



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

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

JOANA MARTINS NUNES

SEGUIMENTO DE DOENTES COM MELANOMA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR RICARDO JOSE DAVID COSTA VIEIRA**

[MARÇO/2012]

SEGUIMENTO DE DOENTES COM MELANOMA

JOANA MARTINS NUNES

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000-075 COIMBRA

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Vieira, pela disponibilidade, explicações, paciência e por todo o seu apoio, os meus mais sinceros agradecimentos.

Agradeço aos meus pais pelo apoio nos momentos mais difíceis, pela estabilidade que me proporcionam e pelo sentido de persistência que me transmitem continuamente. Muito obrigada!

Aos meus irmãos pela alegria e apoio constantes, obrigada!

Um especial agradecimento à minha amiga, também ela especial, Joana Martins, que em todos os momentos está presente e que em muito me ajudou. Obrigada pela paciência, pela coragem, pelos incentivos e sobretudo pela amizade.

Gostava por fim de agradecer a todos aqueles que directa ou indirectamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

Índice

Resumo/ Abstract.....	página 5
I Introdução.....	página 8
II Prognóstico do melanoma.....	página 9
III Objectivos do seguimento.....	página 11
IV Frequência e duração do seguimento.....	página 16
V Conteúdo das consultas de seguimento.....	página 20
VI Exames complementares de diagnóstico.....	página 22
VII Responsabilidade do seguimento.....	página 24
VIII Critérios para elaboração de protocolos.....	página 26
IX Relação custo-benefício.....	página 27
X Influência do seguimento na sobrevivência.....	página 29
XI Qualidade de vida ao longo do seguimento.....	página 31
XII Conclusões.....	página 34
XIII Bibliografia.....	página 38

Resumo

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento da incidência do melanoma cutâneo, implicando um aumento do número de doentes a integrar estratégias de seguimento após tratamento deste tumor. Paralelamente à necessidade de seguimento e ao conforto que este proporciona, o impacto ao nível do sistema de saúde, em termos de custos e de recursos, exige que este acompanhamento seja avaliado numa perspectiva de custo-benefício.

O presente trabalho foi elaborado através da selecção e revisão de publicações com recomendações relativamente ao seguimento de doentes com melanoma, com o objectivo de analisar as estratégias quanto à duração, frequência, conteúdo e entidade responsável. Pretendeu-se também identificar os factores condicionantes da elaboração dessas estratégias e avaliar a relação entre estratégias e custos económicos, a influência do seguimento na sobrevivência e ainda a importância de conhecer a qualidade de vida do doente durante esse período.

Até ao momento, não se alcançou um consenso internacional sobre qual a estratégia de seguimento mais adequada. O que se constata é que existem diferentes protocolos com ideias gerais semelhantes e adequadas ao país onde surgiram.

A maioria dos protocolos é feita de acordo com o risco de recorrência baseado no estadio da doença. A ideia unificadora é a de um acompanhamento mais frequente quanto maior o estadio e de uma diminuição do número de consultas ao longo do tempo por diminuição das recorrências, sendo o seguimento habitualmente disponibilizado até ao décimo ano. Verifica-se uma tendência para a personalização das estratégias com avaliações menos frequentes e mais específicas, acordadas entre o médico e o doente. Estudos recentes analisam a aplicação de questionários que avaliam o bem-estar físico, funcional e emocional do doente durante o seguimento. É recomendado uniformemente como essencial para todos os doentes a recolha

da história clínica e o exame objectivo completo em todas as consultas. A educação do doente tem vindo a ganhar um lugar de destaque durante o período de seguimento e posteriormente. A grande maioria dos autores recomenda a utilização de exames adicionais apenas na suspeita de doença recorrente ou em doentes sintomáticos. Não está comprovado qual o responsável mais adequado para realizar o seguimento.

A pertinência desta revisão reside nos reconhecidos benefícios de um seguimento adequado em termos de sobrevivência e qualidade de vida, nomeadamente na detecção precoce de recorrências e de novos melanomas primários, no fornecimento de informação e educação ao doente e na reunião de dados para investigação científica.

Palavras-chave: melanoma; seguimento; recorrências.

Abstract

During last decades the incidence of cutaneous melanoma has increased causing a growing number of patients to be in follow-up programs after treatment. This places a large burden on healthcare resources, requiring an adequate evaluation of the relation between costs and benefits of these strategies.

This work was done through the selection and review of publications with recommendations for melanoma patients follow-up, with the aim of analyzing the duration, frequency, content and the type of health professional involved in this process. The intention was also to identify the factors affecting the development of these strategies and to evaluate the relationship between strategies and economic costs, to analyze the influence of follow-up in survival and the importance of knowing the quality of life during this period.

Follow-up strategies are widely discussed but to date no international consensus has been reached regarding the optimal follow-up schedule. There are different strategies in adequacy with the respective country.

Most protocols are performed according to the risk of recurrence based on disease's stage. The unifying idea is a more frequent follow-up the higher the stage and a decrease in the number of observations over the time due to a reduction in relapses, being usually provided until the tenth year. There is a trend towards the personalization of strategies with fewer and more specific evaluations, agreed between doctor and patient. Recent studies analyze the implementation of questionnaires that assess physical, emotional and functional well being of patients during follow-up. It is uniformly recommended as essential for all patients to collect clinical history and complete physical examination in each evaluation. The patient's education has gained a prominent place during the follow-up period and beyond. Most authors recommend the use of additional tests only if suspicion of recurrent disease or in symptomatic patients. It's not proven who is the most appropriate professional to provide follow-up.

The relevance of this review lies in the recognized benefits of a proper follow-up in terms of survival and quality of life, particularly in the early detection of recurrences and new primary melanomas, patient reassurance and education and accumulation of data for research.

Key-words: melanoma; follow-up; recurrences.

I - Introdução

O melanoma cutâneo é considerado o tumor mais agressivo da pele, sendo responsável pela maior parte das mortes por tumores cutâneos (80%). Está entre os cancros mais comuns da população jovem adulta. Os quatro principais tipos de melanoma são: melanoma de crescimento superficial (70%), melanoma nodular (15%), melanoma lântigo maligno (5%) e melanoma acral lentiginoso (5-10%). A maioria dos casos (70%) surge *de novo* e os restantes (30%) têm origem numa lesão melanocítica pré-existente.

