

Обследование всей поверхности тела при скрининге на рак кожи у пациентов с подозрительными симптомами

Джузеппе Ардженциано, доктор медицины^a; Ирис Залодек, доктор медицины^b; Райнер Хофманн-Велленхоф, доктор медицины^b; Ренато Маркьори Бакос, доктор медицины, магистр наук^c; Вильма Бергман, доктор медицины^d; Андреас Блюм, доктор медицины^e; Паоло Бриганелли, доктор медицины^f; Хорацио Кабо, доктор медицины^g; Филомена Кальтаджироне, доктор медицины^h; Катерина Катрикалья, доктор медициныⁱ; Маурицио Коппини, доктор медицины^j; Лукас Дьюэс, доктор медицины^c; Мария Грация Франсиа, доктор медицины^k; Алессандро Гарроне, доктор медицины^f; Бенгу Герчекер Турк, доктор медицины^l; Джованни Гильотти, доктор медицины^m; Джейсон Джиэйкомел, бакалавр медицины и бакалавр хирургииⁿ; Жан-Ив Журан, доктор медицины^o; Джеральд Хлэйвин, бакалавр наук^p; Николь Кукутч, доктор медицины^d; Дарио Липари, доктор медицины^h; Дженнаро Мелькионда, доктор медицины^q; Фейцал Оздемир, доктор медицины^l; Джованни Пеллакани, доктор медицины^{i,j}; Риккардо Пелликано, доктор медицины^q; Сусана Пуйг, доктор медицины^r; Массимильяно Скальвенци, доктор медицины^k; Ана Мария Сортино-Ракоу, доктор медицины^s; Анна Роза Виргили, доктор медицины^t и Харальд Киттлер, доктор медицины^u.

Неаполь, Турин, Палермо, Рим, Модена, Генуя, Сан-Джованни-Ротондо и Феррара, Италия; Вена, Австрия; Порто-Алегри и Сан-Пауло, Бразилия; Лейден, Нидерланды; Констанц, Германия; Буэнос-Айрес, Аргентина; Борнова Измир, Турция; Южный Перт, Западная Австралия; Немур, Франция и Барселона, Испания.

Предпосылка: дискуссия вокруг значения **обследования всей поверхности кожи** тела (далее - ОВПК) при скрининге на рак кожи.

Цель: Мы ставили целью определить, может ли ОВПК быть полезным для пациентов с локализованными симптомами кожи, которые ещё не проходили ОВПК.

Методы: В течение 18 месяцев для последующего участия в проспективном, полицентричном, кросс-секционном исследовании отбирались взрослые пациенты. Врачи сначала обследовали проблемные участки, потом ещё не осматривавшиеся участки, а затем проводили ОВПК. Подозрительные новообразования, обнаруженные при этих двух обследованиях, вырезались или проводилась их биопсия. Основными полученными результатами были показатель абсолютных и относительных рисков пропуска рака кожи и количество пациентов, которых нужно обследовать для обнаружения меланомы или другой злокачественной патологии. Вторичным показателем была пропорция ложно-положительных результатов, полученная с помощью ОВПК.

Результаты: Мы обследовали 14,381 пациента и с помощью ОВПК обнаружили 40 (0,3%) пациентов с меланомой и 299 (2,1%) с одним, по крайней мере, немеланоцитарным раком кожи. Подозрительные новообразования, обнаруженные с помощью ОВПК у 195 (1,3%) пациентов, оказались доброкачественными. Мы установили, что для обнаружения одного злокачественного новообразования с помощью ОВПК необходимо 47 пациентов, а для обнаружения меланомы – 400 пациентов. Риск пропуска одной злокачественной патологии, если ОВПК не проводилось, был равен 2,17% (95% интервал достоверности 1,25-3,74). Факторами, значительно увеличивающими шанс обнаружения рака кожи, были возраст, мужской пол, ранее отмечавшийся немеланоцитарный рак кожи, светлый тип кожи, опухоли на коже как повод для консультации у врача и присутствие подозрительных новообразований на проблемных или ещё не осматривавшихся участках кожи.

Ограничения: Влияние ОВПК на смертность от рака кожи не рассматривалось.

Заключение: ОВПК улучшает диагностику рака кожи у пациентов с локализованными кожными симптомами и демонстрирует низкий показатель ложно-положительных результатов (Журнал Американской Академии дерматологии, 2012 г., № 66, стр. 212-9).

Ключевые слова: дерматоскопия, меланома, немеланоцитарный рак кожи, пигментные новообразования кожи, скрининг, обследование всей поверхности кожи тела.

^aОтделение дерматологии Второго Университета Неаполя; ^bОтделение дерматологии Медицинского Университета Граца; ^cОтделение дерматологии Федерального Университета Рио-Гранде-ду-Соль в Порто-Аллегри; ^dОтделение дерматологии Медицинского Центра Лейденского Университета; ^eЧастная и педагогическая практика по дерматологии, Констанц; ^fОтделение онкогематологии и дерматологии Больницы Сан-Джованни Баттиста, Турин; ^gОнкологическая больница Ангель Роффо Университета Буэнос-Айреса; ^hОтделение дерматологии Университета Палермо; ⁱОтделение дермато-онкологии Дерматологического Института Санта-Мария и Сан-Галликано, Институт клинической физиотерапии в Риме; ^jОтделение дерматологии Университета Модены и Реджо-Эмилии; ^kОтделение дерматологии Университета Федерико II в Неаполе; ^lФакультет медицины Университета Эге, Борнова Измир; ^mОтделение дерматологии Больницы Сан-Мартино, Генуя; ⁿМедицинский центр на улице Мендса, Южный Перт; ^oЦентр дерматологии, Немур; ^pОтделение медицинской статистики Медицинского Университета Вены; ^qОтделение дерматологии Учреждения госпитализации и лечения на научной основе Дома облегчения страданий, Сан-Джованни-Ротондо; ^rГруппа меланомы Отделения дерматологии Клинической больницы Института биомедицинских исследований Августа Пи и Суньера и Центр биомедицинских исследований Сети редких заболеваний, Институт здоровья Карлоса III, Барселона; ^sОтделение дерматологии Больницы № 9 Жулиу, Сан-Паулу; ^tОтделение дерматологии Университета Феррары; ^uФакультет дерматологии Отделения общей дерматологии Медицинского Университета Вены.

212

Одним из рекомендуемых методов, улучшающих диагностику на ранних стадиях меланомы, особенно у пациентов с высоким риском – например таких, у которых была личная или семейная история рака кожи, является обследование всей поверхности кожи тела (ОВПК) – это визуальное обследование всей поверхности кожи пациента для выявления новообразований, подозрительных на рак кожи. Например, рекомендации Американского ракового общества советуют, чтобы скрининги на рак, включая обследование кожи, были частью общих периодических обследований состояния здоровья.¹ Однако, опросы как терапевтов, так и дерматологов говорят о том, что большинство респондентов не проводят систематический скрининг своих взрослых пациентов на рак кожи.^{2,3}

Рабочая группа Американской профилактической службы недавно пришла к заключению, что информация, имеющаяся в отношении большей части взрослого населения, недостаточна для оценки вреда или пользы ОВПК врачом-терапевтом в целях ранней диагностики рака кожи.⁴ Хотя при скрининге могут быть выявлены ранние стадии рака кожи, Рабочая группа Американской профилактической службы возражает, что существует критический недостаток фактов в

поддержку гипотезы о том, что ранняя диагностика ведёт к уменьшению заболеваемости и смертности от рака кожи.⁴ Так как информации о вреде мало, Рабочая группа Американской профилактической службы не может оценить размер вреда, связанного со скринингом. Например, ложно-положительные результаты могут приводить к увеличению числа неоправданных биопсий и вырезаний и росту беспокойства пациентов. Другая проблема заключается в том, что при скрининге преимущественно обнаруживается медленно растущий рак с небольшим потенциалом метастазирования и низким показателем смертности как возможным следствием тщательного лечения.

Краткое резюме

- Значение обследования всей поверхности кожи тела для скрининга на рак кожи у пациентов с локализованными симптомами кожи является дискуссионным.
- Мы изучили 14,381 пациента с помощью обследования всей поверхности кожи тела и подсчитали, что нужно обследовать 47 пациентов (95% интервал достоверности 28-80) для обнаружения одной злокачественной патологии и 400 пациентов (95% интервал достоверности 182-910) для диагностики одной меланомы.
- Факторами, значительно влияющими на шансы обнаружения рака кожи в многовариантном анализе, были возраст, предыдущие случаи рака кожи, светлый тип кожи, кожные новообразования как повод для консультации у врача и присутствие сомнительных новообразований на проблемных или необследованных участках кожи.

Пока дополнительная информация не решит вопрос о том, какое влияние может оказывать скрининг на рак кожи на клинические результаты у большинства взрослого населения, не будет ясно, должны ли дерматологи проводить ОВПК всех пациентов, или они должны будут ограничить скрининговые обследования только пациентами с высоким риском рака кожи.

Мы провели проспективное полицентричное обследование пациентов с локализованными симптомами кожи, которые не могли бы пройти ОВПК обычным путём. Главными результатами исследования были абсолютные и относительные риски пропуска рака кожи в отсутствие ОВПК и оценочное количество пациентов, обследованных с помощью ОВПК, для обнаружения по меньшей мере одного рака кожи. Как вторичный результат, мы оценили количество ложно-положительных результатов, полученных при ОВПК.

МЕТОДЫ

Эксперимент был организован как проспективное, полицентричное, кросс-секционное исследование (регистрационный № NCT00765193 на www.clinicaltrials.gov) и утверждён Этическим советом Медицинского Университета Граца, Австрия. Участниками были дерматологические клиники, аффилированные с академическими институтами (12 адресов) и частными практиками (4 адреса). Количество пациентов, отобранных по каждому адресу, варьировало от 222 до 1921 (в среднем 984 пациента). Все пациенты дали сознательное письменное согласие.

