

MELANOMA MALIGNO: ANÁLISE RETROSPECTIVA 2006-2013

Diogo Matos¹, João Alves¹, Ana Marta António¹, Elvira Bártolo²

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

²Chefe de Serviço de Dermatologia e Venereologia, Directora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/ Chief and Head of Dermatology and Venereology Department, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

RESUMO – Introdução: A incidência de melanoma maligno tem aumentado nos estudos nacionais e internacionais. É fundamental o conhecimento da sua prevalência. Os autores propuseram-se a estudar a evolução da prevalência, as variáveis demográficas e as características dos melanomas malignos diagnosticados no Hospital Garcia de Orta. **Materiais e métodos:** Efectuou-se um estudo retrospectivo, através da consulta dos processos clínicos, de todos os melanomas malignos diagnosticados entre 2006 e 2013. Procedeu-se à análise estatística dos resultados. **Resultados:** Foram diagnosticados 341 melanomas malignos em 302 doentes, 189 dos quais em mulheres. Verificou-se uma taxa média de crescimento anual de 8.57%, com 27 melanomas malignos em 2006 e 48 em 2013. Predominaram os grupos etários mais elevados. Globalmente o tronco foi a localização dominante. A espessura média foi de 1.18 mm. Verificou-se um aumento estatisticamente significativo da proporção de melanomas malignos com espessura <1mm. Contudo, o número de melanomas malignos com espessuras >2mm manteve-se constante no período analisado. Em 36 doentes foi encontrado envolvimento ganglionar (estadio III). Apenas 2 doentes evidenciavam envolvimento metastático (estadio IV). **Discussão:** O número de melanomas malignos diagnosticados cresceu acima dos aumentos de incidência reportados na literatura. A espessura média, acima de 1 mm, mantém-se elevada segundo os padrões internacionais. Contudo, o aumento proporcional do número de melanomas malignos <1mm, em linha com a literatura, indiciam uma evolução positiva. **Conclusões:** Embora de forma limitada, dada a pequena dimensão da população, e o curto intervalo de tempo analisado, poderá concluir-se sobre a eficácia das estratégias de prevenção e promoção do diagnóstico precoce do melanoma maligno.

PALAVRAS-CHAVE – Melanoma maligno, epidemiologia; Melanoma, prevenção e controlo.

MALIGNANT MELANOMA: RETROSPECTIVE ANALYSIS 2006-2013

ABSTRACT – Introduction: The incidence of malignant melanoma has been rising. Therefore, the knowledge of its prevalence is very important. The authors intended to study the prevalence, demographic variables and the clinical features of the malignant melanoma diagnosed in their department. **Material and methods:** A retrospective study of the MM diagnosed between 2006 and 2013 was performed. The data was statistically analysed. **Results:** three hundred and forty one malignant melanomas were diagnosed in 302 patients, 189 in women. The average annual growth rate was 8.57%, with 27 MM in 2006 and 48 in 2013. The older age groups predominated. Overall the trunk was the most frequent location. The Breslow thickness averaged 1.18mm. A statistically significant increase in the proportion of thin malignant melanomas (<1mm) was found. Nevertheless, the malignant melanomas >2mm remained unaltered. Nodal disease (stage III) was evident in 36 patients. Only two patients had metastatic disease (stage IV). **Discussion:** The number of malignant melanomas diagnosed grew above the reported national and international incidence growth. The average Breslow thickness, above 1 mm, remains high. Nonetheless, the proportional increase in malignant melanomas <1mm points towards a positive evolution. **Conclusion:** Our data, though representing a limited population, may lead to conclusions on the efficacy of the prevention strategies regarding malignant melanoma.