Embora a sua etiopatogénese não esteja totalmente esclarecida, a exposição à radiação solar é considerada a causa principal deste cancro, associada a uma predisposição genética.

Nas últimas décadas assistiu-se a um aumento generalizado da incidência do melanoma, havendo desta forma um crescente número de doentes a necessitar de seguimento após tratamento.

Existem protocolos bem definidos e largamente aceites para o tratamento do melanoma, mas relativamente aos procedimentos a adoptar após o tratamento ainda não se alcançou um consenso internacional. Alguns países, particularmente aqueles com maior incidência deste tumor, estabeleceram recomendações próprias, no entanto, díspares entre si e poucas são as que se baseiam na evidência.

Pretende-se com este artigo reunir e analisar as recomendações existentes relativamente ao seguimento de doentes com melanoma, sua duração, frequência, conteúdo e entidade responsável. Serão igualmente revistos os factores considerados no planeamento dessa estratégia. Pretende-se também analisar a relação entre estratégias e custos económicos, a influência do seguimento na sobrevivência e ainda a importância de avaliar a qualidade de vida do doente durante esse período.

II – Prognóstico do melanoma

O principal factor de prognóstico dos doentes com melanoma é a espessura do tumor primário (Índice de Breslow), uma vez que, está demonstrado que quanto maior a espessura do tumor menor será a sobrevivência associada (Balch *et al.* 2009), por maior risco de metástases regionais e à distância. De acordo com a base de dados para a elaboração da classificação da American Joint Committee on Cancer (AJCC), a sobrevivência aos 10 anos é, como se pode ver na **Tabela 1**, de: 92% para tumores de espessura $\leq 1,0$ mm; 80% para tumores entre 1,01 e 2,0 mm; 63% para espessuras compreendidas entre 2,01 e 4,0 mm; e de 50% para tumores de espessura $> 4,0$ mm.

Espessura (mm)	$\leq 1,0$	$> 1,01 < 2,0$	$> 2,01 < 4,0$	$\geq 4,0$
Sobrevivência aos 10 anos	92%	80%	63%	50%

Tabela 1: Variação da sobrevivência aos 10 anos com a espessura do tumor primário.

Analisando estes dados confirma-se a relação entre maior espessura e menor sobrevivência, com implicações no tratamento e no seguimento. Nos doentes de maior risco, isto é, com tumores de maior espessura, esta relação implica que sejam desenvolvidos esforços mais intensos para a detecção de doença metastática e, em termos de vigilância a longo prazo, implica a disponibilização dos meios adequados de diagnóstico de recorrências e de novos melanomas primários atempadamente.

Outros factores que influenciam o prognóstico incluem o índice mitótico do tumor, a presença de ulceração, a regressão, a idade e o sexo do doente, a localização do tumor e a presença de metástases ganglionares regionais e à distância. A taxa mitótica é definida histologicamente como o número de mitoses por mm^2 e é actualmente considerada um factor independente

preditivo da sobrevivência, havendo uma correlação significativa entre maior taxa mitótica e um declínio das taxas de sobrevivência (Balch *et al.* 2009). Idade avançada no momento da cirurgia de excisão do melanoma primário, ter um tumor localizado na cabeça ou no tronco, ser do sexo masculino, ter tumor ulcerado ou com metástases, estão também associados a menores taxas de sobrevivência e, como tal, a pior prognóstico.

É importante ter em conta estes factores pois influenciam todo o curso clínico da doença e consecutivamente a sobrevivência dos doentes. É necessário analisá-los aquando da elaboração da estratégia de seguimento do doente com melanoma, para adequá-la em termos de frequência das consultas e do próprio conteúdo do seguimento.

III – Objectivos do Seguimento

O seguimento de doentes com melanoma tem como principais objectivos: a detecção precoce de recorrências potencialmente tratáveis (locais, regionais e à distância), uma vez que há evidência, de associação entre a sua detecção precoce e taxas de sobrevivência mais altas (Garbe C *et al.* 2003); a detecção precoce de novos melanomas primários; a verificação da eficácia do tratamento; o fornecimento de informação, apoio e educação aos doentes e ainda a reunião de dados para investigação científica.

Como o risco de recorrência do melanoma se mantém por vários anos há uma grande necessidade de encontrar a melhor estratégia de seguimento para o doente e para o sistema de saúde. No entanto, não havendo um consenso internacional, geralmente o que é praticado é um acompanhamento regular baseado no senso comum e em observações anteriores.

Nalguns países europeus (Áustria, Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Holanda, Noruega, Polónia, Escócia, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido) África do Sul, Estados Unidos da América, Canadá, Austrália e Nova Zelândia, onde a incidência do melanoma é relativamente elevada, foram desenvolvidos protocolos e recomendações para o seguimento destes doentes, como se exemplifica nas **Tabela 2 a 5**. Segundo estes protocolos, os doentes com melanoma devem ser estadiados de acordo com o sistema de classificação da AJCC Tumor-Node-Metastasis (TNM) e, consoante o estadio, preconiza-se uma actuação terapêutica e um determinado esquema de seguimento.

O critério utilizado para desenhar a maioria das estratégias de seguimento é o risco de recorrência com base no estadio da doença, baseando-se em análises retrospectivas. Para os estadios I e II há estudos baseados na evidência relativamente ao comportamento do melanoma, o que não acontece para o estadio III, tendo como consequência a existência de recomendações com eficácia não demonstrada (Speijers *et al.* 2010).

Analisando as referidas recomendações é possível reunir informações em relação à frequência (número de consultas por ano após o diagnóstico), à duração total do seguimento, ao conteúdo das consultas e ao especialista que deverá acompanhar o doente.

País, Ano e Autor	Estadio	Estratégia	Conteúdo principal	Duração	Responsável
Reino Unido 2010 J. R. Marsden	<i>in situ</i>	Após tratamento cirúrgico estes doentes não necessitam de seguimento, uma vez que não há risco de metástases. Na consulta após cirurgia devem ser educados para auto-exame.			
	IA	2-4 visitas até 1 A	Educação para auto-exame.	1 A	Cuidados primários, se preparados.
	IB – IIIA	3-3 M durante 3 A 6-6 M durante 2 A	Educação para auto-exame; Sem testes adicionais rotineiros;	5 A	Cuidados primários, se preparados.
	IIIB, IIIC e IV ressecáveis	3-3 M durante 3 A 6-6 M durante 2 A Anual até aos 10 A	Educação para auto-exame; Sem testes adicionais rotineiros;	10 A	Equipas multidisciplinares especializadas em cancro da pele.
	IV irressecáveis	Estratégia definida de acordo com necessidade clínica. Propostos para participação em ensaios clínicos.			Equipas multidisciplinares especializadas em cancro da pele.