В течение 18 месяцев отбирались для последующего участия взрослые пациенты, нуждающиеся в консультации дерматолога вследствие локализованных симптомов кожи (например, проявляющихся на определённых ограниченных участках кожи). Критериями вырезания были присутствие кожных патологий, расположенных на всём покрове; кожные симптомы, требующие ОВПК для диагностики и лечения; возраст менее 18 лет и отказ от дачи сознательного согласия. Мы использовали электронную таблицу для записи данных о пациенте, которые включали возраст, пол, тип кожи (по классификации Фитцпатрика), общее число новообразований, личную историю

меланомы и/или немеланоцитарного рака кожи, площадь локализованного симптома на коже и главную причину консультации.

Клиницисты выполняли двухступенчатое обследование на рак кожи с клиническим изучением отдельных новообразований с помощью дерматоскопии, когда это было необходимо.

Источники финансирования: нет.

Конфликт интересов: Не заявлен.

Принято к публикации 28 декабря 2010 г.

Заявки на распечатку: Джузеппе Арджентиано, доктор медицины, Отделение дерматологии, 1-е медицинское отделение, Больница Санта Мария Нуова Виале Рисорджименто 80, 42100 Реджо-Эмилия, Италия. E-mail: g.argenziano@gmail.com.

Опубликовано онлайн 15 июля 2011 г.

0190-9622/\$36.00

©2011 Американская академия дерматологии, Инк.

Doi:10.1016/j.jaad.2010.12.039

214 Арджентиано и др.

Журнал Американской Академии дерматологии, февраль 2012 г.

Используемые сокращения:

НРК – немеланоцитарный рак кожи
КНИ – количество, необходимое для исследования
ОВПК – обследование всей поверхности кожи (тела)

В первую очередь врачи произвели осмотр только проблемных участков, а также ещё не осматривавшихся участков кожи; при этом были отмечены все новообразования с признаками меланомы или НРК. Следующим шагом было проведение ОВПК. После этих двух обследований были удалены новообразования с признаками меланомы или НРК, или же была проведена их биопсия. По каждому новообразованию, которое было вырезано или подверглось биопсии, был задокументирован гистопатологический диагноз.

Статистический анализ

Непрерывные переменные были представлены как средние значения или стандартные отклонения, пока они не интерпретировались иначе. Пропорция "доброкачественные/меланома" означает отношение числа удалённых доброкачественных новообразований к числу меланом, обнаруженных с помощью ОВПК.

Были вычислены одномерные модели логистической регрессии с учётом кластерных эффектов в разных центрах (обобщенная линейная смешанная модель). Было показано правило оценки абсолютного риска и соотношения шансов со связанным с ними интервалом достоверности в 95%. Количество, необходимое для исследования (КНИ), было вычислено как величина, обратная абсолютному риску, рассчитанному по обобщенной линейной смешанной модели. Было проведено

сравнение значений по каждому фактору с предварительно установленным значением – например, по фактору "возраст" все категории сравнивались со значением <30 лет. Мы проверили каждое из этих попарных сравнений относительно нулевой гипотезы, предполагая равенство этих уровней (альфа = 0,05). Мы провели анализ тестов отклонений на связь факторов с результатами с учётом многообразия (корректировка Бонферрони). Все важные факторы были включены в многовариантную логистическую регрессионную смешанную модель. Вычисления проводились с помощью программы SAS, версия 9.1.3, SAS Institute Inc., г. Кэри, Северная Каролина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 79,841 пациента, которые обратились в один из центров исследования по поводу кожных проблем, 14,381 (18%) соответствовали критериям на включение/исключение и согласились участвовать в данном исследовании (Рис. 1). У большинства пациентов, исключённых из исследования (41,240/65,460 или 63%), были кожные симптомы, требующие ОВПК для диагностики и лечения. Таблица 1 суммирует демографию пациентов. Средний возраст пациентов был 49,4 года (стандартное отклонение $\pm 18,4$ года), а 55,5% были женского пола. Почти две трети (65,6%) принимавших участие в исследовании пациентов обратились за консультацией по поводу воспалительного или инфекционного заболевания кожи. Большинство пациентов имело второй (31,9%) или третий (47,6%) тип кожи и число новообразований менее 11 (53,5%), или между 11 и 50 (33,7%). В целом, 259 (1,8%) пациентов рассказали об истории меланомы, а 784 (5,3%) поведали об истории НРК.

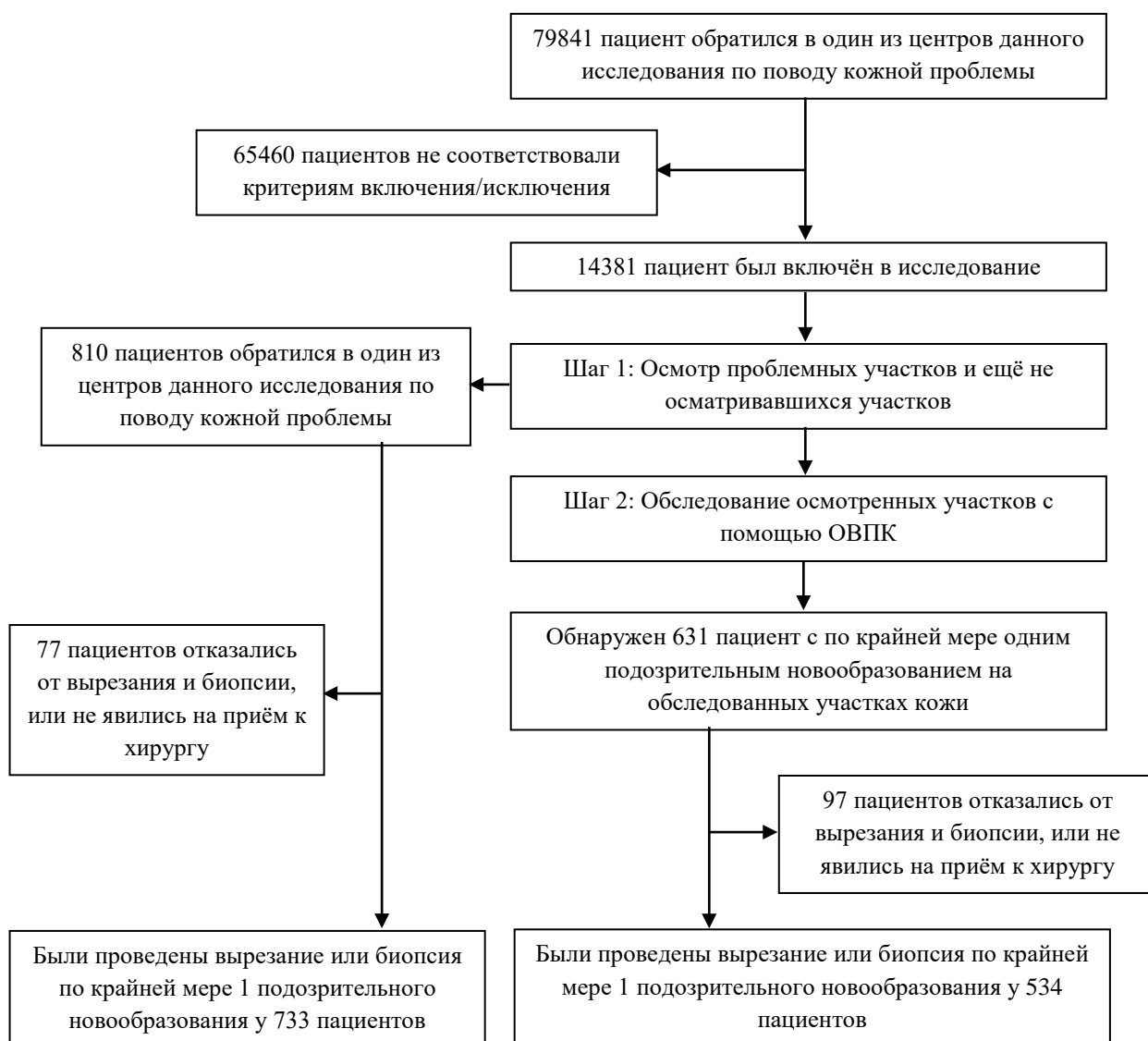


Рис. 1. Карта исследования, часть 1. ОВПК - обследование всей поверхности кожи (тела).
 В данном исследовании были вначале осмотрены проблемные участки и ещё не осматривавшиеся участки, при этом было обнаружено 810 (5,6%) пациентов с по крайней мере одним клинически подозрительным новообразованием.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристики	Число	Процент
Все пациенты	14,381	100
Возраст, лет:		
<30	2482	17,3
30-39	2421	16,8
40-49	2424	16,9
50-59	2287	15,9
60-69	2304	16,0
>69	2463	17,1
Пол:		
Мужской	6397	44,5
Женский	7984	55,5
Причина консультации у дерматолога:		
Опухоли кожи	4954	34,4
Атопический дерматит и другие формы экземы	1577	11,0
Инфекции кожи (включая венерические)	1446	10,1
Псориаз и другие воспалительные патологии	1242	8,6
Патологии характера акне	937	6,5
Патологии волос и ногтей	938	6,5
Нарушения пигментации	900	6,3
Кожные и системные заболевания	714	5,0
Фотодерматология и старение кожи	688	4,8
Крапивница, васкулит и болезни соединительной ткани	561	3,9
Буллёзные расстройства	129	0,9
Медикаментозная сыпь	112	0,8
Генодерматозы	36	0,3
Другое, или информация отсутствует	147	1,0
Тип кожи:		
I	475	3,3
II	4584	31,9
III	6847	47,6
IV	1375	9,6
V	165	1,1
VI	72	0,5
Нет информации	863	6,0
Количество новообразований:		
0-10	7690	53,5
11-50	4842	33,7
>50	901	6,3
Нет информации	948	6,6
История меланомы	259	1,8

История немеланоцитарного рака кожи	764	5,3
Результаты осмотра проблемных участков и ещё не осматривавшихся участков:		
Обнаружение по крайней мере 1 подозрительного новообразования	810	5,6
Обнаружение меланомы	44	0,3
Обнаружение немеланоцитарного рака кожи	532	3,7
Подозрительное новообразование патологически доброкачественное	157	1,1
Биопсия подозрительного новообразования не проводилась или отчёт об этом отсутствует	77	0,5

Последующее гистопатологическое исследование обнаружило меланому у 44 (0,3%) пациентов (19 *in situ*, 24 инвазивных со средней толщиной 2,3 мм и одну метастазу кожи), а у 532 (3,7%) пациентов был по крайней мере один НРК. Новообразования, вырезанные у 157 (1,1%) пациентов, были гистопатологически доброкачественными или ложно-положительными. У остальных 77 пациентов биопсия не проводилась (в 66 случаях по просьбе пациентов) или гистопатологический отчёт по ним не был представлен (11 случаев).