Artigo Original

KEY WORDS – Melanoma, epidemiology; Melanoma, prevention and control.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received - Setembro/September 2014; Aceite/Accepted – Outubro/October 2014

Correspondência:

Dr. Diogo Matos

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital Garcia de Orta

Avenida Torrado da Silva

2801-951 Almada, Portugal

E-mail: diogomatos.pt@gmail.com

INTRODUÇÃO

A incidência de melanoma maligno (MM) tem aumentado em Portugal, acompanhando a tendência mundial. Os dados preliminares do registo oncológico nacional de 2007 mostram uma incidência padronizada à população europeia de 6 casos por 100000 habitantes, correspondendo a um aumento de cerca de 15% relativamente aos valores do mesmo registo de 2001, que se situavam em 5,2. Este aumento é ainda mais relevante quando comparado com dados da última década do século passado, em que eram reportadas taxas de incidência brutas bem abaixo dos 5 casos por 100000¹⁻³. Estes dados estão de acordo com o relatado em estudos internacionais, em que se estimam incrementos na incidência de 2 a 7% ao ano, levando a OMS a considerar o MM a neoplasia com maior aumento de incidência. De facto, o risco de vir a desenvolver MM na população norte americana estima-se em 1/55, um valor muito distante do de 1987 (1/120), e ainda mais do de 1935 (1/1500). Estes dados, sobreponíveis à escala mundial, suscitam a ideia de uma epidemia de MM, especialmente importante por se tratar de uma causa de morte prevenível em idades jovens. As razões apontadas para este aumento são múltiplas, salientando-se o aumento da exposição solar precoce e recreacional (aguda), do uso de solários, dos índices de UV na radiação solar e da longevidade, e a migração das populações⁴⁻¹².

Contudo, há autores que advogam que este aumento de incidência não se deve exclusivamente ao maior número de casos de MM, mas sobretudo ao aumento

de MM diagnosticados. As campanhas de prevenção e promoção de auto-rastreamento, despertando as populações para os tumores da pele, bem como a maior disponibilidade de cuidados médicos, terão levado a um maior número de diagnósticos de MM, que doutra forma seriam diagnosticados mais tardiamente, ou não o seriam de todo. Esta opinião apoia-se em diversos factores, destacando-se o aumento do número de novos casos de MM sobretudo à custa dos estadios 0 e IA, indicando um diagnóstico precoce, contrastando com estadios mais avançados, cuja incidência se tem mantido estável, ou mesmo diminuído⁴⁻¹⁴.

Assim, o conhecimento da prevalência de MM numa determinada população e a sua caracterização, reveste-se de grande relevância, já que, por um lado, permite ter um conhecimento da sua importância, e consequentemente dos recursos que deverão ser alocados ao seu diagnóstico e tratamento. Por outro lado, configura-se como uma medida de avaliação da precocidade a que o diagnóstico está a ser feito, permitindo medir indirecta e grosseiramente a eficácia do sistema de referência hospitalar e das campanhas de sensibilização. Este último facto é especialmente importante numa patologia como o MM, já que o seu prognóstico oscila entre a cura, se diagnosticado em estadios iniciais, e uma sobrevida inferior a 10% aos 5 anos quando em estadio IV (metastização à distância)¹⁵⁻¹⁶.

Os autores propuseram-se estudar a evolução da prevalência de MM na consulta de Dermatologia do Hospital Garcia de Orta, no período entre Janeiro de 2006 e Dezembro de 2013. Para além da prevalência, pretenderam-se estudar algumas variáveis