Tabela 2: Protocolo de seguimento após tratamento de doentes com melanoma – Reino Unido 2010.

M – meses; A – anos.

País, Ano e Autor	Estadio	Estratégia	Conteúdo principal	Responsável
EUA National Compre- hensive Cancer Network 2010 Wiston W. Tan	<i>in situ</i>	Consultas no mínimo anuais para toda a vida.	Exame completo da pele e educação para auto-exame mensal.	Não especificado.
	IA	3-12 M até 5 A; Visitas anuais até clinicamente necessário.	HC e EO; Exame anual completo da pele para toda a vida; Educação para auto-exame mensal.	Não especificado.
	IB - IV	3-6 M durante 2 A 3-12 M durante 2 A Visitas anuais até clinicamente necessário.	HC e EO Radiografia tórax, LDH e contagem das células sanguíneas circulantes cada 6-12 M (opcional); Exame anual completo da pele para toda a vida e educação para auto-exame mensal.	Não especificado.

Tabela 3: Protocolo de seguimento após tratamento de doentes com melanoma – EUA National Comprehensive Cancer Network 2010. M - meses; A – anos; HC – história clínica; EO – exame objectivo; LDH - desidrogenase láctica.

País, Ano e Autor	Estadio	Estratégia	Conteúdo principal	Duração	Responsável
Espanha Network of Catalan and Balearic Melano- ma Centers 2010 C. Mangas	<i>in situ</i>	Seguimento anual durante 3 a 5 anos.	HC e EO.	3 a 5 A	Não especificado.
	IA	3-6 M durante 2 A 6-6 M nos 3 A seguintes. Visitas anuais até clinicamente necessário.	HC e EO. Análises sanguíneas, LDH 6-6M ou anuais (2 A) e anuais nos 2 A seguintes. Radiografia tórax e ecografia abdominal (opcional) anuais nos primeiros 5 A.	5 a 10 A	Não especificado.
	IB e IIA	3-6 M nos primeiros 3 A e 6-6M durante os 2 A seguintes.	Sangue, LDH 2-4x ano (3 A), 6-6 M (2 A) e anual (últimos 5 A). Radiografia tórax e ecografia abdominal (opcional) 6-6 M (3 A) e anual até 10 A.	10 A	Não especificado.
	IIB, IIC e III	3-4 M durante 3 A 6-6 M durante 2 A Anual nos últimos 5 A	Sangue, LDH 2-4x ano (3 A), 6-6 M (2 A) e anual nos últimos 5 A. Radiografia tórax e abdominal 1-2x A (3 A) e anual durante 2 A.	10 A	Não especificado.

Tabela 4: Protocolo de seguimento após tratamento de doentes com melanoma – Espanha 2010. M - meses; A – anos; HC – história clínica; EO – exame objectivo; LDH - desidrogenase láctica.

País, Ano e Autor	Estadio	Estratégia	Conteúdo principal	Duração	Responsável
Australia e Nova Zelândia 2008 Maarten J. Speijers	I	2 consultas por ano até aos 5 A e anuais até aos 10 A.	HC, EO, auto-exame.	10 A	Médico à escolha do doente.
	II e III	3-4 consultas por ano até aos 5 A e anuais até aos 10 A.	Não especificado.	10 A	Não especificado.

Tabela 5: Protocolo de seguimento após tratamento de doentes com melanoma – Austrália e Nova Zelândia 2008. M - meses; A – anos; HC – história clínica; EO – exame objectivo.

IV - Frequência e duração do seguimento

A maior parte dos autores defende que durante os três primeiros anos após o diagnóstico o doente deve ter 3 a 4 consultas por ano (Speijers *et al.* 2010). Recomendações recentes referem que, tendo em mente a detecção precoce de recorrências, o intervalo entre duas consultas não deve exceder os 6 meses (Leiter *et al.* 2010), embora este assunto seja fonte de controvérsia. A maioria refere que a frequência das consultas deverá ser tanto maior quanto mais elevado o estadio da doença. Uma minoria das recomendações (Suécia, África do Sul e Escócia) defende a não existência de um esquema para os doentes consoante o seu estadio, mas sim um acompanhamento baseado nas características específicas do doente e do tumor. Tendo em conta que 80 a 90% das recorrências ocorrem nos três primeiros anos após o diagnóstico, verifica-se na maioria dos protocolos uma redução no número de consultas após o terceiro ano (Leiter *et al.* 2010) e uma nova redução após o quinto ano, dado o declínio rápido das recorrências após esse período descrito em alguns trabalhos (Francken *et al.* 2008).

Os protocolos que vão sendo reestruturados defendem uma estratégia cada vez mais personalizada e acordada entre o doente e o médico, tendo em conta para definir a frequência de consultas, o estadio da doença, o nível de ansiedade provocado pelas consultas e os factores de prognóstico já apresentados. Situações específicas como gravidez, imunossupressão, presença de múltiplos nevos atípicos, outras neoplasias da pele, idades extremas, entre outras condições, irão necessitar de um acompanhamento mais regular e com outras particularidades.

Trabalhos recentes defendem cada vez mais estratégias de seguimento com consultas menos frequentes e com objectivos mais específicos. Num estudo de Turner R. *et al* de 2011 comparou-se, em 2998 doentes tratados por melanoma (estadio I e II) entre 1985 e 2009 e seguidos no Instituto do Melanoma da Austrália, o efeito de um esquema de seguimento