Обследование осмотренных участков кожи обнаружило 631 (4,4%) пациента с подозрительными новообразованиями, из которых 534 пациента согласились на хирургическое удаление или на биопсию. Последующее гистопатологическое исследование выявило 40 (0,3%) пациентов с меланомой (20 *in situ* и 20 инвазивных со средней толщиной 1,3 мм, 299 (2,1%) пациентов с по крайней мере одним НРК и 195 (1,3%) пациентов с ложно-положительными новообразованиями (Рис. 2). Соотношение "доброкачественные/меланома" было равно 5:1 (95% интервал достоверности 4:1-7:1). Таблица 2 представляет результаты одномерного анализа и КНИ пациентов для обнаружения одной злокачественной неоплазмы. Общий показатель КНИ для выявления рака кожи (меланомы и НРК) у пациентов с локализованными симптомами кожи был равен 47. Учитываемые в одномерном анализе характеристики пациентов, которые значительно увеличивали риск пропуска рака кожи в случае, если ОВПК не проводилось, были следующими: более пожилой возраст, мужской пол, светлый тип кожи, малое число новообразований, история НРК и опухолей кожи как главная причина обращения за консультацией и присутствие подозрительных новообразований на проблемных или неосматривавшихся участках кожи.

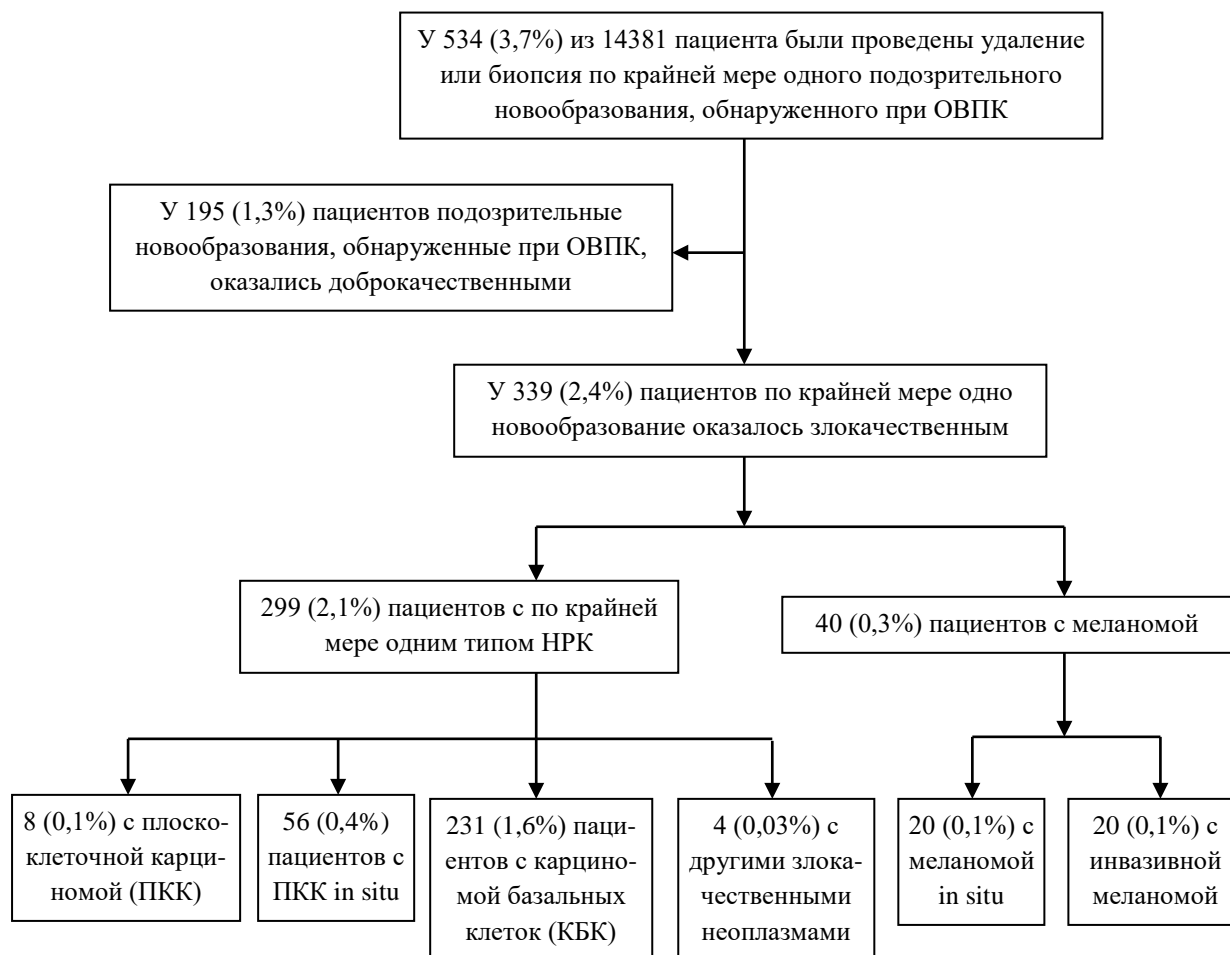
Общее значение КНИ для обнаружения одной меланомы при ОВПК было равно 400 (Таблица 3). Единственной характеристикой пациента, существенно увеличивавшей риск пропуска меланомы в случае, когда ОВПК не проводилось, было только то, что главной причиной консультации была опухоль кожи.

Пять из шести факторов риска любой злокачественной патологии кожи, выявленных в одномерном анализе, сохраняли своё значение также в многомерном анализе: возраст, история НРК, светлый тип кожи, опухоль кожи как главная причина консультации и присутствие подозрительных новообразований на проблемных или неосмотренных участках кожи (Таблица 4).

ДИСКУССИЯ

Наше исследование показывает, что использование ОВПК для пациентов, имеющих локализованные дерматологические проблемы, позволяет обнаружить много злокачественных патологий кожи, которые были бы пропущены без этого метода. Среди пациентов, которым не назначается процедура полного обследования всей поверхности кожи, 47 человек нуждается в

обследовании с помощью ОВПК для выявления одной злокачественной патологии (включая меланому и НРК), а 400 пациентов - для выявления одной меланомы.



91 пациент с более чем одним видом немеланоцитарного рака кожи разбит на категории по принципу имеющегося у них наиболее агрессивного типа патологии (ПКК >КБК >ПКК in situ).

Рис. 2. Карта исследования, часть 2. КБК, ПКК, ОВПК.

Факторами, которые существенно увеличили вероятность выявления рака кожи с помощью ОВПК, были возраст пациента (КНИ = 25 и 18 в возрастных группах 60-69 лет и >69 лет соответственно), мужской пол (КНИ = 37), предыдущая история НРК (КНИ = 10), светлый тип кожи (КНИ = 16 и 37 для 1-го и 2-го типа кожи соответственно), опухоль кожи как главная причина консультации (КНИ = 24) и присутствие подозрительного новообразования на проблемном или ещё не осматривавшемся участке кожи (КНИ = 11). За исключением возраста, все эти переменные были тесно связаны с вероятностью обнаружения рака кожи при ОВПК в многомерном анализе. Единственным серьёзным фактором риска, специфически относящимся к выявлению меланомы при ОВПК, была опухоль кожи как причина консультации (КНИ = 228).

Мы также подсчитали число ненужных вырезаний, рассматриваемых как одно из наносящих вред последствий обследования кожи. В нашем исследовании 195 пациентов, или 1,3% от всего количества пациентов в исследовании, подверглось неоправданному вырезанию новообразований вследствие ОВПК. Это число можно также рассматривать в плане соотношения "доброкачественные/меланома", о котором сообщалось, что оно варьирует от 30 до 12, когда скрининг выполняется врачами-терапевтами и дерматологами соответственно.⁵⁻⁷ В нашем исследовании 40 меланом были выявлены за счёт удаления 195 доброкачественных новообразований, дав результат 5 вырезанных доброкачественных новообразований на 1 обнаруженную меланом. Этот показатель был получен опытными клиницистами, использовавшими дерматоскопию, и он сравним с пропорцией 4 доброкачественных к 1 злокачественному, которая была достигнута в предыдущем исследовании, оценивавшем роль дерматоскопии в уменьшении количества ненужных вырезаний.⁷ Таким образом, мы можем заключить, что, по крайней мере в нашем исследовании, вред ОВПК был относительно небольшим.

В нашем исследовании у 0,3% пациентов, обследованных с помощью ОВПК, была обнаружена меланома. В предыдущем исследовании, рассмотревшем клинические результаты скрининга кожи в программах, проводимых терапевтами в локальных группах населения, 0,2% обследованных пациентов имели гистопатологически подтверждённую меланому.⁵ Эти показатели сравнимы со значениями, о которых сообщалось в связи с другими обследованными группами,⁸⁻¹⁰ несколько из которых были специально адресованными группами населения с высоким риском.¹¹ Аналогичным образом, преобладание НРК, выявленного с помощью ОВПК в нашем исследовании (2,1%) сравнимо с показателем, наблюдаемым при выполнении программ скрининга терапевтами (2,2%) или дерматологами (2,0%).^{5,12,13}

На основе этих показателей можно предположить, что ОВПК, а не просто сосредоточенный на проблеме подход, должно как минимум использоваться в отношении определённых пациентов. ОВПК является безопасной процедурой, которую могут легко и быстро выполнять дерматологи, специально обученные и имеющие опыт в диагностике кожных болезней.