demográficas, tais como a idade e o género, e a evolução das características dos MM diagnosticados, nomeadamente a localização, a espessura e o estadiamento clínico e patológico destes doentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os exames histológicos pedidos pelo Serviço de Dermatovenereologia do Hospital Garcia de Orta (HGO), são observados no seu departamento de Dermatopatologia. É mantido um registo informático e em papel de todos os resultados. Os autores obtiveram a listagem de todos os MM diagnosticados no período em estudo, através da consulta deste registo informático, a qual foi confrontada com o registo em papel. Procedeu-se à consulta retrospectiva dos processos dos doentes correspondentes, tendo sido feita análise estatística descritiva e inferencial das variáveis em estudo. Para este efeito utilizou-se o teste de Qui-quadrado para avaliação de tendência linear, tendo-se considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Entre os dias 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2013 foram diagnosticados 341 MM em 302 doentes, dos quais 159 (46.6%) em homens e 182 (53.4%) em mulheres, o que se converte num ratio homens:mulheres de 1: 1,14. Na Fig. 1 pode ver-se a variação do número de MM diagnosticados ao longo dos anos do período em estudo, com 27 MM em 2006 e 48 em 2013, depois de se ter atingido um valor máximo em 2011 com 59 diagnósticos. Incluíram-se nestes resultados apenas os MM cujo diagnóstico histológico inicial ocorreu no HGO.

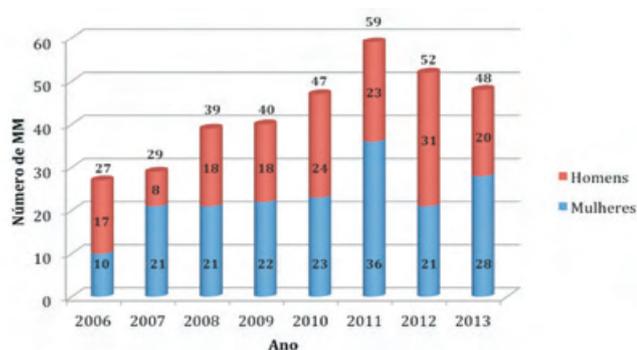


Fig 1 - Número de MM diagnosticados por ano e sexo.

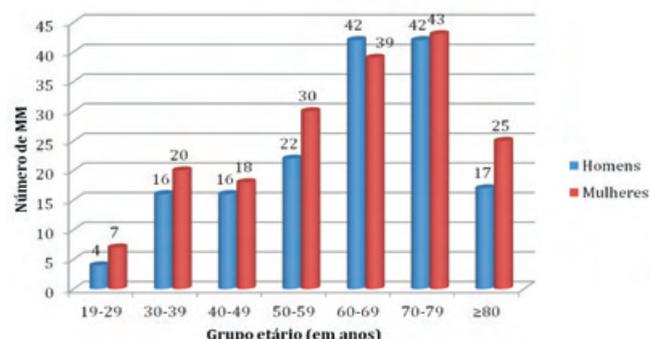


Fig 2 - Número de MM diagnosticados por grupo etário e sexo.

A idade média dos doentes foi de 62 anos em ambos os sexos, variando entre 19 e 96 anos. A maioria (61%) dos MM foram diagnosticados acima dos 60 anos (Fig. 2).

Quanto à localização, em termos globais predominou o tronco, com 34.6% dos MM diagnosticados. Nas mulheres verificou-se um predomínio da cabeça e pescoço, seguido dos membros inferiores (Fig. 3). Contudo, excluídos os casos de lêntigo maligno (30 na cabeça e pescoço, 2 nos membros inferiores e 1 no tronco), os membros inferiores assumem-se como a localização mais frequente nas mulheres. No género masculino, o tronco foi a região anatómica mais frequentemente reportada.

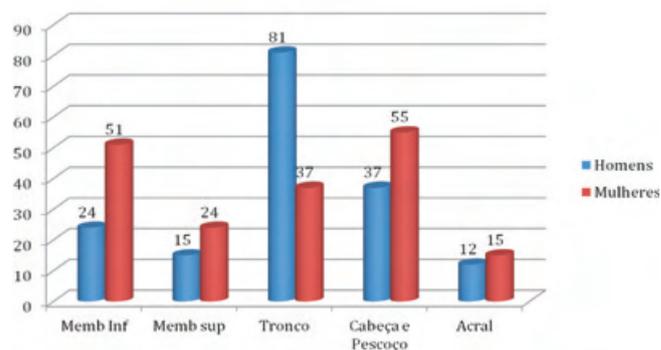


Fig 3 - Número de MM diagnosticados por localização anatómica e sexo.