menos regular que as recomendações praticadas presentemente na Alemanha, que preconizam um acompanhamento mais frequente. Um dos objectivos era verificar se ao esquema de seguimento menos intenso se associava um atraso no diagnóstico de recorrências e de novos melanomas primários. Numa das estratégias, baseada nas guidelines da Austrália e Nova Zelândia de 2008, como se pode ver na **Tabela 5**, durante os primeiros 5 anos os doentes com estadio IA e IB tinham consultas a cada 6 meses e nos 5 anos seguintes consultas anuais; nos doentes com estadio IIA, IIB e IIC as consultas eram de trimestrais durante os primeiros 5 anos e anuais nos 5 anos seguintes. Na outra estratégia, baseada num estudo do seguimento do melanoma (MELFO), para o estadio I as consultas foram anuais durante 10 anos; para o estadio IIA foram semestrais durante 2 anos e anuais durante os 8 anos seguintes; para os estadios IIB e IIC cada 4 meses havia uma consulta durante 2 anos, depois de 3 em 3 meses durante 3 anos e finalmente consultas anuais nos 5 anos seguintes. Os autores concluíram que um esquema de monitorização menos intenso poderia reduzir substancialmente o número de consultas com apenas um pequeno atraso (de um ano, no máximo) na detecção de recorrências e de um atraso ainda menor na detecção de novos melanomas primários. Referem ainda que uma forma de diminuir este atraso diagnóstico poderá ser ajustar a frequência do seguimento a cada paciente em particular, isto é, disponibilizando um maior número de consultas nos primeiros anos de seguimento e nos doentes com factores prognósticos mais desfavoráveis. Outros dados importantes verificados neste trabalho foram que: a maioria das recorrências ocorreu nos primeiros 5 anos de seguimento, principalmente no 1º ano, tendo como principais factores preditivos de recorrência o atingimento ganglionar e o estadio AJCC; as taxas de novos melanomas primários foram constantes durante os 10 anos de seguimento, tendo como principais factores prognósticos a idade e a data do diagnóstico do melanoma inicial.

No que diz respeito à duração, as consultas de seguimento são disponibilizadas geralmente até ao décimo ano após o diagnóstico, com visitas anuais nos últimos cinco anos (exemplo: Espanha, Austrália e Nova Zelândia, como se pode ver nas **Tabelas 4 e 5**). Em alguns protocolos, no entanto, é recomendado um seguimento para toda a vida tendo em conta o risco de novos melanomas primários e de outras neoplasias da pele, disponibilizando, por exemplo, um exame completo anual da pele (exemplo: EUA, como está indicado na **Tabela 3**). Há alguma divergência de opiniões quanto à duração do seguimento, pois alguns estudos revelam que após 10 anos de acompanhamento as consultas deixam de ter influência na sobrevivência e não se justificam em termos de custo-eficácia, excepto em situações muito específicas, porque as recorrências afectam apenas uma percentagem muito pequena de casos após esse período (Francken *et al.* 2006).

Num estudo de Leiter *et al* (2011), realizado na Alemanha, em que são acompanhados 33384 doentes com melanoma cutâneo (estádio I a III) durante 10 anos, os autores verificaram que, apesar da maioria dos novos melanomas primários ocorrer no primeiro e segundo anos após diagnóstico da doença inicial, cerca de 25% ocorreu após os 10 anos de seguimento. Após esta análise os autores defendem que para detecção precoce de novos melanomas seja feito um seguimento mais frequente (trimestral ou semestral) durante o primeiro ano e, no mínimo, anual a longo prazo, sem definirem uma duração limite do seguimento quando se trata de cumprir este objectivo. Referem ainda que uma das formas de identificar os doentes que mais beneficiam deste acompanhamento a longo prazo (após os 10 anos) será através da identificação de grupos de maior risco, como seja, doentes com síndrome de nevus displásicos. Outros factores de risco são referidos num artigo de Stam-Posthuma *et al* (2001) proveniente da Holanda, sendo eles: a existência de nevus displásicos no doente ou em familiares, a existência de história familiar de melanoma e o surgimento de melanoma em idades precoces. A presença destes factores implica a adequação das estratégias de

seguimento, defendendo os autores um seguimento anual para toda a vida, no sentido de detectar novos melanomas numa fase ainda precoce e com maior probabilidade de tratamento.

V - Conteúdo das consultas de seguimento

É recomendado uniformemente como essencial para todos os doentes a recolha da história clínica e o exame físico completo, incluindo o exame completo da pele e a palpação das cadeias ganglionares. A história clínica deverá incidir nos sinais que possam indicar doença recorrente como o aparecimento de novas lesões na pele e regiões ganglionares, nos sintomas gerais como fadiga, dispneia, cefaleias ou ainda sintomas gastro-intestinais. O exame físico deve incluir a cicatriz de excisão do tumor primário e a pele circundante para detectar eventuais recorrências locais, a pele entre o local do melanoma primário e a zona de drenagem ganglionar correspondente e ainda os respectivos gânglios para a pesquisa de eventuais metástases em trânsito e/ou recorrências ganglionares regionais. Alguns autores alertam para o facto de ser importante realizar um exame completo da pele, pois a maioria das recorrências ocorre numa região anatómica diferente da primeira lesão (Stam-Posthuma *et al.* 2001). A educação do doente tem vindo a ganhar importância, sendo que estudos recentes mostram que cada vez mais as recorrências e os novos melanomas primários são detectados pelo doente (Francken *et al.* 2000; Meyers *et al.* 2008; Turner *et al.* 2011). A educação consiste em instruir o doente a evitar exposição solar prolongada sem protecção ou exposição a radiação ultravioleta artificial, bem como em ensiná-lo a realizar mensalmente um auto-exame da pele e dos gânglios linfáticos periféricos, estando atento a possíveis alterações de zonas pigmentadas e alterações do volume, aparência ou outra característica dos gânglios superficiais. Os doentes deverão também ser alertados para o facto dos seus familiares em primeiro grau terem maior risco de melanoma (Dummer *et al.* 2010). Alguns protocolos defendem que os hospitais devem disponibilizar uma via rápida de acesso destes doentes a um especialista para o caso de surgir algum sinal ou sintoma inexplicável, evitando a espera até à próxima consulta (Marsden *et al.* 2010).

As recomendações suíças para o tratamento e seguimento dos doentes com melanoma incluem, embora não de forma especificada, a prestação de apoio psicológico aos doentes (Dummer *et al.* 2005).

VI - Exames complementares de diagnóstico

Alguns protocolos recomendam a realização rotineira de exames de imagem e/ou de laboratório para além da história clínica e do exame objectivo, dependendo do estadio da doença. Estes testes adicionais poderão incluir a ecografia para o rastreio de metástases ganglionares, a radiografia do tórax para as metástases pulmonares, a Tomografia Computorizada (TC), a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) para metástases à distância, a PET/TC ou ainda a quantificação de biomarcadores (teciduais e séricos) como a proteína S-100B e a desidrogenase láctica (LDH). O facto de estes testes serem realizados de forma rotineira levanta várias questões. Cada vez mais estudos indicam que os exames não são benéficos para o doente nem custo-eficazes quando realizados na ausência de sinais e sintomas, para além de que, se assim forem feitos, poderão estar associados a muitos falsos positivos, à posterior realização de procedimentos invasivos desnecessários e a níveis de ansiedade elevados (Bichakjian *et al.* 2011).

