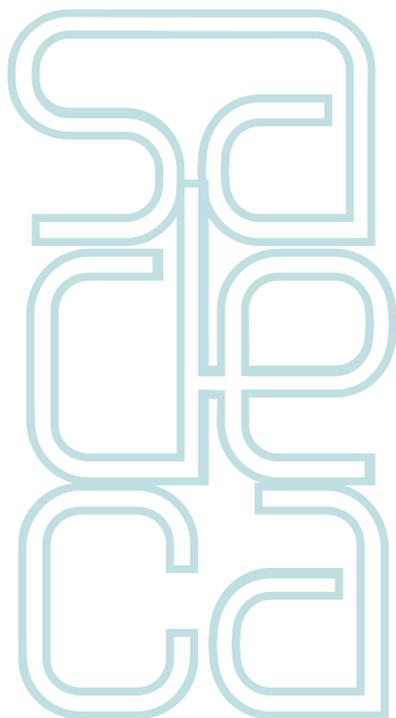


# INDICADORES DE CALIDAD Y SEGURIDAD PARA LA ATENCIÓN A PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO

---

Informe técnico 1  
2012



**INDICADORES DE CALIDAD Y SEGURIDAD  
PARA LA ATENCIÓN A PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO**

ISBN: 84-615-8070-2

ISBN: 978-84-615-8070-5

Diseño editorial: Habibullah Rodríguez

© 2012 Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial

Patrocina: Bristol-Myers Squibb

Este trabajo refleja las opiniones y hallazgos propios de los autores y no necesariamente los de Bristol-Myers Squibb, ni de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a los profesionales sanitarios.





## Presentación

---

Es indudable que en estos últimos años hemos asistido, y estamos asistiendo, a un cambio de escenario en los parámetros que definen la calidad en la atención sanitaria y que parece saludable, hablando de servicios sanitarios, que ninguna nueva forma organizativa tenga garantizada la inmortalidad y se le exija calidad y eficiencia contrastada periódicamente. Se trata por tanto de un auténtico desafío por mantener los beneficios de un sistema universal de salud para una ciudadanía informada, con necesidades y expectativas, y todo ello en equilibrio con los avances tecnológicos ilimitados que han de asumir unos presupuestos siempre limitados y prestar unos servicios sanitarios de alta calidad en un entorno económico complejo y en continuo cambio.

El planteamiento desde la Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial (SADECA) es que a pesar de nuestros constantes esfuerzos en el desarrollo de una actividad asistencial de calidad, hemos de reconocer e identificar la existencia de latentes oportunidades de mejora continua, por ello y como Sociedad Científica cuyo propósito fundamental de sus actuaciones, es contribuir a mejorar los resultados de nuestro sistema sanitario a través de la evaluación continua de la calidad de los servicios que se prestan, y contando con la participación activa de profesionales de diferentes áreas de conocimiento relacionadas con el abordaje clínico al paciente con melanoma, en el año 2011 se desarrolla con el patrocinio de Bristol-Myers Squibb este proyecto de investigación para aportar elementos de calidad y seguridad al proceso de atención al paciente con melanoma desde una perspectiva colaborativa y eminentemente práctica.

---

*“La solvencia de nuestro sistema sanitario financiado públicamente requiere de la complicidad ilustrada de los profesionales, los únicos que saben cómo asignar unos recursos recortados a los problemas existentes sin afectar los resultados en términos de salud”.*

La generación de este es el fruto del conocimiento y experiencia de diferentes profesionales, dermatólogos, oncólogos, patólogos, gestores, metodólogos e investigadores, que tras una revisión exhaustiva de la literatura científica y en varias sesiones de trabajo han definido un conjunto de indicadores de calidad y seguridad para la atención y manejo del paciente con melanoma. Además de estas imprescindibles aportaciones, este documento es el resultado de la colaboración institucional entre SADECA y la Academia Española de Dermatología y Venereología - Territorial Andalucía; la Sociedad Española de Anatomía Patológica - Territorial Andalucía; la Sociedad de Cancerología; la Sociedad Andaluza de Dermatología Oncológica y la Dirección General de Calidad, Investigación y Gestión del Conocimiento de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, cuya contribución deseamos hacer constar y agradecer.

**Marisa Dotor Garcia**

*Presidenta de la Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial*







## **Autores\***

---

\* Por orden alfabético de primer apellido

### **Enrique Alonso Redondo**

*Director Plan Integral de Oncología de Andalucía*  
Hospital Universitario Puerta del Mar

### **Manuel Code Villena**

*Oncólogo*  
Hospital Universitario Virgen Macarena

### **Javier Domínguez Cruz**

*Dermatólogo*  
Hospital Universitario Virgen del Rocío

### **Marisa Dotor Gracia**

*Presidenta de la Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial*

### **Gloria Garnacho Saucedo**

*Dermatóloga*  
Hospital General Universitario Reina Sofía

### **Emilio Ignacio García**

*Profesor de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia*  
Universidad de Cádiz

### **Jerónimo Jiménez Castro**

*Oncólogo*  
Hospital General Universitario Reina Sofía

### **Aurelio Martín Castro**

*Patólogo*  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves

### **David Moreno Ramírez**

*Dermatólogo*  
Hospital Universitario Virgen Macarena

### **Diego Pérez Martín**

*Oncólogo*  
Hospital Costa del Sol

### **Víctor Reyes Alcázar**

*Responsable de Gestión del Conocimiento*  
Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía

### **Pilar Sancho Márquez**

*Oncóloga*  
Hospital Universitario Virgen del Rocío

### **Antonio Torres Olivera**

*Director Gerente*  
Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía

### **Magdalena de Troya Martín**

*Dermatóloga*  
Hospital Costa del Sol







## Índice

---

<b>Melanoma Cutáneo</b>	<b>17</b>
Epidemiología del melanoma cutáneo	17
Pronóstico y estadificación del paciente con melanoma	20
Formas clínico-patológicas del melanoma cutáneo	24
<b>Melanoma Primario. Estadios I-II</b>	<b>25</b>
Diagnóstico del melanoma primario	25
Abordaje inicial del paciente con melanoma primario	28
Tratamiento del melanoma primario	32
Seguimiento del paciente con melanoma	35
<b>Enfermedad regional. Estadio III</b>	<b>37</b>
Abordaje del paciente con enfermedad regional	38
Tratamiento de la enfermedad regional	43
<b>Melanoma localmente avanzado. Estadio IIIB-IIIC</b>	<b>46</b>
Abordaje del paciente con melanoma localmente avanzado	47
Tratamiento del melanoma localmente avanzado	49
<b>Melanoma metastático. Estadio IV</b>	<b>53</b>
Epidemiología y factores de riesgo	53
Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad sistémica	54
<b>Ficha técnica del proyecto de investigación</b>	<b>61</b>
<b>Objetivos</b>	<b>65</b>
Objetivo general	65
Objetivos específicos	65
<b>Metodología</b>	<b>69</b>
<b>Indicadores de Estructura</b>	<b>77</b>
<b>Indicadores de Proceso</b>	<b>83</b>
<b>Indicadores de Resultado</b>	<b>99</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>113</b>







## Melanoma Cutáneo

El melanoma cutáneo es un tumor maligno que por su incidencia creciente, mortalidad, factores de riesgo bien caracterizados y relacionados parcialmente con hábitos y comportamientos del individuo, y una amplia población diana representa actualmente un problema de salud pública.

Desde un punto de vista asistencial, el melanoma implica una amplia variedad de escenarios clínico-asistenciales, derivados de la variedad de localizaciones tanto del melanoma primario como de las metástasis. Es por ello que la atención al paciente con melanoma debe aceptarse como un proceso necesariamente multidisciplinar y multicontextual en el que participarán profesionales, procedentes de distintos ámbitos asistenciales, para proporcionar una respuesta adecuada a las necesidades del paciente con melanoma.

### Epidemiología del melanoma cutáneo

El melanoma representa un tipo tumoral con una incidencia inicialmente baja con respecto a otros procesos neoplásicos; sin embargo, en las últimas décadas se ha evidenciado un incremento en la incidencia del melanoma, que lo han situado entre los tumores que han experimentado mayor aumento de casos, situándose entre los 10 tumores más frecuentes a nivel mundial. En general, la incidencia del melanoma en todo el mundo aumenta a medida que nos acercamos al Ecuador, de forma inversa a lo que ocurre en Europa, probablemente en relación con un fototipo más bajo de la población del norte de Europa y a una exposición solar más intensa en períodos de vacaciones.

Australia y Nueva Zelanda representan las áreas mundiales con mayor incidencia de melanoma, con 55,8 casos/100.000hab/año en varones y 42,9casos/100.000hab/año en mujeres, lo que convierte al melanoma en el cuarto tumor más frecuente en varones australianos después del cáncer de próstata, colon y pulmón, y el tercero en mujeres australianas después del cáncer de mama y colon.<sup>1,2</sup>

En Europa, se diagnostican aproximadamente 60.000 nuevos casos al año (26.100 en varones y 33.300 en mujeres), con cifras de incidencia de 7 casos/100.000hab/año en mujeres y de 6 casos/100.000hab/año en hombres. En Europa se sigue un claro gradiente norte-sur, de forma que las mayores tasas de incidencia corresponden a los países nórdicos, con 15 casos por 100.000 habitantes y año aproximadamente, mientras que en los países de la cuenca mediterránea se observan las tasas de incidencia más bajas, entre 5 y 7 casos por 100000 habitantes y año.<sup>1,2</sup>

El conocimiento de la incidencia de melanoma en España se encuentra dificultado por la carencia de registros tumorales generales que incluyan datos sobre melanoma, por lo que la información disponible procede de registros locales de tumores que incluyen aproximadamente al 15% de la población española, registros que tan solo permiten conocer la situación en determinadas regiones de la geografía española, obligando a la extrapolación de dichos datos.

La incidencia de melanoma en España se ha incrementado un 180% en hombres y un 200% en mujeres en las 2 últimas décadas; no obstante, las tasas de incidencia del melanoma en España se encuentran por debajo de la incidencia del melanoma en la mayoría de los países europeos, oscilando entre el 4,27 y 8,24 casos/100.000hab/año en mujeres y entre 3,55 y 6,81 casos/100.000hab/año en hombres en los diferentes registros disponibles.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer* 2001;91(6):1148–1155.

<sup>2</sup> Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg*. 2006; 243(5):693–698.

<sup>3</sup> Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol*. 2003 Jan;148(1):110-6.

## Mortalidad por melanoma

En general, la mortalidad por melanoma ha mostrado un crecimiento más rápido que la de otros tipos tumorales; sin embargo, este aumento de la tasa de mortalidad por melanoma no ha sido tan elevado como el incremento de la tasa de incidencia observado en las últimas décadas. Globalmente, la tasa de mortalidad por melanoma oscila entre 1 y 3 casos por 100.000 habitantes en el hemisferio norte hasta los 5-10 casos en países del hemisferio sur como Australia y Nueva Zelanda.

La tasa de mortalidad en España fue de 1,76 por 100.000 habitantes en varones y de 1,26 por 100.000 habitantes en mujeres en el 2001, aumentando de forma progresiva desde la década de los ochenta. Aunque la tasa de mortalidad también demostró una tendencia al alza en los últimos años en nuestro país, este aumento no fue tan llamativo como el aumento de la incidencia. Igualmente, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad demuestran un aumento continuo. Además, se observa un aumento importante hasta los 60 años, lo que supone un importante número de años de vida perdidos.<sup>4</sup>

Sin embargo, este aumento dramático de las tasas de mortalidad observado desde los años setenta, comienza a estabilizarse tanto en varones como en mujeres en los años noventa y sigue una tendencia similar a la observada en otros países, observándose claramente en los grupos de edad jóvenes en las tasas truncadas por edad (35-64 años). Esta estabilización de la mortalidad en pacientes de 30 a 40 años respecto a los pacientes de edad más avanzada puede explicarse por un diagnóstico más precoz, que permitió la extirpación de lesiones más finas con mayor supervivencia. Esto justifica que la evolución de la incidencia y de la mortalidad no siga un curso paralelo.<sup>3,4</sup>

Aunque en España, como en otros muchos países, la incidencia del melanoma cutáneo es superior en mujeres, no ocurre lo mismo con la mortalidad, que se ha mantenido superior en varones a lo largo de los años. El riesgo acumulado de mortalidad por melanoma en España desde los últimos 50 años fue siempre superior en varones que en mujeres y su incremento a lo largo de los años también ha sido superior.