Todos os doentes, a quem é diagnosticado um MM, são estadiados de acordo com os critérios da American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹⁶. Àqueles com estadiamento clínico entre IB e IIC é proposta a realização da técnica do gânglio sentinela, após discussão

Artigo Original

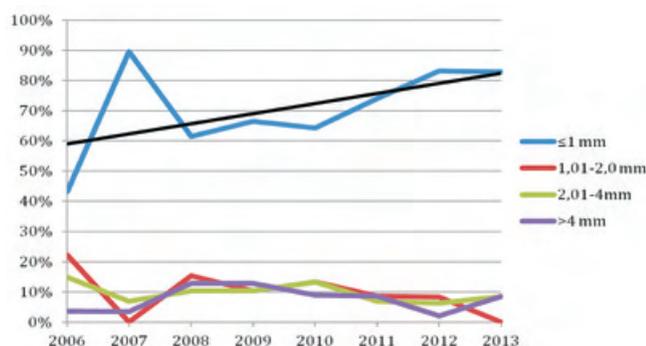


Fig 4 - Proporção de MM diagnosticados de acordo com a espessura, por ano.

caso-a-caso em reunião multidisciplinar. Salienta-se que a mais recente alteração dos critérios da AJCC, em 2009, introduziu o índice mitótico como mais um critério a considerar nos MM com espessura abaixo de 1mm. Na nossa instituição este só foi introduzido em pleno a partir de 2010.

Estes doentes, juntamente com os doentes em estadio III, são avaliados imagiologicamente, de acordo com a história clínica, quanto à presença de metastização à distância.

Aos doentes com metástases ganglionares é proposto esvaziamento ganglionar.

Do conjunto de todos os passos anteriores, resulta o estadiamento patológico TNM final, também este à luz dos critérios da AJCC.

A espessura de Breslow média foi de 1,18 mm (17mm de maior valor), não sendo significativa a sua variação ao longo do período analisado. A mediana situou-se nos 0,4mm também não se verificando evolução entre 2006 e 2013.

Em 12 doentes não foi possível avaliar correctamente a espessura do tumor, quer pelas características do tumor em si, quer pelo facto do diagnóstico ter sido feito com base apenas na biopsia, não tendo sido feita a excisão da totalidade do tumor. Por este motivo, foram excluídos dos cálculos das medidas de tendência central. Contudo, em 3 destes, as características na biopsia colocavam-nos no estadio mais alto no que diz respeito à espessura (T4b), pelo que foram incluídos nos dados de estadiamento clínico, tendo em conta este parâmetro. Salienta-se que dos 9 doentes colocados em estadio Ib nos anos 2011-2013, 8 foram-no devido a um índice mitótico elevado, e apenas 1 por ulceração (Tabela 1).

Excluídos aqueles em que não foi possível avaliar a espessura, verificamos que os MM com espessura

≤1mm correspondem a 73,5% do total de MM diagnosticados. Este valor mostrou uma tendência crescente, estatisticamente significativa ($p=0,026$), ao longo dos anos do período analisado (Fig. 4). Consequentemente, os MM com espessura >1mm evidenciaram uma tendência decrescente, logicamente com a mesma evidência estatística ($p=0,026$). Contudo, se dividirmos este grupo em 3, de acordo com os intervalos de espessura da AJCC, verificamos que esta diminuição significativa só ocorre no grupo de 1,01-2mm. De facto no grupo dos MM >4mm não é evidente uma diminuição ao longo dos anos, sendo que, globalmente, este grupo correspondeu a 8,1% dos MM diagnosticados. A salientar que 9 MM tinham espessura >10mm.

Cinco doentes tinham evidência clínica de metástases ganglionares aquando do diagnóstico, sendo que em 3 foi esse o motivo de consulta inicial.