Naquele que foi considerado o primeiro estudo prospectivo de avaliação dos vários procedimentos usados no seguimento do melanoma, com base nos protocolos alemães implementados em 1994, mais de 70% das recorrências foram detectadas nas consultas de seguimento e apenas 17% pelo próprio doente após programas educacionais. Este estudo analisou 2008 doentes com melanoma de estadio I a IV, que se encontravam em programas de seguimento e decorreu entre 1996 e 1998, tendo sido publicado em 2003, com autoria de Garbe *et al.* Das recorrências detectadas nas consultas, 50% foi através do exame físico e a outra metade através de técnicas de imagem, sendo que assumiu particular importância a ecografia dos gânglios linfáticos com a taxa mais elevada de detecção precoce de recorrências.

A radiografia do tórax de rotina apresenta-se como um exame que, sem acrescentar grandes custos ao seguimento, poderá ser importante na medida em que permite a detecção de recorrências muito comuns (pulmonares) e com possibilidade de tratamento eficaz (Meyers *et al.* 2008).

Mesmo não havendo consenso no que diz respeito à necessidade de realização de exames e testes adicionais durante o seguimento, a maioria dos autores recomenda a sua utilização apenas quando há suspeita de doença recorrente ou em doentes sintomáticos.

VII - Responsabilidade do seguimento

Dependendo do país, os doentes são acompanhados por diferentes especialistas: Dermatologista, Cirurgião, Clínico Geral ou Oncologista. Segundo Livingstone *et al.* (2011) no primeiro estudo prospectivo do diagnóstico, tratamento e seguimento do melanoma, proveniente da Alemanha, 98,5% dos doentes em esquemas de seguimento são acompanhados por Dermatologistas, os restantes pelo Médico de Família e uma menor fracção por Oncologistas. Alguns protocolos (Canadá, França, Holanda, África do Sul, Suécia, Suíça e EUA) não especificam o responsável pelo acompanhamento, outros (Dinamarca) recomendam que a partir do quinto ano o seguimento seja feito pelo Clínico Geral e há ainda protocolos (Austrália e Nova Zelândia) em que é o doente a escolher o especialista que o acompanhará. Segundo as guidelines do Reino Unido de 2010 os doentes em estadio III e IV (AJCC) deverão ser seguidos por uma equipa multidisciplinar de especialistas em cancro da pele. Observa-se ainda que enfermeiros especialistas estão a ganhar responsabilidades neste campo.

Num estudo realizado no Reino Unido em 231 doentes inseridos num programa de seguimento, 70% dos participantes mostrou-se interessado em ser seguido pelo seu Clínico Geral 44% mostrou a mesma opinião desde que o médico tivesse experiência e capacidade para tal (Dancey *et al.* 2004). Por outro lado, no mesmo estudo, ao abordar 50 Clínicos Gerais, apenas 30% se mostrou disponível para esse acompanhamento, sendo que os restantes referiram como justificação a falta de experiência (27%), a falta de tempo (25%) e a falta de recursos (16%).

Não está comprovado qual o especialista mais adequado para o seguimento dos doentes com melanoma, em termos de impacto na sobrevivência, custo-eficácia e bem-estar do doente.

Uma abordagem multidisciplinar terá provavelmente impacto em todos estes aspectos e deverá, como tal, ser objecto de estudo.

VIII - Critérios para elaboração de protocolos

A maioria dos protocolos é proposta de acordo com o risco de recorrência da doença com base no seu estadiamento, através da análise de estudos de seguimento retrospectivos. Outras baseiam-se em dados de custo-benefício, na adesão dos doentes às estratégias existentes e ainda na opinião de peritos na matéria. É de grande importância na elaboração das recomendações avaliar simultaneamente quem detecta a maioria das recorrências, se o doente ou o médico durante as consultas.

Biopsia do gânglio sentinela

Este não é um tema abrangido pela presente revisão, importando apenas referir que, no que diz respeito ao seguimento, vários autores defendem que, ao ser realizada a biopsia do gânglio sentinela, se reúne mais informações para um estadiamento mais preciso e conseqüentemente será possível definir uma estratégia de seguimento mais personalizada (Speijer *et al.* 2010; Francken *et al.* 2009). De tal forma que, se a biopsia indicar a presença de células tumorais está geralmente aconselhada a linfadenectomia completa e um acompanhamento mais frequente do que se o resultado fosse negativo. Algumas normas já incluem este procedimento como padrão na prática clínica, pelo seu importante valor prognóstico.

IX - Relação custo - benefício

Para além de definir estratégias, cujo objectivo central é o bem-estar do doente, há que considerar o impacto do seguimento em termos de custos para o sistema de saúde, a fim de alcançar um equilíbrio entre custo e benefício. Neste sentido e de acordo com estudos realizados, embora não muito abundantes, a maioria dos autores recomenda que as estratégias para o seguimento de doentes com melanoma sejam baseadas no risco de recorrência dado pelo estadio, de tal forma que:

- ❖ doentes com estadio mais elevado tenham consultas mais frequentes;
- ❖ a frequência deva ir diminuindo ao longo do tempo, pois o risco de recorrência também segue essa tendência;
- ❖ o seguimento por consultas deva ser disponibilizado durante 10 anos, período em que ocorrem mais recorrências e a partir do qual será mais importante a educação no sentido do auto-exame, algo que pode ser mantido durante toda a vida (Francken *et al.* 2005; Leiter *et al.* 2010).

Vários autores analisam a questão da frequência das consultas e defendem que, como a maioria das recorrências é detectada pelo doente, mesmo estando este inserido num programa de seguimento com consultas frequentes, será seguro e economicamente eficaz reduzir o número de consultas e apostar na educação dos doentes em simultâneo (Francken *et al.* 2006).

Em relação ao conteúdo, na maioria dos artigos revistos, os únicos procedimentos que comprovaram ser custo-eficazes quando realizados de forma rotineira em doentes assintomáticos foram a história clínica e o exame objectivo.