Таблица 2. Одномерный анализ и количество (пациентов), которых необходимо обследовать для обнаружения одной злокачественной неоплазмы при обследовании всей поверхности кожи (тела)

Характеристики пациентов	Число пациентов		Абсолютный риск, % (95% ИД)*	Показатель шансов (95% ИД) [†]	Р-показатель	КНИ (95% ИД) [‡]
	Всего	С любой злокачественностью (%)				
Все	14,381	339 (2,36)	2,17 (1,25-3,74)			47 (28-80)
Возраст, лет:					<0,1 [§]	
<30	2482	1 (0,04)	0,03 (0,00-0,26)	1,00		3334 (386-21740)
30-39	2421	12 (0,50)	0,46 (0,21-0,97)	13,23 (1,72-101,91)	0,01 [¶]	218 (104-477)
40-49	2424	24 (0,99)	0,93 (0,49-1,77)	27,19 (3,67-201,33)	<0,01 [¶]	109 (57-205)
50-59	2287	43 (1,88)	1,69 (0,94-3,02)	49,62 (6,82-360,97)	<0,01 ^{¶¶}	60 (34-107)
60-69	2304	104 (4,51)	4,22 (2,49-7,08)	127,33 (17,73-914,28)	<0,01 ^{¶¶}	25 (15-41)
>69	2463	155 (6,29)	5,86 (3,51-9,61)	179,57 (25,07->999,9)	<0,01 ^{¶¶}	18 (11-29)
Пол:					<0,01 [§]	
Мужской	6397	190 (2,97)	2,78 (1,66-4,62)	1,00		37 (23-61)

Женский	7984	149 (1,87)	1,68 (0,99-2,84)	0,60 (0,48-0,75)	<0,01 [¶]	61 (36-102)
Тип кожи:					<0,01 [§]	
I	475	32 (6,74)	6,50 (3,53-11,68)	1,00		16 (10-29)
II	4584	145 (3,16)	2,74 (1,61-4,61)	0,41 (0,26-0,62)	<0,01 [¶]	37 (23-63)
III	6847	131 (1,91)	1,71 (1,00-2,92)	0,25 (0,16-0,39)	<0,01 [¶]	59 (35-100)
IV	1375	19 (1,38)	1,43 (0,72-2,81)	0,21 (0,11-0,38)	<0,01 [¶]	71 (37-140)
V и VI	237	1 (0,42)	0,34 (0,04-2,53)	0,05 (0,01-0,36)	<0,01 [¶]	295 (41-2500)
Колич. невусов:					0,08 [§]	
0-10	7690	218 (2,83)	2,58 (1,50-4,43)	1,00		40 (24-68)
11-50	4842	93 (1,92)	1,78 (1,00-3,15)	0,69 (0,52-0,91)	0,01 [¶]	57 (33-100)
>50	901	10 (1,11)	1,24 (0,53-2,86)	0,47 (0,23-0,96)	0,04 [¶]	82 (36-190)
История меланомы:					1,0 [§]	
Нет	13,326	322 (2,42)	2,14 (1,27-3,59)	1,00		48 (29-80)
Да	259	5 (1,93)	1,82 (0,65-4,96)	0,85 (0,35-2,09)	0,72 [¶]	56 (21-155)
История НРК:					<0,01 [§]	
Нет	12795	235 (1,84)	1,64 (0,95-2,82)	1,00		62 (36-106)
Да	764	94 (12,30)	10,56 (6,18-17,44)	7,06 (5,42-9,21)	<0,01 [¶]	10 (7-17)
Проблемы кожи:					<0,01 [§]	
Другие	9280	128 (1,38)	1,19 (0,73-1,94)	1,00		85 (53-138)
Опухоли	4954	209 (4,22)	4,34 (2,73-6,83)	3,76 (2,96-4,77)	<0,01 [¶]	24 (16-38)
Подозрительные новообразования на проблемном участке:					<0,01 [§]	
Отсутствуют	13,571	236 (1,74)	1,64 (1,10-2,44)	1,00		62 (42-92)
Присутствуют	810	103 (12,72)	10,19 (6,76-15,10)	6,82 (5,20-8,96)	<0,01 [¶]	11 (8-16)

ИД – интервал достоверности; НРК – немеланоцитарный рак кожи; КНИ - количество, необходимое для исследования.

* Абсолютный риск пропуска злокачественной патологии, когда ОВПК не проводится.

† Относительный риск пропуска злокачественной патологии, когда ОВПК не проводится, в сравнении с контрольной категорией внутри той же переменной.

‡ Число ОВПК, необходимых для обнаружения одной меланомы.

§ Глобальный Р-показатель, приспособленный для множественных сравнений при коррекции Бонферрони; Р-показатель >1,00 был уменьшен до 1,00; Р-показатель <0,05 имеет статистическое значение.

¶ Р-показатели эффекта в сравнении с установленным уровнем категории, <0,05 имеет статистическое значение.

К сожалению, многие врачи, включая дерматологов, не поддерживают концепцию проведения более частых скринингов своих пациентов на рак кожи ради случайной удачи, прежде всего из-за недостатка сведений об их эффективности, отсутствия вознаграждения и недостатка времени, среди прочих факторов.³ В предыдущем исследовании мы установили, что среднее время, необходимое опытному дерматологу для проведения ОВПК, может составлять всего 70 секунд, независимо от того, много или мало новообразований есть у пациента.¹⁴ ОВПК в общем не занимает много времени, и поэтому кажется не совсем правильным требовать особого вознаграждения за такую процедуру, которая увеличивает время рутинной консультации на 1-2 минуты.

Следует упомянуть по крайней мере два ограничения, которые имеет наше исследование. Первое, влияние ОВПК на смертность от рака кожи пока невозможно установить. Второе, контингент пациентов и методы осуществления ОВПК в специализированных центрах могут совершенно отличаться от тех же условий в неспециализированных дерматологических учреждениях, не говоря уже о таких, где дерматологии вообще нет в профиле деятельности. Таким образом, необходим осторожный подход к интерпретации результатов нашего исследования.

Таблица 3. Одномерный анализ и количество (пациентов), которое необходимо обследовать для выявления одной меланомы при ОВПК

Характеристики пациентов	Число пациентов		Абсолютный риск, % (95% ИД)*	Показатель шансов (95% ИД)†	Р-показатель	КНИ (95% ИД)‡
	Всего	С меланомой (%)				
Все	14,381	40 (0,28)	0,25 (0,11-0,55)			400 (182-910)
Возраст, лет:					0,08§	
<30	2482	1 (0,04)	0,03 (0,00-0,27)	1,00		3334 (371-23256)
30-39	2421	5 (0,21)	0,19 (0,06-0,57)	5,45 (0,64-46,82)	0,12¶	527 (176-1667)
40-49	2424	5 (0,21)	0,19 (0,06-0,58)	5,62 (0,66-48,29)	0,12¶	527 (173-1667)
50-59	2287	4 (0,17)	0,15 (0,05-0,50)	4,43 (0,49-39,82)	0,18¶	667 (200-2000)
60-69	2304	15 (0,65)	0,59 (0,25-1,36)	17,13 (2,25-130,33)	0,01¶	170 (74-400)
>69	2463	10 (0,41)	0,34 (0,14-0,86)	10,00 (1,27-78,67)	0,03¶	295 (117-715)
Пол:					1,00§	
Мужской	6397	22 (0,34)	0,31 (0,14-0,68)	1,00		323 (148-715)
Женский	7984	18 (0,23)	0,20 (0,09-0,45)	0,64 (0,34-1,20)	0,16¶	500 (223-1112)
Тип кожи:					1,00§	
I	475	2 (0,42)	0,26 (0,05-1,27)	1,00		385 (79-2000)
II	4584	15 (0,33)	0,30 (0,13-0,69)	1,13 (0,25-5,13)	0,87¶	334 (145-770)
III	6847	21 (0,31)	0,29 (0,13-0,65)	1,10 (0,24-5,08)	0,90¶	345 (154-770)
IV	1375	2 (0,15)	0,17 (0,04-0,81)	0,66 (0,09-4,87)	0,68¶	589 (124-2500)
V и VI	237	0 (0,00)	0,00 (н/д)	<0,001 (н/д)	0,00¶	н/д
Колич. невусов:					1,00§	
0-10	7690	18 (0,23)	0,21 (0,09-0,48)	1,00		477 (209-1112)
11-50	4842	19 (0,39)	0,40 (0,17-0,94)	1,96 (0,96-3,97)	0,06¶	250 (107-589)
>50	901	3 (0,33)	0,44 (0,11-1,78)	2,15 (0,54-8,47)	0,28¶	228 (57-910)
История меланомы:					1,00§	
Нет	13,326	40 (0,30)	0,28 (0,13-0,58)	1,00		358 (173-770)
Да	259	0 (0,00)	0,00 (н/д)	<0,001 (н/д)	0,99¶	н/д
История НРК:					0,60§	
Нет	12,795	35 (0,27)	0,25 (0,12-0,53)	1,00		400 (189-834)
Да	764	5 (0,65)	0,60 (0,20-1,79)	2,38 (0,92-6,18)	0,07¶	167 (56-500)
Проблемы кожи:					0,02§	
Другие	9280	17 (0,18)	0,16 (0,07-0,36)	1,00		625 (278-1429)
Опухоли	4954	23 (0,46)	0,44 (0,21-0,95)	2,78 (1,44-5,39)	<0,01¶	228 (106-477)
Подозрительные новообразования на проблемном участке:					1,00§	
Отсутствуют	13,571	34 (0,25)	0,23 (0,11-0,48)	1,00		435 (209-910)
Присутствуют	810	6 (0,74)	0,47 (0,16-1,34)	2,02 (0,79-5,16)	0,14¶	400 (182-910)

ИД – интервал достоверности; НРК – немеланоцитарный рак кожи; КНИ - количество, необходимое для исследования.

* Абсолютный риск пропуска злокачественной патологии, когда ОВПК не проводится.

† Относительный риск пропуска злокачественной патологии, когда ОВПК не проводится, в сравнении с контрольной категорией внутри той же переменной.

‡ Число ОВПК, необходимых для обнаружения одной меланомы.

§ Глобальный Р-показатель, приспособленный для множественных сравнений при коррекции Бонферрони; Р-показатель >1,00 был уменьшен до 1,00; Р-показатель <0,05 имеет статистическое значение.

¶ Р-показатели эффекта в сравнении с установленным уровнем категории, <0,05 имеет статистическое значение.