La estabilización de las tasas de mortalidad que se produjo en los años noventa fue más importante en el varón, mientras que en la mujer esta nueva tendencia no fue tan llamativa. Este hecho probablemente se deba a una disminución de la población masculina que trabaja al aire libre con el aumento del número de trabajadores del sector terciario, como ocurre especialmente en Andalucía.

<sup>3</sup> Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol*. 2003 Jan;148(1):110-6.

<sup>4</sup> Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:411-8.

### Patrones de aparición del melanoma cutáneo

En relación con el sexo, en la mayoría de los registros de cáncer mundiales se ha puesto de manifiesto una mayor incidencia de melanoma en mujeres, situación que también se observa en los registros españoles. Sin embargo, es posible que este patrón cambie en un futuro próximo, ya que en Estados Unidos y Australia se ha observado en los últimos años una tasa igual para ambos sexos.

En cuanto a la edad de aparición del melanoma, la incidencia aumenta progresivamente hasta los 50 años, presentando una distribución bimodal, con picos de incidencia a los 20 y a los 40 años. Esta distribución es constante en los diferentes grupos de edad en los registros de cáncer de diferentes países, con independencia de que las tasas de incidencia sean diferentes.

Aproximadamente el 50 % de los melanomas aparecen en individuos menores de 50 años, mientras que el 30% ocurre en pacientes menores de 45 años. En el caso del melanoma facial, la incidencia aumenta de forma proporcional a la edad, mientras que la incidencia de los melanomas situados en otras localizaciones muestra un pico de incidencia a los 50 años.

La incidencia del melanoma en la infancia es muy baja, y en la mayoría de los casos descritos se desarrollan sobre nevos congénitos.

En nuestro país, los registros de Granada y Navarra muestran dos picos de mayor incidencia de melanoma, uno en la edad media de la vida, 40-50 años, y otro hacia los 65 años, con una edad media de presentación a los 58,8 años en los varones y a los 58 años en las mujeres en el registro de Navarra. En mujeres se observó un mayor número de melanomas en todas las edades de la vida.

Las localizaciones anatómicas más frecuentes en el melanoma son las extremidades inferiores en las mujeres y el tronco en los varones. Sin embargo, llama la atención el notable incremento para ambos sexos que han tenido los melanomas localizados en el tronco, sobre todo en países con alta incidencia. La localización en cara y cuello se ha mantenido estable, e incluso ha sufrido un ligero descenso.

En cuanto al espesor tumoral, se ha observado un descenso significativo del espesor tumoral al diagnóstico, derivado del diagnóstico precoz y que tiene como consecuencia que el incremento de la incidencia de melanoma no se haya acompañado de un aumento proporcional de la mortalidad. Diversos estudios de series españolas han puesto de manifiesto no sólo un aumento importante del número de melanomas inferiores a 0,76mm de Breslow, sino también una disminución de los melanomas gruesos, si se compara la serie de los años ochenta con la de los años noventa.

Los patrones clínico-patológicos de presentación del melanoma presentan la misma frecuencia en España que en el resto de áreas geográficas mundiales. De esta forma, el melanoma de extensión superficial es la forma clínica más frecuente tanto en varones como en mujeres, con un 70% del total de los melanomas registrados en el Registro de Granada entre los años 1988-1994. El segundo melanoma en frecuencia es el melanoma nodular, con un 15 % de los casos, tanto en varones como en mujeres. En los grupos de edad avanzada, la forma clínica más frecuente es el lentigo maligno melanoma, mientras que el melanoma lentiginoso acral se presenta con mayor frecuencia en pacientes de piel negra y asiáticos, con una incidencia muy baja en España.

## Pronóstico y estadificación del paciente con melanoma

Una amplia variedad de variables clínico-patológicas han sido consideradas a lo largo de los años como predictores pronósticos en el paciente con melanoma. Sin embargo, a pesar de esta amplia variedad de factores pronósticos potenciales, la predicción exacta del pronóstico a título individual continúa resultando compleja. No obstante, determinados factores sí han demostrado un mayor poder predictivo, demostrándose como factores independientes de otras variables y son por ello incluidos en el sistema de estadificación actualmente vigente.

En diciembre de 2009, la American Joint Committee on Cancer (AJCC), ha publicado la última versión del sistema de estadificación TNM para el melanoma, sustituyendo la versión de 2001 vigente hasta este momento. Este sistema clasificatorio se basa en la revisión de 38.000 melanomas que ha permitido redefinir, mediante modelos de supervivencia y multivariantes, los principales factores pronósticos independientes del paciente con melanoma. Se comprobó que en el momento del diagnóstico, el pronóstico del melanoma depende principalmente de la existencia de metástasis a distancia, y en ausencia de estas del estatus ganglionar regional y; en aquellos casos de enfermedad limitada a la piel, el pronóstico del paciente viene determinado por la profundidad que el tumor haya alcanzado (expresada como índice de Breslow). En resumen, el estadio clínico de la enfermedad según la clasificación TNM y el espesor de Breslow son considerados actualmente los factores pronósticos de mayor importancia en el paciente con melanoma.<sup>5,6</sup>

El sistema de estadificación de la AJCC actualmente vigente aplica la nomenclatura T (tumor primario), N (estatus ganglionar regional) y M (metástasis a distancia) para la predicción de supervivencia del paciente (tablas 1 y 2). Esta estadificación permite también la estimación del pronóstico de supervivencia del paciente en función del estadio clínico en el que fuese clasificado (tabla 3). Con respecto al TNM de 2002 hasta ahora vigente los cambios se relacionan principalmente, desde el punto de vista de clasificación, con la definición de T1.

<sup>5</sup> Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622–3634.

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.

Tabla 1. **Melanoma cutáneo. Clasificación TNM**  
*American Joint Committee on Cancer, 2009*<sup>6</sup>

T	Espesor de Breslow (en mm)	Ulceración/mitosis
Tis	No aplicable	No aplicable
T1	≤1mm	a. Sin ulceración o <1 mitosis/mm <sup>2</sup> b. Con ulceración o 1 mitosis/mm <sup>2</sup>
T2	1,01-2,00mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración
T3	2,01-4,00mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración
T4	>4mm	a. Sin ulceración b. Con ulceración

N	Número de ganglios metastásicos	Carga tumoral ganglionar
N0	0	No aplicable
N1	1	a. Micrometástasis* b. Macrometástasis**
N2	2-3	a. Micrometástasis* b. Macrometástasis** c. Metástasis en tránsito o satelitosis sin metástasis ganglionar
N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 o más ganglios metastásicos</li> <li>• 4 o más ganglios metastásicos, o ganglios consistentes, o metástasis satélites, o metástasis en tránsito con 1 o más metástasis ganglionares</li> </ul>	

M	Localización	LDH
M0	Sin metástasis a distancia	No aplicable
M1a	Metástasis cutáneas, subcutáneas o en ganglios linfáticos distantes	Normal
M1b	Metástasis pulmonares	Normal
M1c	Metástasis a otras vísceras Cualquier metástasis a distancia	Normal Elevada

AJCC, American Joint Committee on Cancer; is, in situ

\*Metástasis diagnosticada mediante biopsia selectiva del ganglio centinela

\*\*Metástasis clínicamente detectables y confirmadas histopatológicamente

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.

Tabla 2. **Melanoma cutáneo. Estadios clínicos**  
*American Joint Committee on Cancer, 2009<sup>6</sup>*

	Estadios clínicos			Estadios patológicos		
	T	N	M	T	N	M
0	Tis	N0	M0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	T4b	N0	M0
III	Cualquier T	N1	M0			
	Cualquier T	N2	M0			
	Cualquier T	N3	M0			
IIIA				T1-4a	N1a N2a	M0 M0
IIIB				T1-4b	N1a	M0
				T1-4b	N2a	M0
				T1-4a	N1b	M0
				T1-4a	N2b	M0
				T1-4a/b	N2c	M0
IIIC				T1-4b	N1b	M0
				T1-4b	N2b	M0
				Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier T	Cualquier N	M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.

Tabla 3. **Supervivencia del paciente con melanoma en función del estadio clínico TNM**  
American Joint Committee on Cancer, 2009 <sup>6</sup>

Est	TNM	Breslow mm	Úlcera	nº gls	Met. gl	Met. distancia	Supervivencia (%)		
							1 año	5 años	10 años
IA	T1a	≤1	No	0	-	-	-	97	93
IB	T1b	≤1	Sí o >1	0	-	-	-	92 <sup>1</sup>	87
	T2a	1.01-2.0	mitosis/mm <sup>2</sup> No	0	-	-	-	90 <sup>1</sup>	-
IIA	T2b	1.01-2.0	Sí	0	-	-	-	82	-
	T3a	2.01-4.0	No	0	-	-	-	79	-
IIB	T3b	2.01-4.0	Sí	0	-	-	-	68	-
	T4a	>4.0	No	0	-	-	-	71	-
IIC	T4b	> 4.0	Sí	0	-	-	-	53	39
IIIA	N1a	T1-4	No	1	m	-	-	78	-
	N2a	T1-4	No	2-3	m	-	-	78	-
IIIB	N1a	T1-4	Sí	1	m	-	-	55	-
	N2a	T1-4	Sí	2-3	m	-	-	55	-
	N1b	T1-4	No	1	M	-	-	48	-
	N2b	T1-4	No	2-3	M	-	-	48	-
IIIC	N1b	T1-4	Sí	1	M	-	-	38	-
	N2b	T1-4	Sí	2-3	M	-	-	38	-
	N2c	T1-4	Sí/No	4	m-M	-	-	69	52
	N3	T1-4	Sí/No	4	m-M	-	-	46	35
IV	M1a	T1-4	Sí/No	N1-3	m-M	Piel o sc	62	-	-
	M1b	T1-4	Sí/No	N1-3	m-M	Pulmón	53	-	-
	M1c	T1-4	Sí/No	N1-3	m-M	Otros órganos	33	-	-

**Est**, estadio clínico; **Úlcera**, presencia de ulceración microscópica; **nº gls**, número de ganglios metastáticos; **Met. gl**, tipo de la afectación ganglionar; **Met. dis**, metástasis a distancia; **m**, microscópica; **M**, macroscópica; **sc**, subcutáneo.

<sup>1</sup>Dato extraído de gráfica de supervivencia de Balch y cols. 2009.

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206.

## Formas clínico-patológicas del melanoma cutáneo

Desde el punto de vista clínico y patológico el melanoma cutáneo presenta unas formas de presentación habitual que incluyen el melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular, el lentigo maligno melanoma y el melanoma lentiginoso acral (tabla 4). Además, el melanoma puede desarrollarse como formas especiales con implicaciones diagnósticas y pronósticas y entre las que destacan el melanoma spitzoide, melanoma desmoplásico, etc.