Considerando o médico responsável, verifica-se que há uma diferença significativa de custos se for um especialista a realizar o seguimento ou um clínico geral, sendo que será mais benéfico neste aspecto o clínico geral (Dancey *et al.* 2004), embora seja uma questão muito importante investigar até que ponto está este médico apto a seguir estes doentes, ou uma parte deles. Outra possibilidade, também em discussão actualmente, é o recurso a enfermeiros especialistas, como uma opção mais acessível em termos económicos, havendo necessidade de mais estudos.

Como já referido anteriormente, as recomendações recentes realçam a importância de uma estratégia personalizada e essa parece ser também mais adequada em termos de gastos em saúde, pois havendo uma estratégia base com possíveis adaptações ao doente em particular evitam-se consultas e exames desnecessários, promove-se o bem-estar físico e psicológico dos doentes e assim uma melhor gestão de recursos. Aliar a esta estratégia personalizada uma aposta na educação do doente e dos seus familiares, tem-se mostrado algo que, simples e sem custos adicionais, tem grande eficácia, pois provavelmente aumenta o número de recorrências precocemente detectadas e com maior potencial de cura.

X - Influência do seguimento na sobrevivência

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento da incidência e a um elevado número de mortes associadas ao melanoma. Por outro lado, também se assistiu a um aumento nas taxas de sobrevivência de doentes diagnosticados com melanoma, nomeadamente nos Estados Unidos da América, em alguns países da Europa e na Austrália, devido à estabilização das taxas de mortalidade. Segundo Tryggvadóttir *et al.* (2010), num estudo que analisou a sobrevivência em doentes diagnosticados com melanoma entre 1964 e 2003 nos países nórdicos europeus e seguidos até 2006, apenas uma pequena percentagem desse aumento da sobrevivência se devia a avanços no tratamento da doença, pois não foram feitas grandes alterações nesse aspecto. O que é realçado é o efeito de programas e campanhas nacionais de prevenção do melanoma e de educação pública no sentido de informar e alertar para os factores de risco e para a necessidade de recorrer ao médico caso surjam alterações, tornando o diagnóstico mais precoce. Realça ainda o impacto que a definição de recomendações tem nesse aumento da sobrevivência dando o exemplo prático da Suécia, onde se verificaram as taxas mais altas de sobrevivência de todos os países nórdicos nesse período, em grande parte devido à implementação de protocolos para o diagnóstico, tratamento e seguimento do melanoma e devido aos programas educacionais. A educação do doente, no sentido em que contribui para uma detecção mais precoce de recorrências mostra-se como uma forma de influenciar positivamente a sobrevivência (Francken *et al.* 2006).

Segundo Francken *et al.*, num estudo prospectivo realizado em 2006 na Austrália, a sobrevivência não é significativamente diferente em termos estatísticos sendo o doente ou o médico a detectar as primeiras recorrências do melanoma. Como, também neste estudo, cerca de três quartos das recorrências foram detectadas pelo doente (ou companheiros, ou familiares), levanta-se a questão de reduzir a frequência das consultas sem interferir na

sobrevivência. Num estudo de Meyers et al realizado na Carolina do Norte em 2008 concluiu-se não haver diferenças significativas na sobrevivência independentemente da forma como as recorrências foram detectadas (doente, médico ou meios complementares de diagnóstico). Outros autores verificaram uma diferença significativa entre a sobrevivência dos doentes com diagnóstico precoce de recorrências e aqueles com diagnóstico tardio, sendo que beneficiaram os doentes com diagnóstico precoce, pois têm maior possibilidade de tratamento e apresentam maiores taxas de cura (Garbe *et al.* 2003), enfatizando assim a importância de um acompanhamento regular, que possibilita maior precocidade diagnóstica, com impacto positivo na sobrevivência.

Dado o debate relativamente ao benefício da intervenção psicológica na sobrevivência e precocidade de recorrências durante o seguimento destes doentes, foi realizado em 2003 nos EUA um estudo que avaliou estes parâmetros (Fawzy *et al.* 2003). Formaram-se dois grupos, um com intervenção psico-educacional durante o seguimento e outro funcionando como grupo controlo, cada um com 34 elementos. Os investigadores observaram que numa fase inicial (após 6 meses) este apoio proporcionou uma diminuição do stress psicológico e uma melhoria dos mecanismos de resposta ao stress (*coping*). Aos 5-6 anos, no grupo de intervenção, verificou-se uma tendência para um maior período livre de recorrências ($p=0,09$) e uma diminuição estatisticamente significativa da mortalidade ($p=0,03$) comparativamente com o grupo controlo. Após 10 anos o que se verificou foi que os benefícios em termos de sobrevivência foram diminuindo ao longo do tempo, deixando de ser significativos e a tendência para menores taxas de recorrência deixou de ser aparente. Controlando outros factores prognósticos a intervenção psico-educacional continuou sem benefícios adicionais significativos no que diz respeito às recorrências, mas ao nível da sobrevivência funciona como um factor influenciador positivo, com potencial benefício.

XI - Qualidade de vida ao longo do seguimento

Qualidade de vida é um termo que engloba o bem-estar físico, emocional, funcional e social do indivíduo. O melanoma, considerado actualmente uma doença crónica emergente, pode afectar consideravelmente esse equilíbrio. De acordo com dados recentes, cerca de um terço dos doentes seguidos por melanoma apresenta níveis significativos de stress, sobretudo aquando do diagnóstico e nas fases precoces do seguimento, diminuindo depois ao longo do tempo (Cornish *et al.* 2009).

Um estudo realizado no Hospital Universitário de Porto Alegre (Barbato *et al.* 2010) procurou avaliar a qualidade de vida numa amostra de doentes incluídos em programas de seguimento de melanoma. Tentou esclarecer a importância dessa avaliação nas várias etapas da doença para poder apoiar de forma personalizada o doente a nível físico e emocional, nomeadamente no controlo da ansiedade provocada pelas próprias consultas. Utilizou o questionário Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) e procurou analisar quais os factores que interferem positiva e negativamente na qualidade de vida destes doentes. A presença de um companheiro e história familiar de melanoma revelaram estar associados a melhor qualidade de vida, ao contrário da presença de metástases e menores níveis de escolaridade. Os autores recomendam que questionários como este sejam utilizados durante o seguimento dos doentes com melanoma, para adaptar a estratégia às necessidades específicas do doente, beneficiando o indivíduo e o sistema de saúde.