Dos 98 doentes com indicação para Biopsia do Gânglio Sentinela, dadas as características histológicas do tumor primário, nomeadamente a espessura de Breslow >1mm, ulceração ou índice mitótico elevado, apenas 85 a fizeram. Nestes, a pesquisa foi positiva em 31 (36,5%). Cinco doentes tinham envolvimento ganglionar clinicamente evidentes, pelo que não foram sujeitos a BGS. Assim, no total 36 doentes (10,5%) evidenciavam envolvimento ganglionar (Tabela 1).

Apenas 2 doentes (0,6%) tinham evidência de doença metastática na altura do diagnóstico, 1 com metástases hepáticas (M1c) e o outro com acometimento pulmonar (M1b) (Tabela 1).

Em 27 doentes (7,9%) não foi possível completar o estadiamento (Tabela 1).

DISCUSSÃO

O número anual de MM diagnosticados subiu sempre até 2011, diminuindo em 2012 e 2013, mantendo-se contudo bem acima do valor da primeira metade do período em estudo. Esta diminuição poderá ser atribuída, de forma meramente especulativa, à alteração da área de influência do HGO, com consequente aumento nos tempos de espera para consulta, o que poderá ter levado muitos doentes a procurar assistência noutros locais. Todavia, se tivermos em conta apenas a variação verificada no número de MM entre o primeiro e o último ano do estudo, obtém-se uma taxa de crescimento anual média de 8,57%. Este valor situa-se acima das taxas de crescimento anual na literatura, em torno dos 2-7%. Mais ainda se olharmos para os dados nacionais, em que, de acordo com os

Tabela 1 - Distribuição dos MM diagnosticados (em número absoluto e percentagem) de acordo com a espessura (T), envolvimento ganglionar (N) e estadiamento patológico (TNM)¹⁶.