Tabla 4. Tipos clínico-histológicos de melanoma cutáneo

Tipo	%	Clínica	Edad	Localización	Crecimiento
Melanoma de extensión superficial	70%	Lesión macular de color abigarrado que progresa hacia nódulo, úlcera y hemorragia	3 <sup>a</sup> -5 <sup>a</sup> década	Tronco en hombres Extremidades inferiores en mujeres	Fase de crecimiento radial prolongado → fase de crecimiento vertical invasivo
Melanoma nodular	15%	Nódulo de pigmentación homogénea (oscura o rojiza)	6 <sup>a</sup> década	Tronco, cabeza y cuello	Sin fase de crecimiento radial
Lentigo maligno melanoma	10%	Lesión macular marrón y negra Nódulos en fase de crecimiento vertical (invasiva)	>6 <sup>a</sup> década	Facial	Fase de crecimiento radial muy prolongada (hasta más de 10 años)
Melanoma lentiginoso acral	5%-10%	Mácula-nódulo-úlcera	Edad media-avanzada	palmas, plantas, aparato ungueal y mucosas	Fase de crecimiento radial corta

## Melanoma Primario. Estadios I-II

### Diagnóstico del melanoma primario

#### Diagnóstico clínico

Como norma general debe considerarse como sospechosa de melanoma cualquier lesión cutánea pigmentada que presente cambios o irregularidad en cuanto al color, morfología, superficie o diámetro. Estos signos de sospecha se recogen bajo el acrónimo **ABCDE**, según el cual cualquier lesión que presente **A**simetría en silueta o morfología, **B**ordes irregulares, variaciones o múltiples **C**olores, **D**ímetro superior a 6mm y **E**volución reciente de los cambios o de la propia aparición de la lesión. Este algoritmo es considerado la herramienta fundamental para el diagnóstico precoz del melanoma en cualquier ámbito asistencial, tanto atención primaria como especializada (tabla 5). Además del ABCDE, también se considera como criterio de sospecha el llamado **signo del "patito feo"** o **"ugly duckling sign"**, según el cual cualquier lesión melanocítica con características morfológicas significativamente diferentes al resto de lesiones del paciente debe ser considerada con precaución. Este criterio de sospecha ha demostrado validez en pacientes con nevos múltiples, en los cuales más del 80% de los nevos melanocíticos presentes presentaban patrones clínicos similares.

Tabla 5. **Signos de sospecha de melanoma**

Asimetría en silueta, morfología global o estructura
Bordes irregulares
Color irregular o varios tonos de color (>2 tonos)
Diámetro superior a 6mm
Evolución reciente

#### Diagnóstico dermatoscópico

La dermatoscopia, dermoscopia o microscopía de epiluminiscencia, consiste en la observación de las lesiones cutáneas pigmentadas mediante un sistema óptico de 10 a 20 aumentos combinados con luz incidente polarizada o mediante la utilización de un fluido de inmersión (aceite de inmersión, soluciones antisépticas, etc.). El dermatoscopio permite la observación detallada de las estructuras pigmentadas localizadas en la unión dermoepidérmica, dermis y epidermis, y de una amplia variedad de características y patrones morfológicos no visibles mediante el examen visual a ojo desnudo.

Después de más de 2 décadas de utilización de la dermatoscopia, esta herramienta ha demostrado claramente mejorar la validez y exactitud del diagnóstico del melanoma. Un reciente meta-análisis analizó la validez de la dermatoscopia frente al examen a ojo desnudo en el diagnóstico del melanoma primario demostrando una sensibilidad (0,90 vs 0,71) y especificidad (0,90 vs 0,81) superior para la dermatoscopia frente a la observación a ojo desnudo con una odds ratio diagnóstica de 15,6 veces superior para la dermatoscopia.<sup>7</sup>

Esta ventaja diagnóstica de la dermatoscopia se ha conseguido gracias al desarrollo de una metodología de consenso y a la validación de un procedimiento diagnóstico en dos etapas, que permite en una primera fase discriminar entre lesiones melanocíticas y no melanocíticas mediante la aplicación de un conjunto de criterios dermatoscópicos (tabla 6), y en una segunda fase determinar la naturaleza benigna o maligna de las lesiones melanocíticas aplicando diferentes métodos de análisis

<sup>7</sup> Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1877–1882.

(análisis de patrones, regla de 7 puntos de Argenziano, método de Menzies, regla ABCD). El **análisis de patrones** representa el abordaje más completo en el diagnóstico dermatoscópico del melanoma, habiendo demostrado una sensibilidad del 83,7% y una especificidad del 83,4%.<sup>8,7</sup>

Tabla 6. **Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico de una lesión melanocítica**  
**Primera etapa de diagnóstico dermatoscópico-**

Retículo pigmentado
Agregados de glóbulos
Ramificaciones lineales
Pigmentación azul homogénea
Patrón paralelo

### Diagnóstico patológico. Biopsia del melanoma

Como premisa fundamental en el manejo del paciente con una lesión sospechosa de melanoma debe tenerse siempre presente que el diagnóstico y tratamiento precoz constituyen la conducta que proporcionará al paciente el mejor pronóstico posible. Por ello, cualquier lesión sospechosa de melanoma debe ser extirpada inmediatamente y su diagnóstico confirmado histopatológicamente.

La técnica de elección para la confirmación histopatológica del melanoma consiste en la exéresis completa, **biopsia escisional**, de la lesión con un margen no superior a 2mm medidos desde el borde de la misma. El material obtenido debe ser enviado al Servicio de Anatomía Patológica en formol, sin que procedan las muestras en fresco para congelación excepto solicitud previa del banco de tumores.

En algunos casos no es posible realizar una biopsia escisional, por lo que puede considerarse la realización de una biopsia parcial o **biopsia incisional**. Esta posibilidad debe valorarse ante lesiones que, por su tamaño o por estar localizadas en áreas anatómicas complejas, precisan de una reconstrucción más compleja (región facial, acral, etc.) con un mayor impacto funcional o cosmético, y que además no son tributarias de exéresis completa bajo anestesia local.

Con respecto a las **biopsias escisionales** o **rebanados**, deben evitarse en tanto que la valoración del espesor de Breslow queda imposibilitada por la excisión tangencial practicada a lo largo de la dermis; los bordes de la lesión tampoco suelen ser incluidos mediante esta técnica.

Aunque las biopsias parciales han demostrado menor exactitud diagnóstica que las exéresis completas, la biopsia incisional o parcial, no ha demostrado afectar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, el fragmento obtenido no debe considerarse representativo de la lesión completa y en aquellos casos en los que existe discordancia clínico-patológica debe procederse a la obtención de más material. Por otro lado, el teórico riesgo de diseminación del melanoma mediante la biopsia incisional ha sido descartado.<sup>9,10</sup>

<sup>7</sup> Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1877–1882.

<sup>8</sup> Malveyh J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP. Dermoscopy report: proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(1):84–95.

<sup>9</sup> Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):690–694.

<sup>10</sup> Stell VH, Norton HJ, Smith KS, Salo JC, White RL, Jr. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):893–898.

Una cuestión del máximo interés a la hora de practicar biopsias parciales es el área más apropiada para la toma de la biopsia. Cualquier biopsia debe incluir las áreas más sospechosas de presentar invasión por melanoma. La **dermatoscopia** ha demostrado utilidad en la estimación del espesor de Breslow de un melanoma antes de la exéresis. La identificación de áreas con velo blanco-lechoso se ha correlacionado con las áreas de melanoma de mayor profundidad correspondientes a espesor de Breslow superior a 1mm. Esta herramienta puede resultar de interés para la selección de las áreas de mayor rentabilidad diagnóstica en aquellos casos de biopsias incisionales parciales. La toma de biopsia sobre áreas con velo blanco-lechoso proporcionará índices de Breslow superiores a las áreas de retículo atípico u otras estructuras.

El **informe de Anatomía Patológica** representa el documento sobre el que recaen las decisiones de manejo del paciente con melanoma después de la exéresis o biopsia del tumor primario. Por ello, la elaboración de un informe detallado que incluya todos los factores determinantes pronósticos (Breslow, Clark, ulceración, mitosis, regresión, etc.) resulta esencial en el manejo adecuado del paciente con melanoma. En este sentido, desde las sociedades científicas se han emitido recomendaciones dirigidas a estandarizar la información mínima necesaria que deben incluir <sup>11</sup>. Esta información no solo permite la estadificación inicial del tumor, y la toma de decisiones terapéuticas, sino también un análisis exhaustivo del pronóstico del paciente (tabla 7).

Tabla 7. Informe anatomopatológico recomendado en melanoma

<b>Datos clínicos</b>
<b>Descripción macroscópica</b>
Dimensiones de pieza quirúrgica
Dimensiones lesión
Descripción morfológica
<b>Diagnóstico</b> (tipo histopatológico)
Melanoma extensión superficial
Melanoma nodular
Lentigo maligno melanoma
Melanoma lentiginoso acral
Tipos especiales
<b>Espesor de Breslow</b> (en mm)
<b>Nivel de Clark</b> (I-V)
<b>Ulceración</b> , presencia y extensión en mm
<b>Márgenes profundos y laterales</b>
<b>Invasión linfática</b>
<b>Invasión vascular</b>
<b>Invasión perineural</b>
<b>Índice mitótico</b> , mitosis/mm <sup>2</sup>
<b>Regresión</b> , presencia y porcentaje sobre el total de la lesión
<b>Infiltrado linfoide tumoral</b> (intensidad: ausente, leve, moderado, intenso)
<b>Microsatélites</b>
<b>Desmoplasia</b> , presencia y porcentaje sobre el componente invasivo
<b>Nevo melanocítico asociado</b>
<b>Elastosis solar</b>
<b>Tipo celular predominante</b> : epiteliode, fusiforme, nevoide, etc.
<b>Fase de crecimiento</b> : radial, vertical
<b>Inmunohistoquímica</b> : HMB-45, S-100, Melan-A

La ausencia de los hallazgos debe también hacerse constar en el apartado correspondiente

<sup>11</sup> Karim RZ, van den Berg KS, Colman MH, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. *Histopathology* 2008;52(2):130–138.

## Abordaje inicial del paciente con melanoma primario

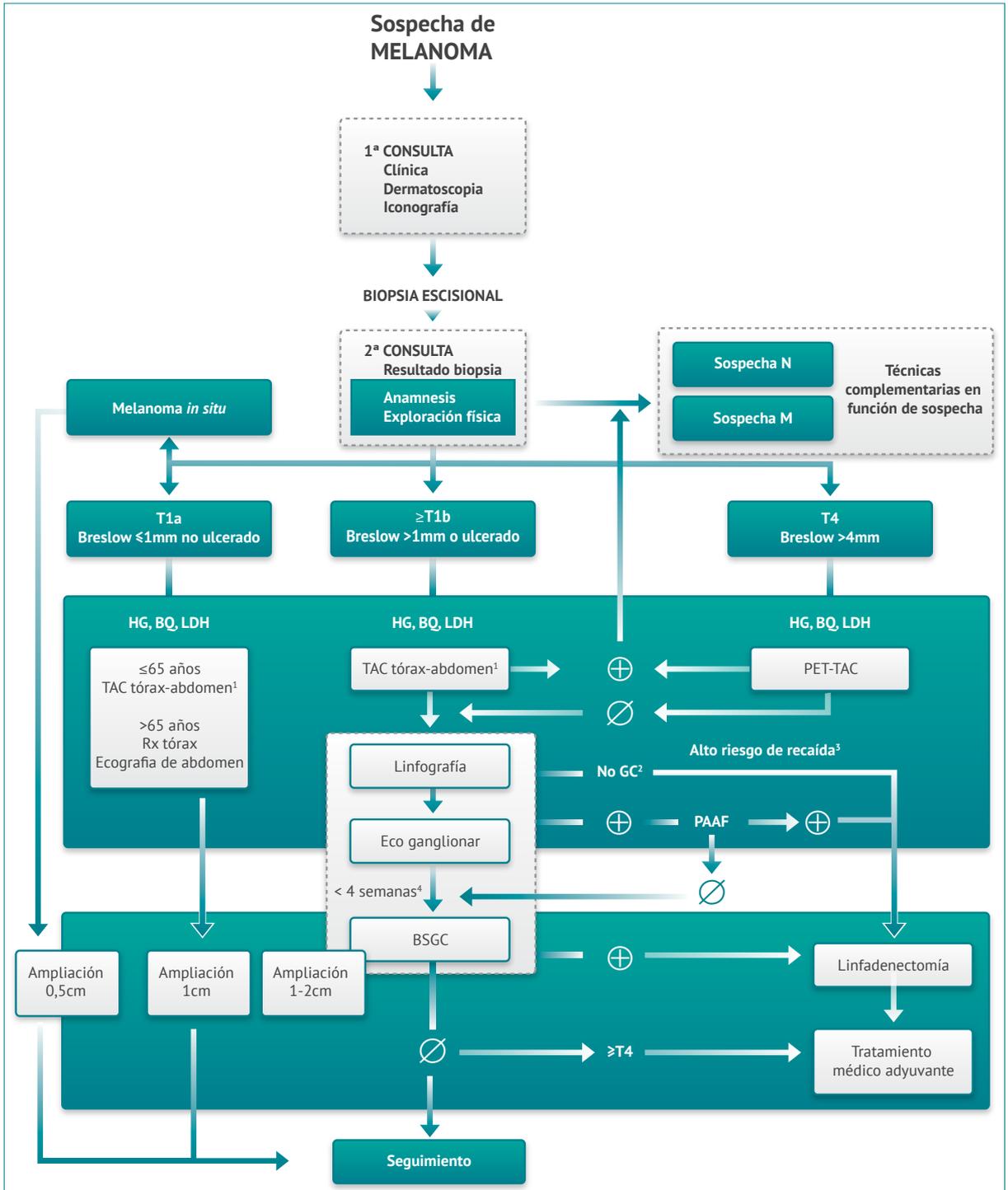
Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma y conocidos los factores pronósticos anatomopatológicos, los esfuerzos se centran en descartar la existencia de enfermedad tumoral en los ganglios regionales proximales a la localización del tumor primario y afectación sistémica o a distancia del tumor primario. Esta fase del manejo del paciente con melanoma, **estadificación o estudio de extensión**, resulta esencial para una adecuada toma de decisiones sobre el **plan terapéutico**, así como para la estimación del pronóstico vital del paciente (algoritmo 1).

### Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela -BSGC-

El estatus ganglionar representa un indicador pronóstico fundamental de recurrencia y supervivencia, y el número de ganglios afectados por el tumor en la disección se relaciona directamente con el pronóstico del paciente. Por ello, el estudio exhaustivo de las regiones ganglionares se ha convertido en una fase esencial del manejo del paciente con melanoma.

La BSGC consiste en la detección y estudio histopatológico selectivo de uno o varios ganglios de determinada región ganglionar que se corresponden con aquellos ganglios linfáticos con mayor riesgo de recibir metástasis por vía linfática directamente desde el melanoma primario. Este estudio selectivo proporciona información sobre el estatus de toda la región ganglionar sin necesidad de realizar una linfadenectomía completa. En base a la teoría del ganglio centinela, en caso de ausencia de afectación metastásica del GC se asume la ausencia de metástasis en el resto de la región ganglionar, y por tanto sin necesidad de completar procedimientos terapéuticos posteriores sobre la región linfática; en el caso contrario de afectación metastásica del GC, se asume la posibilidad de afectación del resto de ganglios de la región ganglionar, por lo que se procederá a la disección ganglionar completa de dicha región.

Algoritmo 1. Abordaje del paciente con melanoma primario



<sup>1</sup> Incluir TAC de cuello en melanomas de polo cefálico, y TAC de pelvis en melanoma primario de extremidades inferiores. <sup>2</sup> La linfografía preoperatoria no identifica ganglio centinela. <sup>3</sup> Especialmente ulceración y/o espesor de Breslow. <sup>4</sup> 4 semanas desde la biopsia-escisional del tumor primario y la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC).

La BSGC evita la linfadenectomía electiva y sus complicaciones, técnica que en el 80% de los casos resultaba innecesaria en tanto que se estima en un 20% los melanomas primarios de riesgo intermedio que presentan metástasis ganglionar al diagnóstico<sup>12</sup>. En este 20% de pacientes con metástasis ganglionar subclínica, la BSGC posibilita la disección ganglionar terapéutica precoz.

El objetivo principal de la BSGC es conocer el estatus ganglionar, es decir, la presencia o ausencia de metástasis, y en este sentido la BSGC es considerada actualmente el mejor método de estadificación ganglionar del paciente con melanoma. Por otro lado, durante la última década se ha discutido sobre la finalidad terapéutica o pronóstica de la BSGC. Los resultados del Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial de Morton y cols. establecen las ventajas e indicaciones de la BSGC en base a una amplia muestra prospectiva de pacientes con melanoma con índice de Breslow entre 1,20 y 3,50mm. En este estudio aleatorizado y controlado se comparó un grupo de pacientes sometidos a BSGC y linfadenectomía regional en caso de GC positivo, con un grupo en el que se procedió a seguimiento clínico y linfadenectomía terapéutica en caso de detectar clínicamente la presencia de metástasis regionales. Efectivamente, la BSGC no demostró beneficio en cuanto a supervivencia global del paciente con melanoma; sin embargo, este ensayo demostró claramente que la BSGC proporciona importante información pronóstica e identifica pacientes con metástasis ganglionar cuya supervivencia puede prolongarse mediante la práctica de una linfadenectomía completa. Además, se observó que las metástasis ganglionares clínicamente ocultas pueden ser detectadas mediante BSGC en un período medio de 16 meses, significativamente más corto que para la detección de metástasis ganglionares mediante la exploración física. Finalmente, el análisis interino del ensayo de Morton y cols. demostró que la supervivencia global fue similar en los dos grupos de estudio, pero entre los pacientes con metástasis ganglionar, la supervivencia a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC positiva con linfadenectomía posterior frente a los del grupo de observación (72% vs 52%,  $p=0,004$ ). Además, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue superior en el grupo de BSGC que en el grupo de observación clínica (78% vs 73%,  $p=0,009$ ). En definitiva este ensayo proporciona el máximo nivel de evidencia a favor de la BSGC como procedimiento de estadificación y para el control regional inmediato de la enfermedad en pacientes con melanoma de riesgo intermedio.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002; 137(10):1101–1105.

<sup>13</sup> Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13):1307–1317.

Teniendo en cuenta el objetivo aceptado de la BSGC, y la evidencia disponible, las indicaciones aceptadas para la práctica de la BSGC se resumen a continuación (tabla 8).

Tabla 8. **Criterios de selección recomendados para la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con melanoma**

<b>Indicaciones</b>
Melanoma cutáneo primario con espesor de Breslow ( $\geq$ T1b): $\geq 1\text{mm}$ 0,50-1mm con ulceración y/o $>1$ mitosis/ $\text{mm}^2$ Ausencia de ganglios regionales clínicamente palpables <sup>1</sup>
<b>Contraindicaciones</b>
<b>Absolutas</b> Enfermedad grave intercurrente, infección activa Mal estado general Enfermedad metastásica Cirugía radical o radioterapia del territorio ganglionar a estudiar No entendimiento pleno de la naturaleza y objetivos de la técnica
<b>Relativas</b> Alteración del drenaje linfático de la zona: exéresis de tumor primario con márgenes amplios ( $>1\text{cm}$ ), cobertura mediante injerto/colgajo, infección activa Debería incluirse como contraindicación relativa. Edad avanzada, superior a 70 años <sup>2</sup>
<b>Situaciones especiales</b> Embarazo <sup>3</sup> : no está contraindicada, pero se recomienda valorar de forma individualizada optimizando la técnica. Lactancia <sup>4</sup> : interrumpir lactancia hasta 24 horas después de la técnica. Niños y adolescentes: no está contraindicada, pero precisa de valoración individualizada del riesgo

<sup>1</sup> En caso de duda se recomienda realizar ECO + PAAF previa; <sup>2</sup> Se recomienda hacer valoración individualizada dentro de un comité multidisciplinario; <sup>3</sup> No existe experiencia del uso de radiofármacos en este grupo de pacientes; <sup>4</sup> La lactancia no contraindica el uso de radiofármacos.

La última fase de la BSGC viene representada por el estudio anatomopatológico del GC o GCs extraído/s. El impacto de la detección de metástasis microscópicas del GC en el pronóstico y manejo del paciente obliga a un estudio histopatológico e inmunohistoquímico exhaustivo, basado en cortes seriados de 1-2mm, siguiendo el eje más corto, tomando improntas de estos cortes para estudio citológico, e incluyendo todos los cortes para el estudio histopatológico. El estudio histopatológico con hematoxilina-eosina debe ser completado con inmunohistoquímica mediante HMB-45, S-100, melan-A y MART-1, tinciones incluidas en la reciente versión de la clasificación TNM de la AJCC 2009 para la identificación de micrometástasis ganglionares.<sup>6</sup>

A diferencia de la BSGC en otros procesos tumorales (p. ej. en el cáncer de mama) en los que se procede al estudio intraoperatorio del GC, la seriación del tejido congelado induce artefactos que dificultarían la identificación de células de melanoma en el GC.

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206.

## Tratamiento del melanoma primario

El tratamiento estándar del melanoma primario será quirúrgico en todos los casos en que esto sea posible, tratamiento que en la mayoría de los pacientes ya ha sido parcialmente realizado mediante la propia biopsia escisional que permitió la confirmación patológica del melanoma.

Además de este tratamiento inicial, el tratamiento del paciente con melanoma primario no metastásico se completa con las siguientes actuaciones: exéresis de márgenes de seguridad y tratamiento adyuvante con interferón en aquellos casos de melanoma primario de alto riesgo (T4).

### Exéresis de márgenes de seguridad

El objetivo principal de la exéresis amplia del melanoma consiste en conseguir un control local duradero de la enfermedad mediante la reducción de las recaídas locales y locorreregionales. Para ello, la exéresis del melanoma primario debe incluir la totalidad de la lesión o la cicatriz de la biopsia, los márgenes de seguridad, así como el tejido celular subcutáneo hasta la fascia muscular, sin necesidad de incluirla en la escisión. Aunque no existen estudios sobre los intervalos de tiempo adecuados para completar el tratamiento quirúrgico del melanoma primario, el intervalo entre la biopsia diagnóstica y la exéresis completa y de los márgenes de seguridad deberá realizarse en el menor tiempo posible, recomendándose un intervalo máximo de entre 4 a 6 semanas desde el diagnóstico patológico.

En cuanto a la definición de los márgenes de seguridad adecuados, existen 6 estudios aleatorizados controlados que han comparado los beneficios en cuanto a recurrencias y supervivencia global de márgenes de seguridad amplios frente a exéresis de seguridad menos amplias (tabla 9). En ninguno de estos estudios, excepto en uno, se ha demostrado que la práctica de márgenes amplios (3-5cm) reduzca el riesgo de desarrollo de recurrencias locales de forma estadísticamente significativa. Además, en ninguno de los 6 estudios, la práctica de amplios márgenes de seguridad ha demostrado beneficio en cuanto a supervivencia global con respecto a márgenes de seguridad más conservadores (1-2cm) (tabla 9). De la misma forma se demostró mediante análisis multivariante que la extensión de los márgenes de seguridad no influye sobre la supervivencia global del paciente. Estos resultados permiten concluir que no son necesarios márgenes de seguridad superiores a 2cm en ninguna circunstancia.<sup>12,14,15</sup>

Teniendo en cuenta los hallazgos de estos estudios, en los que no hay evidencia del beneficio de la exéresis de márgenes amplios, y en los que el espesor de Breslow continúa demostrándose como el factor de riesgo más importante de recaída local, regional y a distancia, las recomendaciones actualmente aceptadas para los márgenes de seguridad son las siguientes (tabla 9):

Tabla 9. Recomendaciones sobre el margen de seguridad a practicar en función del espesor de Breslow

Tumor	Margen recomendado
Tis, melanoma in situ	0,5cm
T1, Breslow ≤1,00mm	1cm
T2, Breslow 1,01-2,00mm	1-2cm
T3, Breslow 2,01-3,99mm	1-2cm*
T4, Breslow >4mm	2cm

\*En tumores con Breslow 2-4mm se recomienda un margen de 2cm, siempre que sea posible desde el punto de vista anatómico, funcional y quirúrgico.

<sup>14</sup> Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46(6):419-426.

<sup>15</sup> Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350(8):757-766.