Noutro estudo populacional realizado na Alemanha em 2011 (Holterhues *et al.*) foram contactados 699 sobreviventes de melanoma diagnosticado entre 1998 e 2007 obtendo-se cerca de 80% de respostas a questionários que pretendiam analisar o impacto do melanoma em vários aspectos da qualidade de vida e os respectivos determinantes. Os testes aplicados foram o 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), ainda não testado formalmente em

doentes com melanoma, o questionário Impact of Cancer (IOC) e outras questões específicas para esta doença. Este estudo evidenciou a área social (convívio social e familiar, viagens) como sendo a mais negativamente afectada pelo melanoma e a área existencial (esperança e espiritualidade) como a mais positivamente influenciada. Concluiu-se que separadamente questionários genéricos e específicos para situações de cancro não serão suficientemente sensíveis sobretudo para doentes com estadios iniciais do melanoma. Isto porque se verificou que os resultados obtidos não diferiam significativamente da população alemã em geral, ao contrário do esperado. Uma solução proposta foi, dada a importância desta avaliação, a combinação de questões genéricas e outras específicas num só teste, desta forma mais adequado para avaliar o impacto do melanoma na qualidade de vida. De realçar também o facto do impacto mais substancial do melanoma no sexo feminino e em doentes com outras comorbilidades, segundo este estudo, e a conseqüente possível necessidade de cuidados adicionais nestes grupos, sobretudo durante o seguimento.

Vários autores defendem que questionários como o FACT-M, específico para o melanoma e desenvolvido para aplicação em investigação, sejam utilizados pelos médicos para identificar rigorosamente os doentes com elevados níveis de stress e que necessitam de intervenções psico-educacionais ou adequação do esquema de seguimento. Num estudo realizado em 2008 por Cormier *et al* foi analisada a validade e a fiabilidade deste teste, após a sua aplicação em 273 doentes com melanoma (estadio I a IV), através da sua comparação com outros testes e escalas. A versão final deste teste avalia domínios como o bem-estar físico, emocional e social, destina-se a ser aplicado em ensaios clínicos para analisar a qualidade de vida e suas variações ao longo do tempo. Os investigadores concluíram que o FACT-M é uma forma válida e de confiança de avaliar várias dimensões da qualidade de vida dos doentes com melanoma em ensaios clínicos, sensível a modificações e a diferentes estadios, embora este estudo tenha algumas limitações.

Relativamente à visão que os doentes têm do seguimento a maioria considera as consultas úteis, sobretudo porque ficam mais aliviados e confiantes, e também porque é uma oportunidade de esclarecer dúvidas e de pesquisar recorrências (Dancey *et al.* 2004).

XII – Conclusões

Com este artigo foram analisadas as recomendações para o seguimento após tratamento de doentes com melanoma, tumor com uma incidência crescente. Embora não haja consenso internacional para a forma de realizar este seguimento, o que se pode constatar é que existem diferentes protocolos com ideias gerais semelhantes e adequadas ao país onde surgiram.

A pertinência desta revisão reside nos benefícios em termos de sobrevivência e qualidade de vida de um seguimento adequado, nomeadamente na detecção precoce de recorrências e de novos melanomas primários, no fornecimento de informação e educação ao doente, na verificação da eficácia do tratamento e na reunião de dados para investigação científica. Segundo várias fontes cerca de 80% dos doentes com melanoma irá sobreviver, mas permanece o risco da sua doença progredir, pelo que esta é considerada uma doença crónica, ameaçadora da vida que, como tal, justifica a procura do seguimento mais adequado e eficaz.

Durante a análise dos artigos aqui revistos foi possível verificar que os países com taxas de incidência mais elevadas foram desenvolvendo ao longo dos anos recomendações e estratégias para seguir estes doentes e os restantes países praticam no geral um acompanhamento regular baseado no senso comum e na experiência desses centros.

A maioria dos protocolos é feita de acordo com o risco de recorrência baseado no estadio (AJCC-TNM) da doença, protocolos esses para serem aplicados após tratamento adequado da lesão inicial.

Relativamente à frequência do seguimento, a ideia unificadora é a de um acompanhamento mais frequente quanto mais elevado for o estadio. Da mesma forma, a maioria dos protocolos preconiza uma diminuição do número de consultas após o terceiro ano de seguimento por diminuição comprovada das recorrências após esse período e nova redução após o quinto ano,

pelos mesmos motivos. No geral, este acompanhamento é disponibilizado até ao décimo ano, com consultas anuais nos últimos cinco anos, pois não se justifica em termos de custo e eficácia um seguimento mais prolongado.

À medida que os protocolos vão sendo reformulados, verifica-se uma tendência para personalizar e definir uma estratégia acordada entre o médico e o doente, de acordo, não só com o estadio e factores de prognóstico, mas também considerando a ansiedade que as consultas possam originar. Seguidos menos intensos e mais específicos são alvo de estudo actualmente e tanto as necessidades físicas como as psicológicas são tidas em conta. Trata-se de adequar as próprias estratégias ao doente em questão.

É recomendado uniformemente como essencial para todos os doentes a recolha da história clínica e a realização do exame objectivo completo em todas as consultas. A educação do doente tem vindo a ganhar um lugar de destaque, pela sua importância durante o período de seguimento e posteriormente. Importante realçar que a educação assume após os 10 anos habituais de seguimento um papel de relevo, não só para o diagnóstico de recorrências, mas também de novos melanomas primários que surgem muitas vezes após esse período e que beneficiariam, segundo alguns autores, de um acompanhamento a longo prazo. Não há um consenso quanto à necessidade de realização de exames e testes adicionais durante o seguimento, o que se analisou foi que, embora alguns protocolos definam exames específicos, a grande maioria dos autores recomenda a sua utilização apenas na suspeita de doença recorrente ou em doentes sintomáticos.

Não está comprovado qual o responsável mais adequado para realizar o seguimento, em termos de impacto na sobrevivência, no custo e no bem-estar do doente.

