin North Am. 2020 Feb;100(1):1–12.
24. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Vol. 170, European Journal of Cancer. Elsevier Ltd; 2022. p. 256–84.
25. Kittler H, Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy [Internet]. Vol. 3, THE LANCET Oncology. 2002. Available from: <http://oncology.thelancet.com>159
26. Weyers W. Screening for malignant melanoma—a critical assessment in historical perspective. Dermatol Pract Concept [Internet]. 2018 Apr 30;8(2):89–103. Available from: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/dermatol-pract-concept-articleid-dp0802a06>
27. Farberg AS, Glazer AM, Winkelmann RR, Tucker N, White R, Rigel DS. Enhanced melanoma diagnosis with multispectral digital skin lesion analysis. Cutis [Internet]. 2018 May;101(5):338–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29894523>
28. Tara C Mitchell; Giorgos Karakousis; Lynn Schuchter. Melanoma. In: Abeloff's Clinical Oncology. p. 1034–51.
29. Lee KJ, Betz-Stablein B, Stark MS, Janda M, McInerney-Leo AM, Caffery LJ, et al. The Future of Precision Prevention for Advanced Melanoma. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 17;8.
30. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: Epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2007. p. 364–80.

31. Lee KJ, Betz-Stablein B, Stark MS, Janda M, McInerney-Leo AM, Caffery LJ, et al. The Future of Precision Prevention for Advanced Melanoma. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 17;8.
32. Kraemer KH, Digiovanna JJ. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health. Vol. 91, *Photochemistry and Photobiology*. Blackwell Publishing Inc.; 2015. p. 452–9.
33. Nagore E, Hueso L, Botella-Estrada R, Alfaro-Rubio A, Serna I, Guallar J, et al. Smoking, sun exposure, number of nevi and previous neoplasias are risk factors for melanoma in older patients (60 years and over). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010 Jan;24(1):50–7.
34. Whiteman DC, Olsen CM, MacGregor S, Law MH, Thompson B, Dusingize JC, et al. The effect of screening on melanoma incidence and biopsy rates*. *British Journal of Dermatology*. 2022 Oct 1;187(4):515–22.
35. Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC, et al. Skin cancer screening participation and impact on melanoma incidence in Germany-an observational study on incidence trends in regions with and without population-based screening. *Br J Cancer*. 2012 Feb 28;106(5):970–4.
36. Stang A, Jöckel KH. Does skin cancer screening save lives? A detailed analysis of mortality time trends in Schleswig-Holstein and Germany. *Cancer*. 2016 Feb 1;122(3):432–7.
37. Eisemann N, Waldmann A, Holleczeck B, Katalinic A. Observed and expected mortality in the german skin cancer screening pilot project screen. *J Med Screen*. 2018 Sep 1;25(3):166–8.
38. Boniol M, Autier P, Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany. *BMJ Open [Internet]*. 2015;5:8158. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008158>
39. Datzmann T, Schoffer O, Meier F, Seidler A, Schmitt J. Are patients benefiting from participation in the German skin cancer screening programme? A large cohort study based on administrative data*. *British Journal of Dermatology*. 2022 Jan 1;186(1):69–77.
40. Drexler K, Drexler H, Geissler EK, Berneburg M, Haferkamp S, Apfelbacher C. Incidence and Mortality of Malignant Melanoma in Relation to Dermatologist Density in Bavaria. *Adv Ther*. 2021 Nov 1;38(11):5548–56.

41. Stratigos AJ, Forsea AM, Van Der Leest RJT, De Vries E, Nagore E, Bulliard JL, et al. Euromelanoma: A dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. Vol. 167, *British Journal of Dermatology*. 2012. p. 99–104.
42. Del Marmol V. Prevention and screening of melanoma in Europe: 20 years of the Euromelanoma campaign. Vol. 36, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 5–11.
43. Bhattacharjee R, Vinay K, Chatterjee D, Malhotra P, Dogra S. Comments concerning “ALK positive primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature.” Vol. 57, *International Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. e83–5.
44. Green AC, Pandeya N, Morton S, Simonidis J, Whiteman DC. Early detection of melanoma in specialised primary care practice in Australia. *Cancer Epidemiol*. 2021 Feb 1;70.
45. Janda M, Olsen CM, Mar VJ, Cust AE. Early detection of skin cancer in Australia – current approaches and new opportunities. Vol. 32, *Public Health Research and Practice*. Sax Institute; 2022.
46. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for Skin Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2016 Jul 26;316(4):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458948>
47. Gilmore S. Melanoma screening: Informing public health policy with quantitative modelling. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9).