Ano		2006 n (%)	2007 n (%)	2008 n (%)	2009 n (%)	2010 n (%)	2011 n (%)	2012 n (%)	2013 n (%)	TOTAL n (%)
T	Tis	12(44,4%)	12(41,4%)	11(28,2%)	11(27,5%)	21(44,7%)	24(40,7%)	15(31,2%)	20(38,5%)	126 (37%)
	1a	4(14,8%)	14(48,3%)	12(30,8%)	15(37,5%)	8(17%)	19(32,2%)	15(31,2%)	16(30,8%)	103 (30,2%)
	1b	0	0	1(2,6%)	0	0	1(1,7%)	9(18,8%)	4(7,7%)	15 (4,4%)
	2a	2(7,4%)	0	4(10,3%)	4(10%)	6(12,8%)	5(8,5%)	0	3(5,8%)	24 (7%)
	2b	4(14,8%)	0	2(5,1%)	0	0	0	0	1(1,9%)	7 (2,1%)
	3a	4(14,8%)	2(6,9%)	3(7,7%)	3(7,5%)	3(6,4%)	2(3,4%)	1(2,1%)	1(1,9%)	19 (5,6%)
	3b	0	0	1(2,6%)	1(2,5%)	3(6,4%)	2(3,4%)	3(6,3%)	2(3,8%)	12 (3,5%)
	4a	1(3,7%)	1(3,4%)	2(5,1%)	2(5%)	2(4,3%)	3(5,1%)	2(4,2%)	0	13 (3,8%)
	4b	0	0	3(7,7%)	3(7,5%)	2(4,3%)	2(3,4%)	2(4,2%)	1(1,9%)	13 (3,8%)
	Tx	0	0	0	1(2,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	1(2,1%)	4(7,7%)	9 (2,6%)
N	N0	23(85,2%)	28(96,6%)	27(69,2%)	31(77,5%)	32(68,1%)	51(86,4%)	40(83,3%)	49(94,2%)	281 (82,4%)
	N1a	2(7,4%)	1(3,4%)	2(5,1%)	3(7,5%)	1(2,1%)	1(1,7%)	2(4,2%)	2(3,8%)	14 (4,1%)
	N1b	0	0	1(2,6%)	0	0	1(1,7%)	2(4,2%)	0	4 (1,2%)
	N2a	0	0	1(2,6%)	1(2,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	0	0	5 (1,5%)
	N2b	0	0	1(2,6%)	0	1(2,1%)	1(1,7%)	0	0	3 (0,9%)
	N2c	0	0	0	0	1(2,1%)	0	1(2,1%)	0	2 (0,6%)
	N3	1(3,7%)	0	1(2,6%)	3(7,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	0	0	8 (2,3%)
	Nx	1(3,7%)	0	6(15,4%)	2(5%)	8(17%)	3(5,1%)	3(6,3%)	1(1,9%)	24 (7%)
TNM	0	12(44,4%)	12(41,4%)	11(28,2%)	11(27,5%)	21(44,7%)	24(40,7%)	15(31,2%)	20(38,5%)	126 (37%)
	IA	4(14,8%)	14(48,3%)	12(30,8%)	15(37,5%)	8(17%)	19(32,2%)	15(31,2%)	16(30,8%)	103 (30,2%)
	IB	2(7,4%)	0	1(2,6%)	2(5%)	1(2,1%)	5(8,5%)	8(16,7%)	6(11,5%)	25 (7,3%)
	IIA	4(14,8%)	1(3,4%)	1(2,6%)	2(5%)	1(2,1%)	1(1,7%)	0	1(1,9%)	11(3,2%)
	IIB	1(3,7%)	1(3,4%)	0	1(2,5%)	1(2,1%)	1(1,7%)	2(4,2%)	1(1,9%)	8(2,3%)
	IIC	0	0	1(2,6%)	0	0	1(1,7%)	0	1(1,9%)	3(0,9%)
	IIIA	2(7,4%)	1(3,4%)	1(2,6%)	3(7,5%)	2(4,3%)	1(1,7%)	3(6,3%)	1(1,9%)	14(4,1%)
	IIIB	0	0	3(7,7%)	1(2,5%)	3(6,4%)	2(3,4%)	1(2,1%)	1(1,9%)	11(3,2%)
	IIIC	0	0	3(7,7%)	3(7,5%)	2(4,3%)	2(3,4%)	1(2,1%)	0	11(3,2%)
	IV	1(3,7%)	0	0	0	0	1(1,7%)	0	0	2(0,6%)
X	1(3,7%)	0	6(15,4%)	2(5%)	8(17%)	2(3,4%)	3(6,3%)	5(9,6%)	27(7,9%)	

dados do RON, a incidência de MM padronizada à população europeia evidenciou uma taxa de crescimento anual média de 2,4% entre 2001 e 2006. Porém, não se podem comparar realidade nacional e a do nosso estudo, já que o período de tempo em análise é completamente distinto^{1,2,18-22}.

No que diz respeito ao ratio homens:mulheres, o valor que encontramos (1:1,14) contraria os estudos nacionais mais recentemente publicados, em que o

predomínio das mulheres é mais acentuado^{21,22}.

A idade média a que se chegou está de acordo com os demais relatos na literatura com um predomínio marcado dos MM acima dos 50 anos.

Quanto à localização, em linha com o tem sido publicado, o tronco assumiu-se globalmente como a mais frequente. Contudo, nas mulheres não se verificou a tendência, que tem vindo a ser reportada e atribuída à mudança dos hábitos de vestuário com o menor uso

Artigo Original

de saias, para este se assumir como a localização preferencial, ultrapassando os membros inferiores²³. Nestas, a cabeça e pescoço enquanto localização assumiu uma posição dominante, muito à custa dos Lentigos Malignos.