Em muitos dos artigos aqui revistos é abordada a questão dos custos que o seguimento envolve. Embora não muito abundantes, há algumas recomendações que evidenciam uma boa

relação custo-benefício no que diz respeito à frequência das consultas ser maior em estadios mais elevados e ir diminuindo ao longo do tempo, à duração do seguimento ser no geral de dez anos e à preferência da história clínica e do exame objectivo em detrimento de exames complementares quando o doente está assintomático. O próprio facto da estratégia ser personalizada e acordada entre o médico e o doente parece ser benéfica em termos de gastos em saúde pois possibilita uma melhor gestão de recursos. Outro ponto fulcral desta procura por equilíbrio entre bem-estar e custos é a aposta na educação do doente e dos seus familiares/companheiros, que pode e deve ser desenvolvida durante todo o processo, pois não acarreta custos adicionais, é simples e tem-se mostrado muito eficaz, até porque a maioria das recorrências e muitos dos novos melanomas primários são detectados pelo doente ou seus familiares/companheiros.

Com as actuais restrições económicas a nível da saúde, dever-se-á explorar métodos mais económicos e igualmente eficazes para o seguimento, aceitáveis para os doentes e para os profissionais de saúde. Uma das soluções poderia ser o acompanhamento de uma parte dos doentes pelo clínico geral, mesmo que seja necessário investir na formação desses clínicos. Para doentes com patologia mais complexa, poderiam ser propostas consultas de seguimento num centro especializado alternadas com consultas no médico de família. Outras opções incluem um seguimento efectuado por enfermeiros especialistas com cuidados partilhados com Dermatologia ou Oncologia. Estas opções, em princípio mais económicas, deverão ser alvo de estudo para avaliar a sua eficácia e aplicabilidade e a sua aceitabilidade na população médica e doente.

A qualidade de vida não é um tema abordado em grande parte dos protocolos, mas estudos recentes recomendam que sejam aplicados questionários que avaliem o bem-estar físico, funcional e emocional durante esse seguimento para, se necessário, adaptar a estratégia em benefício não só do doente mas também do sistema de saúde. Questionários como o FACT-M

quando aplicados facilitam a identificação dos doentes com maiores níveis de stress provocados pelas consultas e que beneficiariam de intervenções psico-educacionais ou até de uma adaptação do esquema de seguimento. Esta referência à avaliação da qualidade de vida e reforço da necessidade de avaliar as várias dimensões do doente vem de encontro à ideia de que o seguimento não tem como objectivo único a detecção de recorrências ou de novos melanomas primários, mas também deverá ser uma forma de transmitir confiança e uma oportunidade de dar apoio psicológico aos doentes. Pesquisas futuras deverão centrar-se no impacto dos regimes personalizados na qualidade de vida do doente.

Conclui-se que, após a reunião e análise dos vários trabalhos para a realização desta revisão, para o estabelecimento de protocolos mais amplamente aceites seria necessário realizar estudos prospectivos e baseados na evidência que comparem as várias estratégias de seguimento, a fim de determinar qual a que tem melhores resultados em termos de sobrevivência, qualidade de vida e custos.

XIII – Bibliografia

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, *et al* (2009) Final Version os 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 27:6199-6206.
2. Barbato MT, Bakos L, Bakos RM, *et al* (2011) Predictors of quality of life in patients with skin melanoma at the dermatology department of the Porto Alegre Teaching Hospital. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 86:249-256.
3. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, *et al* (2011) Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of American Academy of Dermatology* 65 (5): 1032-47.
4. Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, *et al* (2008) Prospective assessment of the reliability, validity and sensitivity to change of the Funtional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *American Cancer Society* 112(10):2249-57.
5. Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, *et al* (2009) A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 6): vi51–vi58.
6. Dancey A, Rayatt S, Courthold J, Roberts J. (2005) Views of UK melanoma patients on routine follow-up care. *British Journal of Plastic Surgery* 58, 245–250.
7. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, *et al* (2010) Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21:194-197.
8. Dummer R, Panizzon R, Bloch PH, Burg G (2005) Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Dermatology* 210: 39-44.
9. Francken AB, Accortt NA, Shaw HM, *et al* (2008) Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma. *Br. J. Surg.* 95, 1401–1407.

10. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ (2005) Follow-up in patients with localized primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncology* 6:608-621.
11. Francken AB, Hoekstra HJ (2009) Follow-up of melanoma patients: the need for evidence-based protocols. *Annals of Surgical Oncology* 16:804-805.
12. Francken AB, Shaw HM, Accort NA, *et al* (2007) Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 1924–1933.
13. Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW (2003) Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 60(1):100-3.
14. Garbe C, Paul A, Kohler-Späth H, *et al* (2003) Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma; recommendations for an effective follow-up strategy. *Journal of Clinical. Oncology* 21, 520–529.
15. Hohnheiser AM, Gefeller O, Göhl J, *et al* (2011) Malignant melanoma of the skin: long-term follow-up and time to first recurrence. *World Journal of Surgery* 35:580-589.
16. Holterhues C, Cornish D, van de Poll-Franse LV, *et al* (2011) Impact of melanoma on patients' lives among 562 survivors: a Dutch population-based study. *Arch Dermatology* volume 147(2):177-85.
17. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, *et al* (2011) Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: An analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology* 66(1):37-45.

18. Leiter U, Eigentler TK, Forschner A, *et al* (2010) Excision guidelines and follow-up strategies in cutaneous melanoma: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 28:311-315.
19. Livingstone E, Windemuth-Kieselbach C, Eigentler TK, *et al* (2011) A first prospective population-based analysis investigating the actual practice of melanoma diagnosis, treatment and follow-up. *European Journal of Cancer* 47:1977-1989.
20. Mangas C, Paradelo C, Puig S, *et al* (2010) Initial evaluation, diagnosis, staging, treatment, and follow-up of patients with primary cutaneous malignant melanoma. Consensus statement of the Network of Catalan and Balearic Melanoma Centers. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 101:129-142.
21. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, *et al* (2010) Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *The British Journal of Dermatology* 163:238-256.
22. Nieweg O.E., Kroon B.B. (2006) The conundrum of follow-up: should it be abandoned? *Surgical Oncology Clinics of North America* 15:319-330.
23. Sondak VK, Leachman SA (2011) Individualizing Follow-Up for Patients with Early-Stage Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 29(35):4606-8.
24. Speijers MJ, Francken AB, Hoekstra-Weebers JEHM, *et al* (2010) Optimal Follow-up for Melanoma. *Expert Review of Dermatology* 5:461-478.
25. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, *et al* (2010) Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncologica* 49:665-672.
26. Turner RM, Bell KJ, Morton RL, *et al* (2011) Optimizing the Frequency of Follow-Up Visits for Patients Treated for Localized Cutaneous Melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 29(35): 4641-6.