Debido a la ausencia de evidencia a favor de practicar márgenes de 1cm vs 2cm en el melanoma de riesgo intermedio, la realización de uno u otro margen se basará en aspectos anatómicos, funcionales y quirúrgicos. En el lentigo maligno y en localizaciones comprometidas (acrales y anogenitales) puede ser de utilidad la cirugía de Mohs en diferido ya que las tasas de recidiva local (4-5%) disminuyen significativamente respecto a la cirugía convencional (8-20%).<sup>16</sup>

### Tratamiento adyuvante del melanoma

En aquellos pacientes con melanoma de alto riesgo de recaída de la enfermedad y por tanto con un acortamiento significativo de la supervivencia global debe considerarse la posibilidad de iniciar tratamiento adyuvante posterior a la cirugía del melanoma o de las metástasis. En este sentido, el único fármaco que ha demostrado actualmente eficacia como tratamiento adyuvante en el paciente con melanoma es el interferón- $\alpha$ 2b por su capacidad inmunorreguladora, antiproliferativa, proapoptósica y antiangiogénica.

El tratamiento adyuvante con interferón- $\alpha$ 2b se acepta actualmente en aquellos pacientes con melanomas en estadios IIB, IIC y IIIA de la AJCC, los cuales presentan una supervivencia global a los 10 años inferior al 50% (tabla 10). Aquellos pacientes con melanoma de riesgo intermedio, estadio IIB (T3b), y por tanto con una supervivencia a los 10 años del 50% al 65%, el tratamiento adyuvante debe ser considerado siempre en el ámbito de ensayos clínicos, sin que exista evidencia sobre su beneficio en estos escenarios clínicos en la práctica clínica rutinaria.

Tabla 10. **Criterios clínico-patológicos para la indicación de tratamiento adyuvante con interferón- $\alpha$ 2b**

	Estadio TNM
Tumor primario con Breslow >2mm ulcerado, o recidiva local	IIB
Tumor primario con Breslow >4mm	IIB-IIC
Paciente con metástasis en ganglios regionales, metástasis en tránsito y/o satelitis libres de enfermedad después de la cirugía	III
Performance status ECOG 0-1	

La inmunoterapia adyuvante con interferón ha sido estudiada en varios ensayos fase III con pacientes en estadio IIB, IIC y III, con regímenes de dosis alta, intermedia y baja, y con diferentes pautas de administración.

Con respecto a los regímenes de dosis altas (esquema de Kirkwood) existen tres estudios aleatorizados diseñados por la ECOG para evaluar el beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y global del IFN- $\alpha$ 2b a dosis altas frente a observación, así como frente a IFN- $\alpha$ 2b a dosis bajas y GMK (tabla 11), confirmando los estudios ECOG 1690, y ECOG 1964 el beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad del IFN- $\alpha$ 2b adyuvante a altas dosis. La adyuvancia con interferón a dosis altas ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en un 10%, pero los beneficios iniciales en cuanto a supervivencia global que se demostraron en algunos de estos estudios desaparecieron con seguimientos más prolongados, superiores a 12 años. El análisis conjunto de los tres estudios confirmó que el IFN- $\alpha$ 2b a dosis altas mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad (HR=0,3; p=0,006), pero no la supervivencia global. Recientes metaanálisis y análisis de datos individuales de pacientes tratados con IFN- $\alpha$ 2b también concluyen el beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (HR= 0,87; p=0,0006) con mínimo o nulo beneficio en cuanto a supervivencia global (HR=0,9; p=0,008, 3% de beneficio absoluto).<sup>17</sup>

<sup>16</sup> Huitgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. Arch Dermatol 2004; 140(9):1087-1092.

<sup>17</sup> Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. Clin Cancer Res. 2004;10:1670-1677.

Tabla 11. Estudios aleatorizados controlados de interferón- $\alpha$ 2b a dosis alta

Estudio	Dosificación	Pacientes que completaron el tratamiento	Resultados
<b>E1684</b> n=287 IIB-III	18 A: 20MU/m <sup>2</sup> iv diario 5 días/sem x 4sem + 10MU/m <sup>2</sup> sc 3v/sem x 48sem B: observación	76%	<b>Supervivencia global</b> se incrementó de 2,8 a 3,8 años (p=0,02) <b>Supervivencia libre de enfermedad</b> se incrementó de 1,0 a 1,7 años (p=0,002)
<b>E1690</b> n=642 IIB-III	19 A: 20MU/m <sup>2</sup> iv diario 5 días/sem x 4sem + 10MU/m <sup>2</sup> sc 3v/sem x 48sem B (dosis baja): 3MU/m <sup>2</sup> sc 3v/sem x 24meses C: observación	87%	<b>Supervivencia a los 5 años</b> • A: 52%, B: 53%. C: 55% • No se demostró impacto sobre la supervivencia global de la adyuvancia con IFN- $\alpha$ 2b a dosis altas <b>Supervivencia libre de enfermedad</b> • Se demostró que la supervivencia libre de enfermedad del grupo de IFN- $\alpha$ 2b a dosis altas fue significativamente superior al grupo de observación (P<0,05) • No se demostró diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia libre de enfermedad de los tratados con IFN- $\alpha$ 2b a dosis bajas y los del grupo de observación
<b>E1694</b> n=880 IIB-III	20 A: 20MU/m <sup>2</sup> iv diario 5 días/sem x 4sem + 10MU/m <sup>2</sup> sc 3v/sem x 48sem B: GMK sc 1sem/3meses	90%	• El análisis interino demostró una ventaja estadísticamente significativa en el grupo tratado con IFN- $\alpha$ 2b a dosis altas con respecto al grupo tratado con GMK, tanto en supervivencia libre de enfermedad como supervivencia global

El tratamiento adyuvante con interferón se encuentra limitado principalmente por la toxicidad asociada a su administración. Hasta el 78% de los pacientes en tratamiento con interferón a dosis alta experimentarán al menos un evento tóxico de grado  $\geq$ III; el 50% de los pacientes requerirá un descenso de dosis para las toxicidades de grado II-IV, y de un 10% a 24% no llegan a completar el tratamiento. Por ello, una adecuada selección de los pacientes candidatos es un paso previo esencial para evitar toxicidad y suspensiones precoces de la adyuvancia.

<sup>18</sup> Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996;14:7-17.

<sup>19</sup> Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol. 2000;18(12):2444-58.

<sup>20</sup> Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol. 2001;19(9):2370-80.

## Seguimiento del paciente con melanoma

Una vez completado el ciclo de diagnóstico y tratamiento inicial del melanoma primario el paciente inicia la fase de seguimiento cuyos **objetivos principales** son la detección de recurrencia local, regional o a distancia en una fase precoz, la detección y manejo de complicaciones del tratamiento quirúrgico y médico del melanoma y el *screening* y detección precoz de segundo melanoma primario.

El establecimiento de una estrategia adecuada de seguimiento en el paciente con melanoma viene marcado por el bajo nivel de evidencia en el que se apoyan las recomendaciones en cuanto a intervalos de seguimiento y técnicas complementarias a realizar. El desarrollo de protocolos se ha basado en opiniones de expertos, y en estudios observacionales sobre la utilidad de determinadas intervenciones para la detección de recurrencias, sin que hasta este momento se hayan desarrollado estudios aleatorizados controlados sobre el impacto de estas estrategias de seguimiento sobre el pronóstico final del paciente. No existe un protocolo de seguimiento universalmente aceptado, y se observan discrepancias entre los protocolos europeos y americanos en cuanto a la indicación de pruebas de imagen en el seguimiento de pacientes con melanoma, particularmente en el empleo de la ecografía ganglionar regional.

En general no existe evidencia a favor de un determinado protocolo de seguimiento que establezca la pauta de visitas, técnicas complementarias a realizar en cada una de ellas y la duración del seguimiento. Además, parece que la estandarización futura de un protocolo de seguimiento parece poco probable. A la hora de establecer un plan de seguimiento en el melanoma deben tenerse en cuenta, además de la frecuencia y cronología de la recaída de la enfermedad, la incidencia de melanoma en el área geográfica, así como los recursos asistenciales disponibles.

Así, un calendario de seguimiento adecuado debería ofrecer una vigilancia más intensiva, con visitas más frecuentes, durante los 2-3 primeros años desde el tratamiento inicial del melanoma y en pacientes con estadios clínicos más avanzados. En cuanto a la duración del seguimiento, esta oscila en la mayoría de protocolos entre 3 y 10 años, desconociéndose el período óptimo de seguimiento que los pacientes deben cumplir.<sup>21,22</sup>

En relación a las técnicas diagnósticas, radiológicas y de laboratorio, a practicar en cada visita de seguimiento, tampoco existe consenso internacional sobre qué técnicas deben indicarse en cada momento del seguimiento y en cada estadio clínico, en tanto que no existe evidencia suficiente a favor de cada una de estas estrategias.

Sin embargo, sí se ha confirmado el menor rendimiento de la radiología simple, de tórax y/o abdomen, de la ecografía de abdomen y de la gammagrafía ósea con respecto a la TAC, RMN e incluso PET para la detección de metástasis viscerales y cerebrales en pacientes con melanoma de alto riesgo. La ecografía de las regiones ganglionares en riesgo es considerada en la actualidad entre las técnicas de imagen con mayor rendimiento en el seguimiento del paciente con melanoma.<sup>23,24</sup>

<sup>21</sup> Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(8):608–621.

<sup>22</sup> Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003; 21(3):520–529.

<sup>23</sup> Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91(12):2409–2416.

<sup>24</sup> Voit CA, van Akkooi AC, Eggermont AM, Schafer-Hesterberg G, Kron M, Ulrich J, Sterry W, Schoengen A, Rademaker J. Fine needle aspiration cytology of palpable and nonpalpable lymph nodes to detect metastatic melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(23):1771-7.

La tabla 12 describe un esquema orientativo de seguimiento del paciente con melanoma libre de enfermedad en el que se marcan las recomendaciones sobre la frecuencia de visitas de seguimiento, así como sobre las técnicas complementarias más adecuadas en función del estadio clínico. No obstante, independientemente de estas recomendaciones la periodicidad y técnicas complementarias a realizar el seguimiento del paciente con melanoma se adaptará al riesgo individual de recaída (tabla 12).

Tabla 12. **Calendario de seguimiento del paciente con melanoma**

TNM		1º año		2º año		3º año		4º año		5º año		Siguietes	
		Cadencia		Cadencia		Cadencia		Cadencia		Cadencia		Cadencia	
0	DERMATOLOGÍA	V+A+EF	6m	V+A+EF	6m	V+A+EF	12m	ALTA					
IA		V+A+EF	6m	V+A+EF	6m	V+A+EF	12m	V+A+EF	12m	V+A+EF	12m	ALTA	
IB-IIB		V+A+EF ECO-GR	4m 12m	V+A+EF ECO-GR	6m 12m	V+A+EF ECO-GR	6m 6m	V+A+EF ECO-GR	12m 12m	V+A+EF ECO-GR	12m 12m	ALTA	
IIC-III	DERMATOLOGÍA MÉDICA	V+A+EF ECO-GR TAC PET-TAC	4m 6m 12m 12m	V+A+EF ECO-GR TAC PET	4m 6m 12m	V+A+EF ECO-GR TAC PET	6m 6m 12m	V+A+EF ECO-GR TAC	6m 12m 12m	V+A+EF ECO-GR TAC	6m 12m 12m	V+A+EF	12m
IV		ONCOLOGÍA MÉDICA	V+A+EF ECO-GR TAC PET	4m 6m 12m 12m	Individualizado según manejo terapéutico En caso de paciente libre de enfermedad seguir recomendaciones de estadio IIC-III								

V+A+EF, visita de seguimiento, anamnesis y exploración física. ECO-GR, ecografía ganglionar regional.