В заключение отметим, что, ожидая конкретных результатов в отношении влияния скрининга на рак кожи на заболеваемость и смертность, мы должны продолжать выполнять ОВПК, чтобы не пропускать случаев меланомы и НРК. Процедура скрининга эффективна для обнаружения рака кожи, а риск вреда от неоправданных биопсий (ложно-положительные результаты) невелик. Наш анализ показал высокие шансы обнаружения меланомы или НРК у пациентов старшего возраста (особенно у тех, у кого светлая кожа или была история НРК), у пациентов, обратившихся за консультацией по поводу опухолей кожи, и у пациентов с подозрительными новообразованиями на ранее не осматривавшихся участках кожи; мы рекомендуем, чтобы ОВПК рассматривалось как необходимый метод оказания помощи таким пациентам.

Таблица 4. Многомерный анализ с показателями шансов при любой злокачественной патологии

Характеристики	Показатель шансов	Нижняя часть 95% ИД	Верхняя часть 95% ИД	P-показатель
Возраст, лет:				<0,01
<30	1,00			
30-39	11,52	1,49	89,41	0,02
40-49	22,35	3,01	165,96	<0,01
50-59	35,30	4,84	257,51	<0,01
60-69	76,28	10,59	549,59	<0,01
>69	93,20	12,95	670,59	<0,01
Пол:				0,10
Мужской				
Женский	0,82	0,65	1,04	0,10
История НРК:				<0,01
Нет	1,00			
Да	2,79	2,09	3,73	<0,01
Тип кожи:				0,05
I	1,00			
II	0,53	0,33	0,85	<0,01
III	0,49	0,30	0,81	<0,01
IV	0,46	0,24	0,90	0,02
V и VI	0,18	0,02	1,39	0,10
Проблемы кожи:				<0,01
Другие	1,00			
Опухоли	1,72	1,32	2,25	<0,01
Подозрительные новообразования на проблемном участке:				<0,01
Отсутствуют	1,00			
Присутствуют	2,43	1,76	3,35	<0,01

ИД – интервал достоверности; НРК – немеланоцитарный рак кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. А. Смит, В. Коккинидис, О. У. Броули. Скрининг на рак в Соединённых Штатах, 2009 г.: обзор текущих рекомендаций Американского Ракового Общества и проблемы скрининга рака. Журнал о раке для клиницистов, 2009 г., № 59, стр. 27-41.

2. Р. С. Кирснер, С. Мукерджи, Д. Г. Федерман. Скрининг на рак кожи в терапевтической практике: распространённость и препятствия. Журнал Американской Академии дерматологии, 1999 г., № 41, стр. 564-566.
3. Д. Г. Федерман, Дж. Д. Кравец, Р. С. Кирснер. Скрининг на рак кожи дерматологами: распространённость и проблемы. Журнал Американской Академии дерматологии, 2002 г., № 46, стр. 710-714.
4. Рабочая группа Американской профилактической службы. Скрининг на рак кожи: заявление с рекомендациями Рабочей группы Американской профилактической службы. Журнал "Анналы внутренней медицины", 2009 г., № 150, стр. 188-193.
5. Дж. Ф. Эйткин, М. Дженда, М. Элвуд, П. Х. Юл, А. Т. Ринг, Й. Б. Лёве. Клинические результаты из клиник, проводящих скрининг кожи по программе скрининга локальных групп населения на меланому. Журнал Американской Академии дерматологии, 2006 г., № 54, стр. 105-114.
6. С. Хансен, Д. Уилкинсон, М. Хансен, Дж. Ардженциано. Насколько успешны клиники кожного рака в диагностике меланомы? Цифры, необходимые для оценки вариабельности по национальной клинической группе в Австралии. Журнал Американской Академии дерматологии, 2009 г., № 61, стр. 599-604.
7. П. Карли, В. Де Джорджи, Э. Крочетти, Ф. Манноне, Д. Масси, А. Кьяруги и др. Улучшение соотношения "злокачественные/доброкачественные" в удалённых меланоцитарных новообразованиях в "эру дерматоскопии": ретроспективное исследование, 1997-2001 г.г. Британский журнал дерматологии, 2004 г., № 150, стр. 687-692.
8. М. Хельфанд, С. М. Мэйхон, К. Б. Иден, П. С. Фраме, К. Т. Орлинс. Скрининг на рак кожи. Американский журнал профилактической медицины, 2001 г., № 20, стр. 47-58.
9. Дж. Л. Болонья, М. Бервик, Дж. Э. Файн. Полный мониторинг и оценка скрининга рака кожи в Коннектикуте. Журнал Американской Академии дерматологии, 1990 г., № 23, стр. 1098-1106.
10. П. Карли, В. Де Джорджи, Б. Джианотти, С. Сейденари, Дж. Пеллакани, К. Перис и др. День рака кожи в Италии: метод направления в клиники свободного доступа и распространённость опухолей в обследованном населении. Европейский журнал дерматологии, 2003 г., № 13, стр. 76-79.
11. Б. П. Джонна, Р. Дж. Делфино, У. Дж. Ньюмэн, У. Д. Тоуп. Положительная прогностическая ценность предположительной диагностики рака кожи и выполнение правил наблюдения пациентами, посещающими локальные программы скрининга населения. Журнал "Профилактическая медицина", 1998 г., № 27, стр. 611-616.
12. Дж. Ли, М. К. Мэсса, С. Великий, Дж. Чоу, В. Грейни. Результат обследования всей поверхности кожи и эффективность программы повышения информированности о раке кожи: результаты 874 новых дерматологических пациентов. Журнал "Рак", 1991 г. № 67, стр. 202-205.
13. Д. П. Лукингбилл. Продуктивность полного обследования кожи: результаты 1157 новых дерматологических пациентов. Журнал американской Академии дерматологии, 1988 г., № 18, стр. 31-37.
14. А. Залодек, Х. Киттлер, А. А. Маргхуб, А. Балато, А. Блюм, С. Далле и др. Время, необходимое для полного обследования кожи с дерматоскопией и без неё: проспективное, рандомизированное полицентричное исследование. Журнал "Архивы дерматологии", 2008 г., № 144, стр. 509-513.

Данный материал представляет собой перевод статьи из Журнала Американской Академии дерматологии с английского на русский язык и предназначен только для личных ознакомительных целей. Оригинал статьи следует ниже. Использование данного материала для любых других целей не разрешается.

Права на перевод принадлежат ООО "МАКСмедикал". © 2015 г. ООО "МАКСмедикал". Все права защищены.

Total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused symptoms

Giuseppe Argenziano, MD,^a Iris Zalaudek, MD,^b Rainer Hofmann-Wellenhof, MD,^b Renato Marchiori Bakos, MD, MSc,^c Wilma Bergman, MD,^d Andreas Blum, MD,^c Paolo Broganelli, MD,^f Horacio Cabo, MD,^g Filomena Caltagirone, MD,^h Caterina Catricalà, MD,ⁱ Maurizio Coppini, MD,^j Lucas Dewes, MD,^c Maria Grazia Francia, MD,^k Alessandro Garrone, MD,^f Bengü Gerceker Turk, MD,^l Giovanni Ghigliotti, MD,^m Jason Giacomel, MBBS,ⁿ Jean-Yves Gourhant, MD,^o Gerald Hlavin, BSc,^p Nicole Kukutsch, MD,^d Dario Lipari, MD,^h Gennaro Melchionda, MD,^q Fezal Ozdemir, MD,^l Giovanni Pellacani, MD,^{i,j} Riccardo Pellicano, MD,^q Susana Puig, MD,^r Massimiliano Scalvenzi, MD,^k Ana Maria Sortino-Rachou, MD,^s Anna Rosa Virgili, MD,^t and Harald Kittler, MD^u
Naples, Turin, Palermo, Rome, Modena, Genoa, San Giovanni Rotondo, and Ferrara, Italy; Graz and Vienna, Austria; Porto Alegre and São Paulo, Brazil; Leiden, The Netherlands; Konstanz, Germany; Buenos Aires, Argentina; Bornova Izmir, Turkey; South Perth, Western Australia; Nemours, France; and Barcelona, Spain

Background: The value of total body skin examination (TBSE) for skin cancer screening is controversial.

Objective: We sought to determine whether TBSE could be helpful in patients with focused skin symptoms who would not otherwise have undergone TBSE.

Methods: In a prospective, multicenter, cross-sectional study consecutive adult patients were recruited during a period of 18 months. Physicians first inspected problem areas and uncovered areas and then performed TBSE. Equivocal lesions detected in both steps were excised or biopsied. Primary outcomes were the absolute and relative risks of missing skin cancer and the number of patients needed to examine to detect melanoma or another malignancy. A secondary outcome was the proportion of false-positive results obtained by TBSE.

Results: We examined 14,381 patients and detected 40 (0.3%) patients with melanoma and 299 (2.1%) with at least one nonmelanoma skin cancer by TBSE. In 195 (1.3%) patients equivocal lesions found by TBSE turned out to be benign. We calculated that 47 patients need to be examined by TBSE to find one skin malignancy and 400 patients to detect one melanoma. The risk of missing one malignancy if not performing TBSE was 2.17% (95% confidence interval 1.25-3.74). Factors significantly increasing the chance to find a skin cancer were age, male gender, previous nonmelanoma skin cancer, fair skin type, skin tumor as the reason for consultation, and presence of an equivocal lesion on problem/uncovered areas.

Limitations: The impact of TBSE on skin cancer mortality was not evaluated.

Conclusions: TBSE improves skin cancer detection in patients with focused skin symptoms and shows a low rate of false-positive results. (J Am Acad Dermatol 2012;66:212-9.)

Key words: dermatoscopy; melanoma; nonmelanoma skin cancer; pigmented skin lesions; screening; total body skin examination.