É inquestionável o aumento da incidência de MM em Portugal, acompanhando a realidade internacional. Contudo, o nosso estudo é o primeiro, que se conhece, a fazer uma análise da evolução desse aumento da incidência. Em linha com os dados de outros países, verificou-se um aumento estatisticamente significativo da proporção de MM diagnosticados com espessura de Breslow ≤ 1 mm²⁴. Este valor marca a fronteira entre os MM com bom prognóstico (sobrevida aos 10 anos de 92%) e os MM com mau prognóstico (sobrevida aos 10 anos inferior a 80%). Nos dois últimos anos em análise (2012 e 2013) mais de 80% dos MM encontravam-se neste grupo, um valor bem superior ao que tem vindo a ser reportado. Assim, tal como nos estudos internacionais publicados, o aumento do número de MM deveu-se sobretudo ao maior número de casos diagnosticados com espessuras baixas (<1 mm).

Não houve evidência de diminuição da proporção de MM com espessura acima dos 2mm, especialmente no que diz respeito aos MM acima dos 4 mm. Contudo, a percentagem global deste último grupo (8,1%), excluídos os MM em que não foi possível avaliar a espessura, situa-se abaixo dos valores publicados mais favoráveis²⁴⁻²⁶. O grande número de MM diagnosticados ainda com espessuras aberrantes (>10mm) condiciona o valor de espessura média encontrado. Este valor tem descido abaixo de 1mm nos estudos mais recentemente publicados, ao contrário do encontrado na nossa população que, embora próximo, se mantém acima desta fronteira. Poderá concluir-se que, apesar de haver um maior número de doentes a procurar uma diagnóstico precoce, há ainda um número não desprezível de doentes que, por razões sobre as quais se poderá apenas especular, obtêm um diagnóstico tardio duma patologia, na maioria dos casos, clinicamente evidente. O mau acesso de algumas populações aos cuidados de saúde e aos meios de comunicação, e uma má educação para a saúde e reconhecimento de sintomas ou sinais de doença, poderão estar na origem desta realidade.

Verificou-se uma baixa percentagem de doentes com envolvimento ganglionar (10,5%), e a ainda mais baixa daqueles com doença metastática na altura do diagnóstico. A contribuir para este valor tão baixo de doença metastática, poderemos apontar o facto de apenas terem sido considerados os doentes cujo

diagnóstico histológico foi feito no Serviço de Dermatovenereologia. Sendo o MM metastático uma doença geralmente com comprometimento sistémico, a maioria destes doentes recorrem a outras consultas e frequentemente ao Serviço de Urgência, não passando o seu diagnóstico pelo nosso serviço.

CONCLUSÕES

A espessura tem sido apontada como o mais importante factor de prognóstico no MM, pelo que todas as estratégias de saúde pública no âmbito do MM têm incidido sobre o seu diagnóstico precoce, para além da prevenção. A evidência encontrada no nosso estudo poderá reflectir a eficácia dessas mesmas estratégias em que Portugal foi pioneiro, faltando para esta conclusão estudos a nível nacional²⁵⁻³¹. Todavia, se o interpretarmos de forma conjugada com as publicações do Registo Oncológico Nacional (RON), em que é patente um aumento da incidência do MM, poderemos extrapolar que, tal como na nossa população, esse aumento da incidência seja sobretudo à custa dos MM com baixa espessura. Estas conclusões acompanhariam a ideia de alguns autores de que a “epidemia” de MM se deve sobretudo ao aumento do número de MM diagnosticados, a maioria precocemente, e menos ao aumento do número absoluto de MM.

Assim, os dados que aqui mostramos, poderão servir como base para uma discussão alargada sobre a conduta no combate ao MM. Muito tem sido feito, e as nossas conclusões assim o espelham, mas ainda há margem para melhorar, nomeadamente visando a descida do número de MM diagnosticados com espessura elevada.