## Enfermedad regional. Estadio III

La enfermedad regional comprende la presencia de metástasis ganglionares regionales en ausencia de enfermedad metastásica a distancia, lo que se corresponde con el estadio clínico III de la clasificación AJCC. Las regiones ganglionares anatómicamente proximales a la localización del tumor primario representaban entre el 7,4% y el 29,2% de las recaídas en pacientes en los que no se realiza la BSGC. Con la implantación rutinaria de la BSGC, en aquellos pacientes con BSGC negativa, la recurrencia ganglionar se sitúa entre el 1,5% y el 4,1%, mientras que en pacientes con BSGC positivo que son sometidos a linfadenectomía, el porcentaje de recaída ganglionar oscila entre el 0% y el 10%. Por todo ello, los ganglios linfáticos regionales no son el lugar más frecuente de metástasis desde la implantación de la BSGC en el manejo del paciente con melanoma<sup>5,6</sup>. En este sentido, se ha observado que el patrón de recaída en pacientes con BSGC muestra en la actualidad un predominio de las recaídas locales y a distancia, con un descenso significativo de recurrencias ganglionares regionales.

La supervivencia global a los 5 años del paciente con enfermedad regional es del 37% al 78% (tabla 13)<sup>6</sup>. Los rangos de supervivencia observados, con supervivencias próximas al 80% para los casos de metástasis ganglionar microscópica o de un solo ganglio linfático (IIIA) confirman que el tratamiento de la enfermedad regional puede representar un abordaje curativo.

El espesor de Breslow y la ulceración del tumor primario representan los principales factores predictores de recurrencia regional.

Tabla 13. Supervivencia global a los 5 años del paciente con metástasis regionales de melanoma (AJCC 2009)

Estadio		Ta No ulcerado	Tb Ulcerado
IIIA	N1a, N2a	78%	-
IIIB	N1a, N2a N1b, N2b	- 48%	55% -
IIIC	N1b, N2b N3	- 47%	38% -

<sup>5</sup> Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622–3634.

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-6206.

## Abordaje del paciente con enfermedad regional

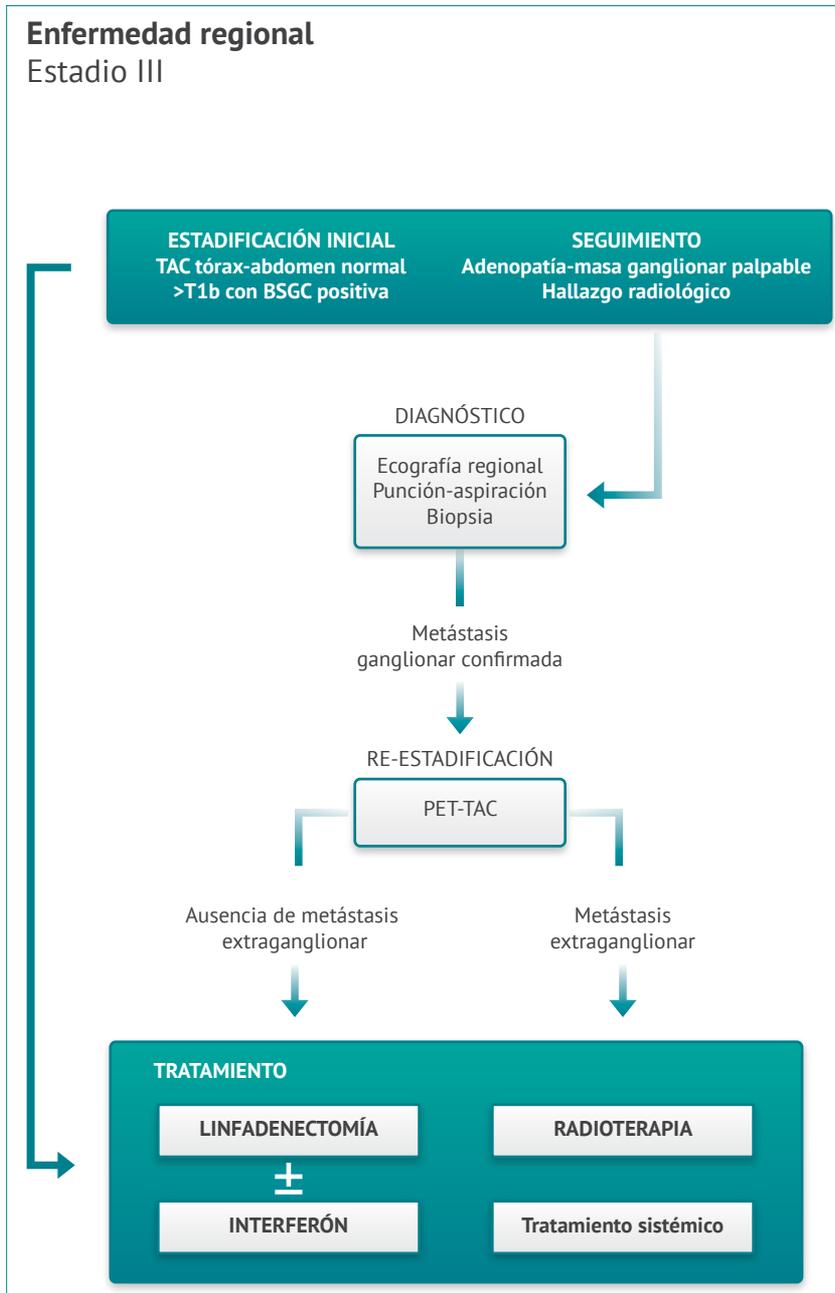
La enfermedad metastásica regional incluye los siguientes escenarios clínicos:

- Metástasis ganglionar clínicamente oculta diagnosticada mediante BSGC durante la estadificación de un paciente con melanoma primario (micrometástasis).
- Metástasis ganglionar evidente clínicamente (exploración física) y/o mediante estudios de imagen (TAC, ecografía) durante el seguimiento, o al diagnóstico, de un paciente con melanoma primario.

Independientemente del escenario clínico el abordaje del paciente consistirá en las siguientes intervenciones (algoritmo 2):

1. **Confirmación diagnóstica** citológica y/o patológica, en los casos de metástasis clínica y/o radiológicamente evidentes desarrolladas durante el seguimiento del paciente con melanoma.
2. Descartar enfermedad metastásica a distancia, completando la estadificación o iniciando una **re-estadificación** en el caso de la enfermedad regional desarrollada durante el seguimiento del melanoma.
3. **Tratamiento**, que consistirá en la disección ganglionar o linfadenectomía de la región ganglionar afectada y tratamiento adyuvante en casos necesarios (interferón, radioterapia).

Algoritmo 2. **Abordaje general del paciente con enfermedad metastásica regional**



Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma. Moreno Ramírez D, de la Cruz Merino L, Ferrándiz L, Cambil T, Codes M, Errázquíz L, Nogales A, Ríos JJ, de la Riva P, Salazar C, Ruiz de Casas A, Gallana S. Hospital Universitario Virgen Macarena Sevilla. Consejera de Salud. Junta de Andalucía. 2010. ISBN: 978-84-692-8496-4

## Estudios complementarios

Ante la detección clínica o radiológica de una adenopatía o masa ganglionar en un paciente con melanoma debe procederse a la confirmación de la naturaleza metastásica de la misma mediante las técnicas descritas a continuación. Como paso previo a la realización de técnicas diagnósticas, especialmente en lo que respecta a las invasivas, debe siempre tenerse en cuenta la posibilidad terapéutica y el objetivo del tratamiento una vez confirmada la enfermedad regional metastásica.

Durante los últimos años han sido publicados estudios a favor de la utilización de la **ecografía ganglionar** para la detección precoz de metástasis ganglionares en el paciente con melanoma. La utilización de ecógrafos con sondas de frecuencias entre 5MHz y 10MHz parece proporcionar ventaja diagnóstica con respecto a la exploración física en la detección de estas metástasis ganglionares. Existen una serie de criterios ecográficos que se correlacionan con la naturaleza metastásica de una adenopatía, y que han demostrado en un meta-análisis una sensibilidad de 0,8-0,9 y una especificidad superior al 0,9, frente a una sensibilidad de 0,5-0,7 y una especificidad del 0,7-0,9 de la exploración física en la detección de metástasis ganglionares regionales (tabla 14). Esta validez está directamente relacionada con la ecografía ganglionar regional que es una técnica no invasiva, relativamente económica, rápida y que puede ser realizada en la propia consulta de una unidad de melanoma. En un determinado contexto clínico puede evitar incluso biopsias ganglionares innecesarias, habiendo sido incluida como técnica de rutina en protocolos de instituciones internacionales dedicadas al tratamiento del melanoma. <sup>25, 26, 27</sup>

Tabla 14. **Criterios ecográficos de adenopatía metastásica**

Diámetro >5mm
Morfología redondeada u oval
Índice de Solbiati <2
Ratio eje longitudinal/eje transversal
Vascularización periférica
Pérdida del hilio hiperecogénico
Hilio excéntrico
Pérdida de ecogenicidad central
“Hump” periférico

Criterios ecográficos de ganglio linfático normal: diámetro inferior a 5mm, morfología elíptica, hilio hiperecogénico central con halo hipo/anecoico, vascularización hilar o central.

La **punción y aspirado** de contenido de una adenopatía o masa adenopática palpable o detectada ecográficamente representa la técnica de elección para la confirmación de metástasis ganglionar. La punción-aspiración de lesiones o masas superficiales es una técnica mínimamente invasiva, de baja morbilidad, y que permite el diagnóstico rápido de la lesión. La obtención de material citológico mediante punción-aspiración de una masa sospechosa ha demostrado una sensibilidad diagnóstica del 92,1% con una especificidad del 99,2%. En las metástasis ganglionares más profundas detectadas mediante técnicas de imagen puede llevarse a cabo punción-aspirado ecoguiada. <sup>25</sup>

<sup>25</sup> Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91(12):2409–2416.

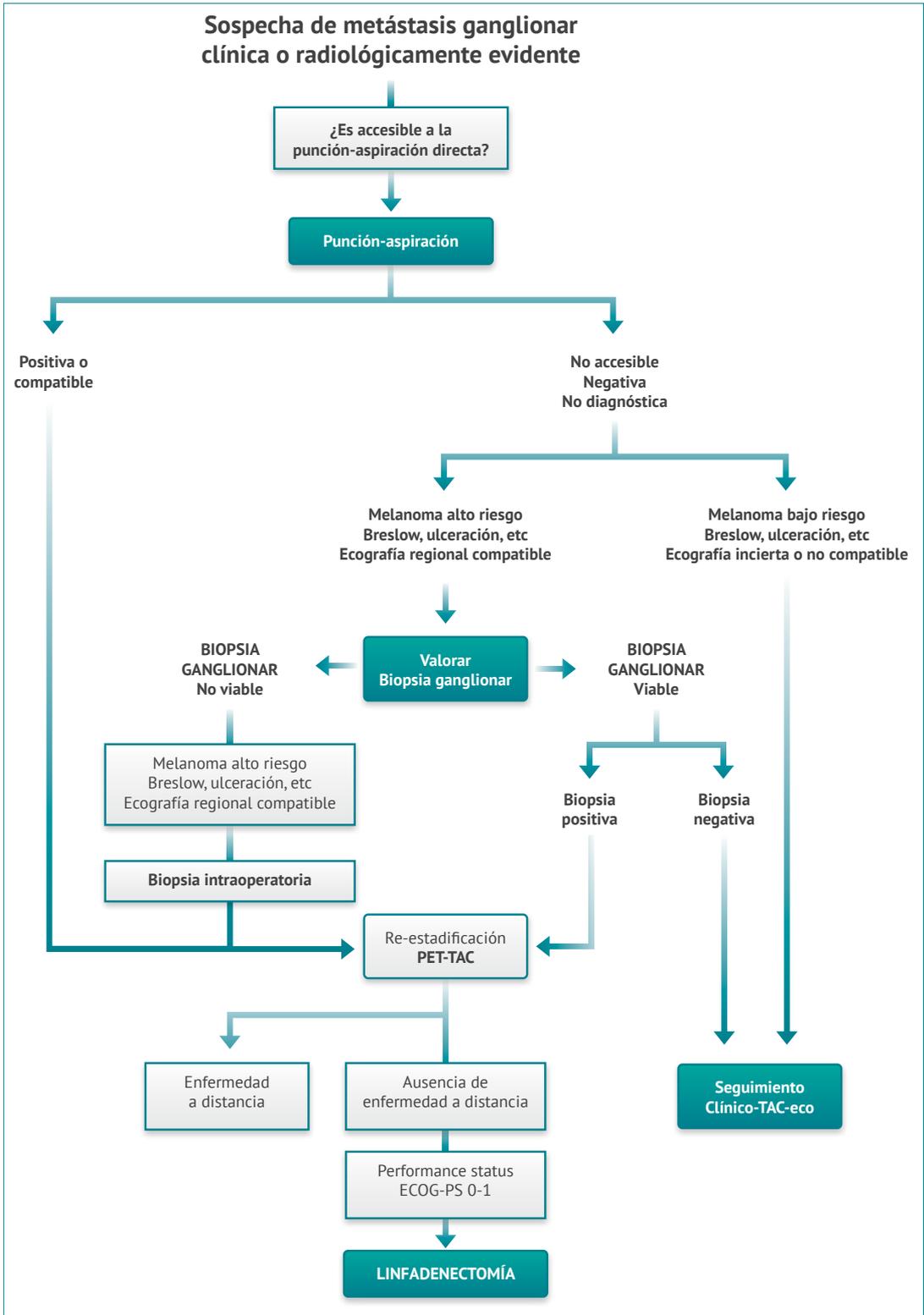
<sup>26</sup> Voit CA, van Akkooi AC, Eggermont AM, Schafer-Hesterberg G, Kron M, Ulrich J, Sterry W, Schoengen A, Rademaker J. Fine needle aspiration cytology of palpable and nonpalpable lymph nodes to detect metastatic melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(23):1771-7.