From the Department of Dermatology, Second University of Naples^a; Department of Dermatology, Medical University of Graz^b; Department of Dermatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre^c; Department of Dermatology, Leiden University Medical Center^d; Private and Teaching Practice of Dermatology, Konstanz^e; Department of Onco-Hematology and Dermatology, San Giovanni Battista Hospital, Turin^f; Hospital de Oncologia Angel Roffo, University of Buenos Aires^g; Department of Dermatology, University of Palermo^h; Department of Dermato-Oncology, Santa Maria and San Gallicano Dermatology Institute, Istituti Fisioterapici Ospitalieri of Romeⁱ; Department of Dermatology, University of Modena and Reggio Emilia^j; Department of Dermatology, University Federico II, Naples^k; Department of Dermatology,

Faculty of Medicine, University of Ege, Bornova Izmir^l; Division of Dermatology, San Martino Hospital, Genoa^m; Mends St Medical Centre, South Perthⁿ; Centre de Dermatologie, Nemours^o; Department of Medical Statistics, Medical University of Vienna^p; Department of Dermatology, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo^q; Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer and U726 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona^r; Department of Dermatology, Hospital 9 de Julho, São Paulo^s; Department of Dermatology, University of Ferrara^t; and Department of Dermatology, Division of General Dermatology, Medical University of Vienna.^u

One recommended method to facilitate detection of early-stage melanoma, particularly in patients at high risk such as those with a personal or family history of skin cancer, is total body skin examination (TBSE), a visual inspection of the patient's total body surface for lesions suggestive of skin cancer. For example, American Cancer Society guidelines recommend that cancer-related screening, including skin examination, be part of a general periodic health examination.¹ However, surveys of both primary care physicians and dermatologists revealed that the majority of respondents did not perform routine skin cancer screening on their adult patients.^{2,3}

The US Preventive Services Task Force recently concluded that for the general adult population, current evidence is insufficient to assess the harms and benefits of TBSE by a primary care physician for early detection of skin cancer.⁴ Although screening can result in early detection of skin cancers, the US Preventive Services Task Force argues that there is a critical gap in evidence to support the hypothesis that early detection leads to reductions in skin cancer-related morbidity or mortality.⁴ Because information on harms is limited, the US Preventive Services Task Force could not assess the magnitude of harms from screening. False-positive findings, for example, may lead to an increase in the number of unnecessary biopsies or excisions and anxiety of those screened. Another concern is that screening preferably detects slowly growing cancers with little metastatic potential and low mortality with the possible consequence of overtreatment.

Until further evidence resolves the question of what impact skin cancer screening may have on clinical outcomes in the general adult population, it is not clear whether dermatologists should perform TBSE on all patients, or whether dermatologists should restrict screening examinations to patients considered at high risk for skin cancer.

We designed a prospective, multicenter study of patients with focused skin symptoms who would not normally receive a routine TBSE. The primary end points of the study were the absolute and relative risks of missing skin cancer in the absence of TBSE and the estimated number of patients examined by TBSE for detection of at least one skin cancer. As secondary outcome we assessed the rate of false-positive results obtained by TBSE.

METHODS

The trial was designed as a prospective, multicenter, cross-sectional study (registration No. NCT00765193 at www.clinicaltrials.gov) and approved by the ethics board of the Medical University of Graz, Austria. Participating sites were dermatology clinics affiliated with academic institutions (12 sites) and private practices (4 sites). Recruitment per site ranged from 222 to 1921 patients (median: 984 patients). All patients provided written informed consent.

During a period of 18 months all consecutive adult patients seeking a dermatologic consultation for a focused skin symptom (ie, localized on a limited body area) were considered for recruitment. Exclusion criteria were the presence of a skin disorder involving the entire tegument, skin symptoms requiring TBSE for diagnosis and/or treatment, patient request for TBSE, age less than 18 years, and failure to provide informed consent. We used an electronic data sheet to record patient data, which consisted of age, sex, skin type (according to the Fitzpatrick classification), total nevus count, personal history of melanoma and/or nonmelanoma skin cancer (NMSC), body area of the focused skin symptom, and main reason for consultation.

Clinicians performed a two-step examination for skin cancer, with clinical examination of individual lesions aided by the use of dermatoscopy, as needed.

CAPSULE SUMMARY

- The value of total body skin examination for skin cancer screening in patients with focused skin symptoms is controversial.
- We examined 14,381 patients by total body skin examination and calculated that 47 (95% confidence interval 28-80) patients need to be examined to detect one skin malignancy and 400 (95% confidence interval 182-910) patients to detect one melanoma.
- Factors significantly influencing the chance to find a skin cancer in the multivariate analysis were age, previous skin cancer, fair skin type, skin tumor as the reason for consultation, and presence of an equivocal lesion on problem/uncovered areas.

Funding sources: None.

Conflicts of interest: None declared.

Accepted for publication December 28, 2010.

Reprint requests: Giuseppe Argenziano, MD, Dermatology Unit, 1st Medical Department, Arcispedale Santa Maria Nuova Viale Risorgimento 80 - 42100 Reggio Emilia, Italy. E-mail: g.argenziano@gmail.com.

Published online July 15, 2011.

0190-9622/\$36.00

© 2011 by the American Academy of Dermatology, Inc.

doi:10.1016/j.jaad.2010.12.039

Abbreviations used:

NMSC: nonmelanoma skin cancer
 NNE: number needed to examine
 TBSE: total body skin examination

In the first step, physicians performed inspection of problem areas and uncovered areas only, and lesions suggestive of melanoma or NMSC were noted. In the second step, TBSE was performed. After both examinations, lesions suggestive of melanoma or NMSC were excised or biopsied. Histopathologic diagnosis was recorded for each of the biopsied or excised lesions.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean and SD unless otherwise specified. The benign/melanoma ratio represents the ratio of the number of excised benign lesions to the number of melanomas detected by TBSE.

Univariate logistic regression models for each factor were calculated under consideration of cluster effects from different centers (generalized linear mixed model). An estimator for the absolute risk and the odds ratios with their associated 95% confidence intervals were reported. The number needed to examine (NNE) was calculated as the reciprocal value of the absolute risk estimated by the generalized linear mixed model. For each factor, the levels

were compared to a prespecified reference level, eg, for “age” all categories were compared to the “<30 years” level. For each of these pairwise comparisons, we tested against the null hypothesis assuming the equality of this levels ($\alpha = 0.05$). We calculated analysis of variance tests for the association of a factor with the outcome, and adjusted for multiplicity (Bonferroni adjustment). The significant factors were included in a multivariate logistic regression mixed model. All computations were performed with software (SAS, Version 9.1.3, SAS Institute Inc, Cary, NC).

RESULTS

Of 79,841 patients consulting one of the trial centers for a skin disorder, 14,381 (18%) met the inclusion/exclusion criteria and agreed to participate in the study (Fig 1). Most of the patients excluded from the study (41,240/65,460, 63%) had skin symptoms requiring TBSE for diagnosis, treatment, or both. Table I summarizes the patient demographics. The mean age of patients was 49.4 years (SD: ± 18.4 years), and 55.5% were female. Almost two thirds (65.6%) of the study patients sought consultation for inflammatory or infectious skin diseases. Most patients had skin type II (31.9%) or III (47.6%), and had nevus counts less than 11 (53.5%) or between 11 and 50 (33.7%). In all, 259 (1.8%) patients reported a history of melanoma, and 784 (5.3%) reported a history of NMSC.

Problem areas and uncovered areas were inspected in the first step of the study examination,

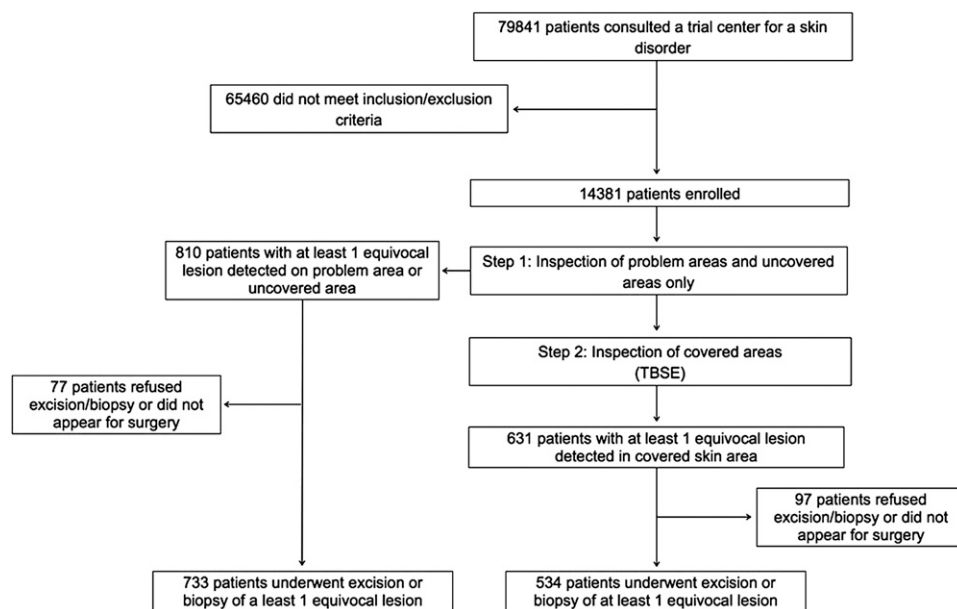


Fig 1. Study flow chart, part 1. *TBSE*, Total body skin examination.

Table I. Patient characteristics

Characteristics	No.	Percent
All patients	14,381	100
Age, y		
<30	2482	17.3
30-39	2421	16.8
40-49	2424	16.9
50-59	2287	15.9
60-69	2304	16.0
>69	2463	17.1
Gender		
Male	6397	44.5
Female	7984	55.5
Reason for consulting dermatologist		
Skin tumors	4954	34.4
Atopic dermatitis and other forms of eczema	1577	11.0
Skin infections (including STDs)	1446	10.1
Psoriasis and other inflammatory diseases	1242	8.6
Acnelike disorders	937	6.5
Hair and nail diseases	938	6.5
Pigmentary disorders	900	6.3
Skin and systemic diseases	714	5.0
Photodermatology and skin ageing	688	4.8
Urticaria, vasculitis, and connective tissue disease	561	3.9
Bullous disorders	129	0.9
Drug eruptions	112	0.8
Genodermatoses	36	0.3
Other or information missing	147	1.0
Skin type		
I	475	3.3
II	4584	31.9
III	6847	47.6
IV	1375	9.6
V	165	1.1
VI	72	0.5
Information missing	863	6.0
Nevus count		
0-10	7690	53.5
11-50	4842	33.7
>50	901	6.3
Information missing	948	6.6
History of melanoma	259	1.8
History of nonmelanoma skin cancer	764	5.3
Results of examination of problem area and uncovered skin		
At least 1 equivocal lesion detected	810	5.6
Melanoma detected	44	0.3
Nonmelanoma skin cancer detected	532	3.7
Equivocal lesion pathologically benign	157	1.1
Biopsy of equivocal lesion not performed or report not available	77	0.5

STDs, Sexually transmitted diseases.

revealing 810 (5.6%) patients with at least one clinically equivocal lesion. Subsequent histopathologic examination identified melanoma in 44 (0.3%) patients (19 in situ, 24 invasive with a mean thickness of 2.3 mm, and one skin metastasis), and 532 (3.7%) patients had at least one NMSC. Lesions excised from 157 (1.1%) patients were histopathologically benign, or false positive. For the remaining 77 patients, biopsies were not performed (at the patient's request in 66 cases) or the histopathology report was unavailable (11 cases).