BIBLIOGRAFIA

1. Registo Oncológico Nacional (RON-2001). Lisboa: Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil; 2008.
2. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2007. Porto: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil-EPE; 2013.
3. Amaro JA. Melanoma Maligno da Pele – Epidemiologia. In: Passos MJ, editor. Melanoma 2013. Lisboa; 2014. p.27-30.
4. Ries LA, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. National Cancer

- Institute. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
- Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. 2009; 27(1):3-9.
 - Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1666-74.
 - Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010; 28(3):281-5.
 - Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. *Dermatol Clin*. 2012; 30(3):355-61.
 - Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(2):118-28.
 - Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012. 24;345:e4757.
 - Waldmann A, Nolte S, Weinstock MA, Breitbart EW, Eisemann N, Geller AC, Greinert R, Volkmer B, Katalinic A. 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; 106(5):970-4.
 - Tronnier M, Semkova K, Wollina U, Tchernev G. Malignant melanoma: epidemiologic aspects, diagnostic and therapeutic approach. *Wien Med Wochenschr*. 2013; 163(15-16):354-8.
 - Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 ;11(4):283-96
 - Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al . SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. National Cancer Institute. Disponível em:http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
 - Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172(5):902-8.
 - Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001; 19(16):3622-34.
 - Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36):6199-206.
 - Furtado C, Macedo Ferreira A, Martinez C, Cochito M, Campos Lopes JM, Leite L. Cutaneous Melanoma. Review of 6 years. *Skin Cancer*. 1997; 12:177-82.
 - Catorze MG, Cabeças MA, Rafael M, Chaveiro A, Lamarão P, Cardoso J, Pacheco FA. Malignant melanoma(Epidemiological aspects of the casuistics in the department of Dermatology of a Lisbon Hospital: 1991-1997). *Skin Cancer*. 1998; 13:75-80.
 - Neto V, Rijo H, Cabrita J. Cutaneous malignant melanoma. Review of 11 years (1985-1995). *Skin Cancer*. 1999;14:145-55.
 - Alves R, Esteves T, Marote J, Caldeira C, Costa Neves P, Faria A. Malignant melanoma. Review of 7 years (1998-2004) at Hospital Central do Funchal. *Skin Cancer*. 2007; 22:181-9.
 - Ferreira M, Costa V, Torres T, Selores M. Análises retrospectiva de Melanoma Cutâneo primário: 1996-2006. *Trab Soc Port Dermatol Venereol*. 2007; 65(4):495-502.
 - Clark LN, Shin DB, Troxel AB, Khan S, Sober AJ, Ming ME. Association between the anatomic distribution of melanoma and sex. *J Am Acad Dermatol*. 2007 ;56(5):768-73.
 - Armstrong A, Powell C, Powell R, Hallam N, Taylor J, Bird J, et al. Are we seeing the effects of public awareness campaigns? A 10-year analysis of Breslow thickness at presentation of malignant melanoma in the South West of England. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014; 67(3):324-30.
 - Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A. [Incidence of melanoma and changes in stage-specific incidence after implementation of skin cancer screening in Schleswig-Holstein]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014 Jan; 57(1):77-83.
 - Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001;14(5):280-90.
 - Aitken JF, Elwood M, Baade PD, Youl P, English D. Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *Int J Cancer*. 2010; 126(2):450-8.
 - Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study

Artigo Original

- comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer*. 2012; 118(21):5395-402.
29. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ, de Vries E, Nagore E, Bulliard JL, et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against non-melanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol*. 2012; 167 Suppl 2:99-104.
30. Aneja S, Brimhall AK, Kast DR, Aneja S, Carlson D, Cooper KD, et al. Improvement in Patient Performance of Skin Self-examinations After Intervention With Interactive Education and Telecommunication Reminders: A Randomized Controlled Study. *Arch Dermatol*. 2012; 148(11):1266-72.
31. Correia O, Duarte AF. Prevenção dos Cancros da Pele e do Melanoma. *In: Passos MJ, editor. Melanoma 2013*. Lisboa; 2014. p.39-47.



Spirularin®



A revista de Dermatologia Alemã *Aesthetische Dermatologie* atribuiu à gama Spirularin® a distinção de Produto do Ano.

PharmaOne

Pharma International Medical Lda.