<sup>27</sup> Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5(11):673–680.

En aquellas situaciones en las que la lesión sospechosa no sea accesible a la punción, o esta no proporcione un diagnóstico definitivo, está indicada la realización de una biopsia ganglionar abierta de la totalidad del ganglio sospechoso o de una porción del paquete adenopático que permita el diagnóstico patológico. La práctica de una **biopsia ganglionar** abierta o de una masa ganglionar posiblemente metastásica es una técnica invasiva realizada bajo anestesia general o local con sedación del paciente y que puede asociarse a complicaciones que pueden dificultar la práctica posterior de una linfadenectomía. En cualquier caso, la práctica de biopsia puede obviarse en pacientes candidatos a tratamiento paliativo no quirúrgico (radioterapia), e incluso en pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico siempre que la sospecha clínico-radiológica sea alta.

Una vez confirmada la presencia de metástasis ganglionar regional, mediante PAAF o biopsia ganglionar, está indicada la **re-estadificación** del paciente mediante estudio de extensión detallado con el objetivo de descartar la presencia de otros focos metastásicos a distancia, que contraindicarían un abordaje terapéutico agresivo. Esta conducta tiene su base en la alta morbilidad de la linfadenectomía y el escaso beneficio en cuanto a supervivencia que esta técnica proporciona a un paciente en estadio clínico IV. La técnica de elección para la re-estadificación del paciente con enfermedad en estadio III es la **PET-TAC**.

Algoritmo 3. Algoritmo diagnóstico en el paciente con sospecha de metástasis ganglionar



## Tratamiento de la enfermedad regional

El tratamiento de la enfermedad ganglionar regional confirmada o de alta probabilidad consiste en la resección quirúrgica de la totalidad de la región ganglionar mediante linfadenectomía. En determinadas situaciones de alto riesgo la linfadenectomía puede ir seguida de tratamiento adyuvante (interferón, radioterapia) orientado a disminuir el riesgo de recaída e incrementar la supervivencia libre de enfermedad. En los casos de enfermedad regional irresecable se puede valorar la posibilidad de radioterapia regional paliativa.

### Linfadenectomía

La disección de la totalidad de los ganglios linfáticos de una región ganglionar con afectación metastásica, linfadenectomía o disección ganglionar, representa el tratamiento de elección en el paciente con enfermedad ganglionar regional resecable. Como ha sido descrito, en aquellos pacientes con enfermedad regional resecable y en ausencia de enfermedad sistémica a distancia (M0) una disección ganglionar regional adecuada puede tener, además, una intención curativa. Por ello, una vez descartada la presencia de enfermedad M1, la evaluación de la resecabilidad de la masa tumoral se convierte en el siguiente paso a completar, para lo que se llevará a cabo una exploración física exhaustiva y un estudio de imagen mediante TAC o RMN de la región anatómica metastásica (tabla 15).<sup>28</sup>

En determinadas ocasiones y a pesar de la demostración de focos metastáticos a distancia (enfermedad M1), la presencia de una masa ganglionar inguinal, axilar o cervical puede acompañarse de dolor, hematoma, drenaje, ulceración, etc., consecuencias con un impacto significativo sobre la calidad de vida del paciente y que podrían indicar la práctica de una linfadenectomía paliativa.

Tabla 15. **Criterios de inoperabilidad-irresecabilidad de la enfermedad ganglionar metastásica**<sup>28</sup>

<b>Criterios clínicos</b>
Mal estado general del paciente (performance status) Volumen tumoral, enfermedad "bulky" Afectación de estructuras anatómicas vitales (paquete vascular, nervioso)
<b>Criterios radiológicos</b>
Ganglios adheridos a vasos y/o nervios principales Afectación ganglionar masiva Invasión retroperitoneal

Durante décadas, y especialmente después de la implantación rutinaria de la BSGC, se ha venido discutiendo sobre los beneficios de la **linfadenectomía terapéutica**, practicada en el paciente con evidencia de metástasis ganglionar, frente a la **linfadenectomía electiva**, practicada en el paciente sin evidencia de enfermedad metastásica regional pero con un tumor primario de alto riesgo de metástasis, y que antes de la BSGC era la técnica de elección. Una revisión sistemática de estudios aleatorizados controlados comparando la linfadenectomía electiva con la linfadenectomía terapéutica no demostró beneficio en cuanto a supervivencia para la técnica electiva, por lo que la morbilidad ocasionada excede con mucho la posibilidad de algún beneficio de supervivencia mediante linfadenectomía electiva. Actualmente, si bien las **indicaciones de la linfadenectomía** (tabla 16) contemplan la linfadenectomía electiva en circunstancias especiales y de forma individualizada, esta técnica no está recomendada como técnica estándar en el manejo del paciente con melanoma.<sup>29</sup>

<sup>28</sup> Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:173–177.

<sup>29</sup> Van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, Hoedemaker R, Verhoef C, Grunhagen DJ et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(1):102–108.

Tabla 16. Indicaciones de la linfadenectomía

<p><b>Linfadenectomía terapéutica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad metastásica ganglionar clínicamente evidente mediante exploración física y/o pruebas de imagen (TAC, ecografía) y confirmada mediante estudio citológico y/o histopatológico.</li> <li>• Enfermedad metastásica ganglionar microscópica detectada mediante biopsia selectiva del ganglio centinela.</li> </ul>
<p><b>Linfadenectomía electiva</b></p> <p>Indicaciones a valorar de forma individualizada por un comité de melanoma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con melanoma primario de alto riesgo localizado en las extremidades con drenaje linfático alterado debido a exéresis amplia del tumor primario y reconstrucción mediante colgajo o injerto.</li> <li>• Pacientes con melanoma primario de alto riesgo en el que la linfogammagrafía preoperatoria no demuestra ganglio centinela.</li> <li>• Pacientes con melanoma primario de alto riesgo</li> </ul>

### Radioterapia

El uso de la radioterapia (RT) en el control de la enfermedad regional continúa siendo controvertido, especialmente en lo referido al papel de la radioterapia adyuvante post-linfadenectomía. Sin embargo, este papel de la RT en la enfermedad regional no se limita a una indicación adyuvante, sino que podría también incluir la indicación de la RT electiva o preoperatoria de la enfermedad “bulky”, y especialmente en el manejo paliativo de la enfermedad regional irreseccable.

En cuanto a la **RT paliativa**, en los casos de enfermedad ganglionar regional irreseccable la RT proporciona beneficio en cuanto al control del crecimiento tumoral y reducción de síntomas. En esta indicación, la RT ha demostrado una media de respuesta completa del 24%, con una respuesta global del 60%, y con una duración media de las respuestas de 7 meses. El tratamiento es habitualmente bien tolerado, y teniendo en cuenta la corta expectativa de vida del paciente en estadio III irreseccable, la morbilidad a largo plazo no representa un factor determinante. Aunque la dosis y fraccionamiento deben individualizarse a cada caso se han aplicados regímenes hipofraccionados e hiperfraccionados, estos últimos más apropiados para grandes volúmenes tumorales con estructuras críticas. En general, en aquellos pacientes en fase terminal de la enfermedad un ciclo hipofraccionado resulta más apropiado.<sup>30</sup>

La RT preoperatoria, o **RT neoadyuvante**, para la enfermedad ganglionar voluminosa “bulky” inicialmente irreseccable es un concepto sobre el que no existen datos publicados. No obstante, se recomienda que las dosis y fraccionamientos aplicados sean similares a los empleados para la RT adyuvante. La contracción tumoral máxima ocurre habitualmente en un período de 2-3 meses después de la RT. A partir de este momento debe evaluarse la respuesta regional y la existencia de enfermedad a distancia, antes de la intervención quirúrgica.

Finalmente, numerosos estudios no aleatorizados sugieren una reducción en la frecuencia de recurrencia regional post-linfadenectomía en pacientes tratados con RT postoperatoria, o **RT adyuvante post-linfadenectomía**, cuando fueron comparados con cohortes históricas de paciente tratados exclusivamente con disección ganglionar. Sin embargo, las complicaciones después de la RT adicional a la cirugía son mayores. El riesgo de recaída regional después de la linfadenectomía se ha relacionado con determinados factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de establecer

<sup>30</sup> Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 20: 429–32.

la indicación de RT post-linfadenectomía (tabla 17).<sup>31</sup>

Tabla 17. **Indicaciones de radioterapia adyuvante post-linfadenectomía**

<b>Indicaciones formales</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad residual evidente o microscópica</li> <li>• Cirugía ganglionar previa</li> <li>• Diseminación tumoral regional</li> </ul>
<b>Indicaciones relativas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afectación metastásica de más de 2 ganglios linfáticos, más de 1 en la parótida</li> <li>• Extensión extracapsular o sustitución completa de los ganglios por tumor</li> <li>• Algún ganglio afectado de tamaño superior a 4cm</li> <li>• Afectación parotídea o resto de cabeza-cuello</li> <li>• Disección ganglionar incompleta</li> <li>• Ganglios adheridos</li> </ul>

### Interferón

En aquellos pacientes que durante el seguimiento del tumor primario desarrollan enfermedad regional, el tratamiento con interferón en esquema de alta dosis (pauta Kirkwood) mencionado debe ser considerado como parte del tratamiento regional, junto con la linfadenectomía y/o radioterapia.

<sup>31</sup> Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88(1):88–94.

## Melanoma localmente avanzado. Estadio IIIB-IIIC

Dentro de la enfermedad locorregional se diferencia clásicamente entre recurrencia local, satelitosis y metástasis en tránsito (tabla 18), escenarios clínicos que pueden acompañarse o no de enfermedad ganglionar regional correspondiente y a las que inicialmente se les atribuía diferente implicación pronóstica. Sin embargo, la clasificación del American Joint Committee on Cancer de 2002 diferenció, desde el punto de vista pronóstico, la recurrencia local por un lado y la satelitosis y metástasis en tránsito por otro, en tanto que la primera no ha demostrado impacto sobre la supervivencia del paciente, mientras que los otros dos escenarios, satelitosis y metástasis en tránsito, sí que son responsables en igual proporción de una mayor mortalidad. En este sentido, la reciente clasificación de la AJCC de 2009 aclara que satelitosis y metástasis en tránsito son situaciones equivalentes desde el punto de vista pronóstico, en tanto que ambas responden al mismo fenómeno de invasión linfática por células tumorales, siendo clasificadas como N2c en caso de que se presenten en ausencia de enfermedad ganglionar (estadio IIIB), o bien N3 en caso de que se asocien a la afectación metastásica de la región ganglionar correspondiente (estadio IIIC) <sup>5,6</sup> (tabla 18).