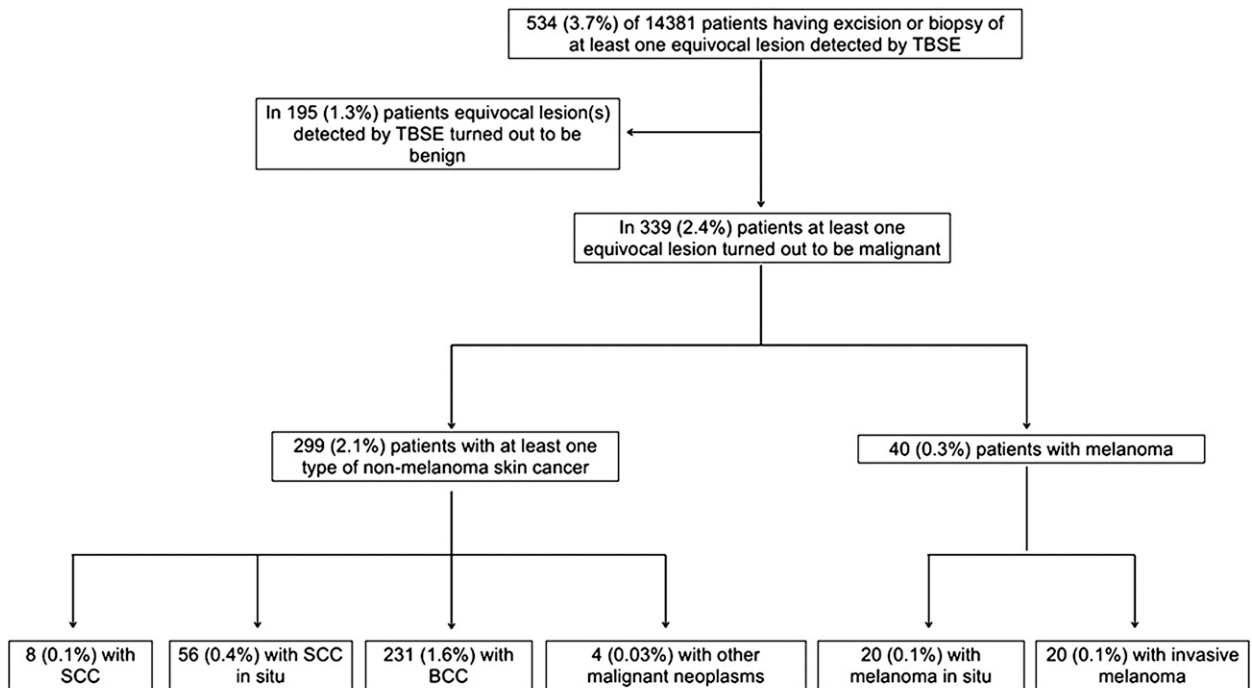
Inspection of covered areas of the skin revealed 631 (4.4%) patients with equivocal lesions, of whom 534 agreed to undergo surgical excision or biopsy. Subsequent histopathologic examination revealed 40 (0.3%) patients with melanoma (20 in situ and 20 invasive with a mean thickness of 1.3 mm), 299 (2.1%) patients with at least one NMSC, and 195 (1.3%) patients with false-positive lesions (Fig 2). The benign/melanoma ratio was 5:1 (95% confidence interval 4:1-7:1). Table II presents the results of univariate analysis and the patient NNE to find one malignant neoplasm. To find any skin cancer (melanoma or NMSC) in patients with focused skin symptoms, the overall value of NNE was 47. In the univariate analysis, the patient characteristics that significantly increase the risk of missing a skin cancer when TBSE is not performed were the following: older age, male gender, fair skin type, low nevus count, history of NMSC, skin tumor as main reason for consultation, and presence of an equivocal lesion on problem or uncovered areas.

The overall NNE to find one melanoma on TBSE was 400 (Table III). The only patient characteristic significantly increasing the risk of missing a melanoma when TBSE is not performed was if a skin tumor was the main reason for consultation.

Five of the 6 risk factors for any skin malignancy identified in univariate analysis remained significant in multivariate analysis: age, history of NMSC, fair skin type, skin tumor as main reason for consultation, and presence of an equivocal lesion on problem or uncovered areas (Table IV).

DISCUSSION

Our study demonstrated that TBSE for patients presenting with localized dermatologic problems allows detection of many skin malignancies that would otherwise be missed. In a population of patients who are not scheduled to undergo a complete skin examination, 47 patients need to be examined by TBSE to find one skin malignancy (including melanoma and NMSC) and 400 patients to



91 patients with more than one type of non-melanoma skin cancer are categorized according to their most aggressive type of neoplasm (SCC > BCC > SCC in situ).

Fig 2. Study flow chart, part 2. *BCC*, Basal cell carcinoma; *SCC*, squamous cell carcinoma; *TBSE*, total body skin examination.

find one melanoma. Factors that significantly increased the likelihood of finding a skin cancer by TBSE were patient age (NNE of 25 and 18 in age groups of 60-69 years and >69 years, respectively), male gender (NNE of 37), previous NMSC (NNE of 10), a fair skin type (NNE of 16 and 37 for skin types I and II, respectively), a skin tumor as main reason of consultation (NNE of 24), and presence of an equivocal lesion on problem or uncovered areas (NNE of 11). With the exception of gender all these variables were significantly associated with the likelihood of finding a skin cancer by TBSE in a multivariate analysis. The only significant risk factor related specifically to the detection of melanoma by TBSE was a skin tumor as the reason for consultation (NNE of 228).

We also estimated the magnitude of unnecessary excision, which is considered one of the harms of skin screening. In our study 195 patients, or 1.3% of the total study population, underwent unnecessary excision as a consequence of TBSE. This number could also be viewed in terms of benign/melanoma ratio, which has been reported varying from 30 to 12 when screening is performed by primary care physicians and dermatologists, respectively.⁵⁻⁷ In our study, 40 melanomas were found at the cost of 195 excised benign lesions,

resulting in a ratio of about 5 excised benign lesions for each detected melanoma. This rate was obtained by expert clinicians using dermatoscopy and is comparable with the benign/melanoma ratio of about 4 that was achieved in a previous study assessing the role of dermatoscopy in reducing the rate of unnecessary excisions.⁷ We can thus conclude that, at least in our study, the harm of TBSE was relatively small.

In our study 0.3% of patients screened by TBSE were found to have melanoma. In a previous study assessing the clinical outcomes from skin screening within community-based programs performed by primary care physicians, 0.2% of screened patients had histopathologically confirmed melanoma.⁵ These values are comparable with the rates reported within other screening populations,⁸⁻¹⁰ some of which specifically targeted high-risk populations.¹¹ Similarly, the prevalence of NMSC detected by TBSE in our study (2.1%) was comparable with the prevalence seen within screening programs performed by primary care physicians (2.2%) or dermatologists (2.0%).^{5,12,13}

These rates may suggest that TBSE, and not simply a problem-focused approach, should at least be considered for selected patients. TBSE is a safe procedure that can be easily and rapidly performed by dermatologists who are specifically trained and

Table II. Univariate analysis and number needed to examine to find one malignant neoplasm on total body skin examination

Patient characteristics	No. of patients		Absolute risk % (95% CI)*	Odds ratio (95% CI)†	P value	NNE (95% CI)‡
	Total	With any malignancy (%)				
All	14,381	339 (2.36)	2.17 (1.25-3.74)			47 (28-80)
Age, y					<.01§	
<30	2482	1 (0.04)	0.03 (0.00-0.26)	1.00		3334 (386-21740)
30-39	2421	12 (0.50)	0.46 (0.21-0.97)	13.23 (1.72-101.91)	.01¶	218 (104-477)
40-49	2424	24 (0.99)	0.93 (0.49-1.77)	27.19 (3.67-201.33)	<.01¶	109 (57-205)
50-59	2287	43 (1.88)	1.69 (0.94-3.02)	49.62 (6.82-360.97)	<.01¶	60 (34-107)
60-69	2304	104 (4.51)	4.22 (2.49-7.08)	127.33 (17.73-914.28)	<.01¶	25 (15-41)
>69	2463	155 (6.29)	5.86 (3.51-9.61)	179.57 (25.07->999.9)	<.01¶	18 (11-29)
Gender					<.01§	
Male	6397	190 (2.97)	2.78 (1.66-4.62)	1.00		37 (23-61)
Female	7984	149 (1.87)	1.68 (0.99-2.84)	0.60 (0.48-0.75)	<.01¶	61 (36-102)
Skin type					<.01§	
I	475	32 (6.74)	6.50 (3.53-11.68)	1.00		16 (10-29)
II	4584	145 (3.16)	2.74 (1.61-4.61)	0.41 (0.26-0.62)	<.01¶	37 (23-63)
III	6847	131 (1.91)	1.71 (1.00-2.92)	0.25 (0.16-0.39)	<.01¶	59 (35-100)
IV	1375	19 (1.38)	1.43 (0.72-2.81)	0.21 (0.11-0.38)	<.01¶	71 (37-140)
V and VI	237	1 (0.42)	0.34 (0.04-2.53)	0.05 (0.01-0.36)	<.01¶	295 (41-2500)
Nevus count					.08§	
0-10	7690	218 (2.83)	2.58 (1.50-4.43)	1.00		40 (24-68)
11-50	4842	93 (1.92)	1.78 (1.00-3.15)	0.69 (0.52-0.91)	.01¶	57 (33-100)
>50	901	10 (1.11)	1.24 (0.53-2.86)	0.47 (0.23-0.96)	.04¶	82 (36-190)
Previous melanoma					1.00§	
No	13,326	322 (2.42)	2.14 (1.27-3.59)	1.00		48 (29-80)
Yes	259	5 (1.93)	1.82 (0.65-4.96)	0.85 (0.35-2.09)	.72¶	56 (21-155)
Previous NMSC					<.01§	
No	12,795	235 (1.84)	1.64 (0.95-2.82)	1.00		62 (36-106)
Yes	764	94 (12.30)	10.56 (6.18-17.44)	7.06 (5.42-9.21)	<.01¶	10 (7-17)
Skin problem					<.01§	
Other	9280	128 (1.38)	1.19 (0.73-1.94)	1.00		85 (53-138)
Skin tumor	4954	209 (4.22)	4.34 (2.73-6.83)	3.76 (2.96-4.77)	<.01¶	24 (16-38)
Equivocal lesion on problem area					<.01§	
Absent	13,571	236 (1.74)	1.64 (1.10-2.44)	1.00		62 (42-92)
Present	810	103 (12.72)	10.19 (6.76-15.10)	6.82 (5.20-8.96)	<.01¶	11 (8-16)

CI, Confidence interval; NMSC, nonmelanoma skin cancer; NNE, number needed to examine.

*Absolute risk of missing malignant neoplasm when total body skin examination is not performed.

†Relative risk of missing malignant neoplasm when total body skin examination is not performed in comparison with reference category within same variable.

‡Number of total body skin examinations needed to detect one malignant neoplasm.

§Global P values adjusted for multiple comparisons by Bonferroni correction, P values >1.00 have been cut at 1.00, P value <.05 indicates statistical significance.

¶P values of effect compared with reference level of category, <.05 indicates statistical significance.

skilled in diagnosing skin disorders. Unfortunately, many physicians including dermatologists do not endorse the concept of opportunistic screening of their patients for skin cancer because of a lack of evidence for its efficacy, lack of reimbursement, and a lack of time, among other factors.³ In a previous study we found that the median time needed for TBSE performed by well-trained dermatologists was only 70 seconds, regardless of whether the patients had few or many lesions.¹⁴ TBSE is simply not a time-

consuming procedure, and it seems inappropriate to claim specific reimbursement for a procedure that prolongs a routine consultation by only 1 or 2 minutes.

At least two limitations of our study should be mentioned. First, the impact of TBSE on skin cancer mortality could not be evaluated. Second, the patient population and the performance of TBSE in specialized dermatologic centers might be quite different from those in nonspecialized dermatologic settings

Table III. Univariate analysis and number needed to examine to find one melanoma on total body skin examination

Patient characteristics	No. of patients		Absolute risk (95% CI)*	Odds ratio (95% CI)†	P value	NNE (95% CI)‡
	Total	With melanoma (%)				
All	14,381	40 (0.28)	0.25 (0.11-0.55)			400 (182-910)
Age, y					.08§	
<30	2482	1 (0.04)	0.03 (0.00-0.27)	1.00		3334 (371-23256)
30-39	2421	5 (0.21)	0.19 (0.06-0.57)	5.45 (0.64-46.82)	.12¶	527 (176-1667)
40-49	2424	5 (0.21)	0.19 (0.06-0.58)	5.62 (0.66-48.29)	.12¶	527 (173-1667)
50-59	2287	4 (0.17)	0.15 (0.05-0.50)	4.43 (0.49-39.82)	.18¶	667 (200-2000)
60-69	2304	15 (0.65)	0.59 (0.25-1.36)	17.13 (2.25-130.33)	.01¶	170 (74-400)
>69	2463	10 (0.41)	0.34 (0.14-0.86)	10.00 (1.27-78.67)	.03¶	295 (117-715)
Gender					1.00§	
Male	6397	22 (0.34)	0.31 (0.14-0.68)	1.00		323 (148-715)
Female	7984	18 (0.23)	0.20 (0.09-0.45)	0.64 (0.34-1.20)	.16¶	500 (223-1112)
Skin type					1.00§	
I	475	2 (0.42)	0.26 (0.05-1.27)	1.00		385 (79-2000)
II	4584	15 (0.33)	0.30 (0.13-0.69)	1.13 (0.25-5.13)	.87¶	334 (145-770)
III	6847	21 (0.31)	0.29 (0.13-0.65)	1.10 (0.24-5.08)	.90¶	345 (154-770)
IV	1375	2 (0.15)	0.17 (0.04-0.81)	0.66 (0.09-4.87)	.68¶	589 (124-2500)
V and VI	237	0 (0.00)	0.00 (na)	<0.001 (na)	.99¶	na
Nevus count					1.00§	
0-10	7690	18 (0.23)	0.21 (0.09-0.48)	1.00		477 (209-1112)
11-50	4842	19 (0.39)	0.40 (0.17-0.94)	1.96 (0.96-3.97)	.06¶	250 (107-589)
>50	901	3 (0.33)	0.44 (0.11-1.78)	2.15 (0.54-8.47)	.28¶	228 (57-910)
Previous melanoma					1.00§	
No	13,326	40 (0.30)	0.28 (0.13-0.58)	1.00		358 (173-770)
Yes	259	0 (0.00)	0.00 (na)	<0.001 (na)	.99¶	na
Previous NMSC					.60§	
No	12,795	35 (0.27)	0.25 (0.12-0.53)	1.00		400 (189-834)
Yes	764	5 (0.65)	0.60 (0.20-1.79)	2.38 (0.92-6.18)	.07¶	167 (56-500)
Skin problem					.02§	
Other	9280	17 (0.18)	0.16 (0.07-0.36)	1.00		625 (278-1429)
Skin tumor	4954	23 (0.46)	0.44 (0.21-0.95)	2.78 (1.44-5.39)	<.01¶	228 (106-477)
Equivocal lesion on problem area					1.00§	
Absent	13,571	34 (0.25)	0.23 (0.11-0.48)	1.00		435 (209-910)
Present	810	6 (0.74)	0.47 (0.16-1.34)	2.02 (0.79-5.16)	.14¶	400 (182-910)

CI, Confidence interval; na, not applicable; NMSC, nonmelanoma skin cancer; NNE, number needed to examine.

*Absolute risk of missing melanoma when total body skin examination is not performed.

†Relative risk of missing melanoma when total body skin examination is not performed in comparison with reference category within same variable.

‡Number of total body skin examinations needed to detect one melanoma.

§Global P values adjusted for multiple comparisons by Bonferroni correction, P values >1.00 have been cut at 1.00, P value <.05 indicates statistical significance.

¶P values of effect compared with reference level of category, <.05 indicates statistical significance.

or in nondermatologic settings. Thus, caution is needed in interpreting the results of our study.

In conclusion, while waiting for definite results concerning the impact of skin cancer screening on mortality and morbidity, we should continue to perform TBSE not to miss melanoma and NMSC. The screening procedure is effective in detecting skin cancer, and the risk of harm from

unnecessary biopsies (false-positive results) is low. Our analysis showed higher odds of finding melanoma or NMSC in older patients (especially those with a history of NMSC or with fair skin type), in patients consulting for a skin tumor, and in patients with an equivocal lesion on uncovered areas; we recommend that TBSE be especially considered for those patients.

Table IV. Multivariate analysis with odds ratios for any malignant neoplasm

Characteristics	Odds ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P value
Age, y				<.01
<30	1.00			
30-39	11.52	1.49	89.41	.02
40-49	22.35	3.01	165.96	<.01
50-59	35.30	4.84	257.51	<.01
60-69	76.28	10.59	549.59	<.01
>69	93.20	12.95	670.59	<.01
Gender				.10
Male				
Female	0.82	0.65	1.04	.10
Previous NMSC				<.01
Absent	1.00			
Present	2.79	2.09	3.73	<.01
Skin type				.05
I	1.00			
II	0.53	0.33	0.85	<.01
III	0.49	0.30	0.81	<.01
IV	0.46	0.24	0.90	.02
V and VI	0.18	0.02	1.39	.10
Problem				<.01
Other	1.00			
Skin tumor	1.72	1.32	2.25	<.01
Equivocal tumor on problem area				<.01
Absent	1.00			
Present	2.43	1.76	3.35	<.01

CI, Confidence interval; NMSC, nonmelanoma skin cancer.

REFERENCES

1. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27-41.
2. Kirsner RS, Muhkerjee S, Federman DG. Skin cancer screening in primary care: prevalence and barriers. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:564-6.

3. Federman DG, Kravetz JD, Kirsner RS. Skin cancer screening by dermatologists: prevalence and barriers. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:710-4.
4. US Preventive Services Task Force. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:188-93.
5. Aitken JF, Janda M, Elwood M, Youl PH, Ring IT, Lowe JB. Clinical outcomes from skin screening clinics within a community-based melanoma screening program. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:105-14.
6. Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Argenziano G. How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:599-604.
7. Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, Mannone F, Massi D, Chiarugi A, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. *Br J Dermatol* 2004;150:687-92.
8. Helfand M, Mahon SM, Eden KB, Frame PS, Orleans CT. Screening for skin cancer. *Am J Prev Med* 2001;20:47-58.
9. Bolognia JL, Berwick M, Fine JA. Complete follow-up and evaluation of a skin cancer screening in Connecticut. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1098-106.
10. Carli P, De Giorgi V, Giannotti B, Seidenari S, Pellacani G, Peris K, et al. Skin cancer day in Italy: method of referral to open access clinics and tumor prevalence in the examined population. *Eur J Dermatol* 2003;13:76-9.
11. Jonna BP, Delfino RJ, Newman WG, Tope WD. Positive predictive value for presumptive diagnoses of skin cancer and compliance with follow-up among patients attending a community screening program. *Prev Med* 1998;27:611-6.
12. Lee G, Massa MC, Welykyj S, Choo J, Greaney V. Yield from total skin examination and effectiveness of skin cancer awareness program: findings in 874 new dermatology patients. *Cancer* 1991;67:202-5.
13. Lookingbill DP. Yield from a complete skin examination: findings in 1157 new dermatology patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:31-7.
14. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, Balato A, Blum A, Dalle S, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. *Arch Dermatol* 2008;144:509-13.