Además de las metástasis en tránsito y/o satelitosis (N2c y N3, estadio IIIB y IIIC de la AJCC de 2009) también pueden considerarse dentro del concepto de melanoma localmente avanzado a aquellos pacientes con tumores primarios o recurrencias locales correspondientes a T4a-4b (Breslow >4mm, sin o con ulceración, estadio IIC de la AJCC de 2009) o tumores voluminosos, “bulky” en la literatura anglosajona, en tanto que se trata de situaciones clínicas localizadas que pueden presentar una media de supervivencia del 50% a los 5 años <sup>6</sup> (tabla 19).

Tabla 18. **Conceptos de recurrencia local, satelitosis y metástasis en tránsito**

Concepto	Definición	Mecanismo	Estadificación TNM AJCC 2009
<b>Recurrencia local</b>	Reaparición tumoral sobre la cicatriz de exéresis del tumor primario o piel circundante hasta 2cm de la cicatriz	Persistencia Exéresis incompleta	-
<b>Satelitosis</b>	Metástasis cutáneas y/o subcutáneas dentro de un radio de 2 a 5cm desde el tumor primario	Infiltración linfática	N2c→ IIIB N3 (+ enf. ganglionar)→ IIIC
<b>Metástasis en tránsito</b>	Metástasis cutáneas y/o subcutáneas desarrolladas en el recorrido entre los 5cm desde el tumor primario y la estación ganglionar regional correspondiente	Infiltración linfática	N2c→ IIIB N3 (+ enf. ganglionar)→ IIIC
<b>Microsatélite</b>	Demostración de nidos tumorales ≥0,05mm en el mismo corte histológico que el tumor primario pero separado del mismo		

AJCC, American Joint Committee on Cancer

<sup>5</sup> Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 2001; 19(16):3622–3634.

<sup>6</sup> Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009;27:6199-6206.

Tabla 19. Concepto de melanoma localmente avanzado

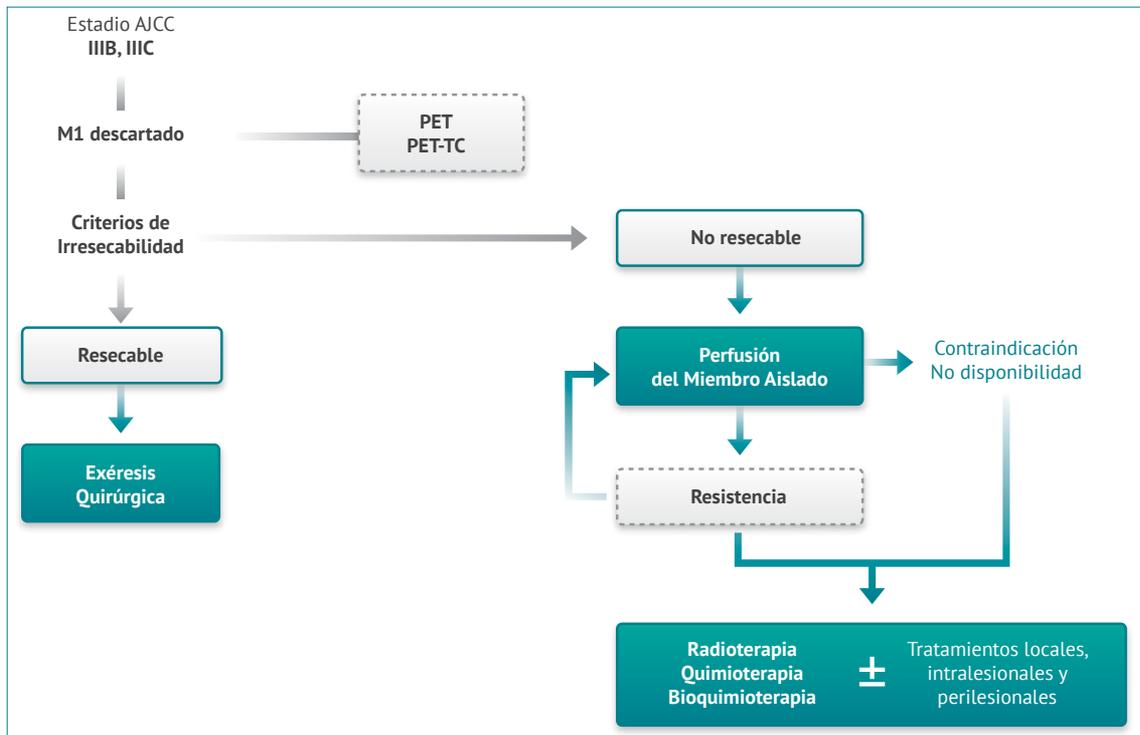
		TNM	Estadio AJCC 2009	Supervivencia a 5 años
Satelitosis o metástasis en tránsito	Sin enfermedad ganglionar	N2c	Estadio IIIB	69%
	Con enfermedad ganglionar	N3	Estadio IIIC	47%
Tumor con Breslow >4mm y enfermedad voluminosa "bulky"	Sin ulceración	T4a	Estadio IIB	71%
	Con ulceración	T4b	Estadio IIC	53%

AJCC, American Joint Committee on Cancer

### Abordaje del paciente con melanoma localmente avanzado

El melanoma localmente avanzado representa un escenario clínico complejo en el que la toma de decisiones terapéuticas debe tener en cuenta dos factores esenciales; en primer lugar, que las opciones terapéuticas aplicadas al paciente con melanoma localmente avanzado no han demostrado mejorar la supervivencia de los mismos, por lo que la mayor parte de los tratamientos tendrán una intención paliativa. Por otro lado, estas alternativas terapéuticas están apoyadas en un nivel de evidencia medio-bajo, debido a la dificultad de diseñar estudios controlados aleatorizados en el ámbito del paciente oncológico. Estos factores obligan a que las decisiones sean tomadas de forma individualizada, y también en función del ámbito asistencial donde es atendido el paciente (algoritmo 4).

Algoritmo 4. Toma de decisiones en el paciente con melanoma localmente avanzado



## Re-estadificación

En el paciente con melanoma localmente avanzado que desarrolla metástasis en tránsito y/o satelitosis (estadio IIIB), la tomografía por emisión de positrones con 2-desoxifluoroglucosa o la técnica combinada PET-TC han demostrado la mejor validez para la detección de metástasis sistémicas. El estudio de Finkelstein y cols. en el que se comparó la sensibilidad y especificidad de la PET-TC con respecto a la PET y otras técnicas de imagen convencional (RMN, TC), demostró una sensibilidad y especificidad del 92% y 94% respectivamente para la PET-TC, superiores a las demostradas por la PET (sensibilidad=79%, especificidad=87%) y las técnicas convencionales RMN o TC (sensibilidad=76% y especificidad=87%)<sup>32</sup>. Aunque existen estudios en los que la PET detectó metástasis con un diámetro de 3mm, la validez de la PET-TC ha resultado máxima para lesiones metastásicas superiores a 10mm. Esto permite, que en el caso de enfermedad locorregional, la PET-TC proporcione información sobre la existencia de nódulos subcutáneos en tránsito no detectados clínicamente. Por lo tanto, la combinación de imágenes de PET integradas a las de TC proporciona la mejor validez para la demostración de metástasis en el paciente con melanoma localmente avanzado, en tanto que la TC ayuda en la localización anatómica de las lesiones hipercaptantes demostradas mediante PET<sup>33</sup>. La re-estadificación del paciente con melanoma metastásico representa además, una indicación aceptada de la PET-TC por instituciones sanitarias de nuestro ámbito.<sup>34</sup>

## Resecabilidad

En tanto que el tratamiento quirúrgico de la metástasis en tránsito y/o satelitosis representa la primera opción terapéutica a considerar en el paciente con enfermedad en tránsito, la valoración de la resecabilidad de la/s metástasis constituye una fase esencial de esta toma de decisiones.

Existen criterios clínicos y radiológicos de irresecabilidad actualmente aceptados (tabla 20); para la identificación de criterios clínicos de irresecabilidad se precisa una exploración física exhaustiva, que incluya la palpación en profundidad del área afectada y la comprobación de la movilidad de la lesión con respecto a los tejidos vecinos, función motora de la extremidad afectada, signos de afectación neurológica y vascular, y finalmente medición cuantitativa de las lesiones tumorales (tabla 20). La identificación de criterios radiológicos se completa mediante una RMN con gadolinio, o una TAC en casos de sospecha de afectación ósea. La infiltración del paquete vásculo-nervioso demostrada mediante RMN es un criterio fundamental de irresecabilidad de una metástasis<sup>35</sup>(tabla 20).

<sup>32</sup> Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE, et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:731–738.

<sup>33</sup> Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med*. 2003;28:961-5.

<sup>34</sup> Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, Instituto de Salud Carlos III, 2004

<sup>35</sup> Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:173–177.

Tabla 20. Criterios clínicos y radiológicos de irreseabilidad en el paciente con melanoma localmente avanzado

Criterios clínicos		<b>Compromiso vascular</b> Edema periférico, ausencia pulsos, descenso de temperatura, cianosis <b>Compromiso neurológico</b> Dolor neuropático, debilidad <b>Enfermedad en tránsito voluminosa “bulky”</b> Diámetro (>5-10cm) Lesiones múltiples (>10-15 nódulos) <b>Localización periarticular</b>
	Criterios radiológicos	<b>RMN</b> <b>Infiltración vasculonerviosa</b> <b>Infiltración muscular</b>
	<b>TC</b>	<b>Infiltración ósea</b>

RMN, resonancia magnética nuclear; TC, tomografía computarizada.

## Tratamiento del melanoma localmente avanzado

### Tratamiento quirúrgico

A pesar de considerarse el tratamiento de primera elección, la resección quirúrgica de la metástasis en tránsito y/o satelitosis no ha demostrado mejorar el pronóstico final en términos de supervivencia global del paciente con melanoma. Por ello, la metastasectomía debe ser considerada en la mayor parte de los casos como una opción con intención paliativa y de mejora de la función de la extremidad afectada y de la calidad de vida del paciente.

Desde un punto de vista técnico, la **resección convencional** de la metástasis en tránsito y/o satelitosis debe ser conservadora incluyendo los márgenes clínicamente visibles o palpables, sin necesidad de amplios márgenes de seguridad; al contrario que en el caso del melanoma primario y la recidiva local, la metástasis en tránsito y la satelitosis suelen consistir en lesiones dérmicas bien diferenciadas de la dermis perilesional y la epidermis suprayacente y por lo tanto bien circunscritas, lo que no hace necesario la exéresis de márgenes de seguridad amplios. Con respecto a otras opciones terapéuticas en el paciente con melanoma localmente avanzado, la resección de la metástasis ofrece una menor incidencia de recidiva local, inferior al 10% en la misma localización que la recidiva extirpada, aunque con una tasa similar de recurrencia regional a lo largo del trayecto hasta la estación ganglionar correspondiente, entre el 50% y el 90% según series, por lo que no influye en el desarrollo posterior de recurrencias regionales.<sup>36</sup>

Actualmente la **amputación** del miembro afectado por el melanoma localmente avanzado es considerada sobretratamiento y por lo tanto ha sido abandonada, de hecho los escasos estudios existentes tienen ya casi 2 décadas, y en estos la supervivencia demostrada en pacientes amputados no superaba el 15% a los 5 años. No obstante puede tener alguna indicación en casos excepcionales de tumores irreseables con hemorragia incoercible, de progresión rápida, con masas vegetantes, ulceradas, con pérdida de función articular y en los que no es posible o han fracasado las técnicas no quirúrgicas disponibles. Además, la amputación se acompaña de complicaciones (morbilidad

<sup>36</sup> Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM. Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. Br J Surg. 2004; 91:673–682.

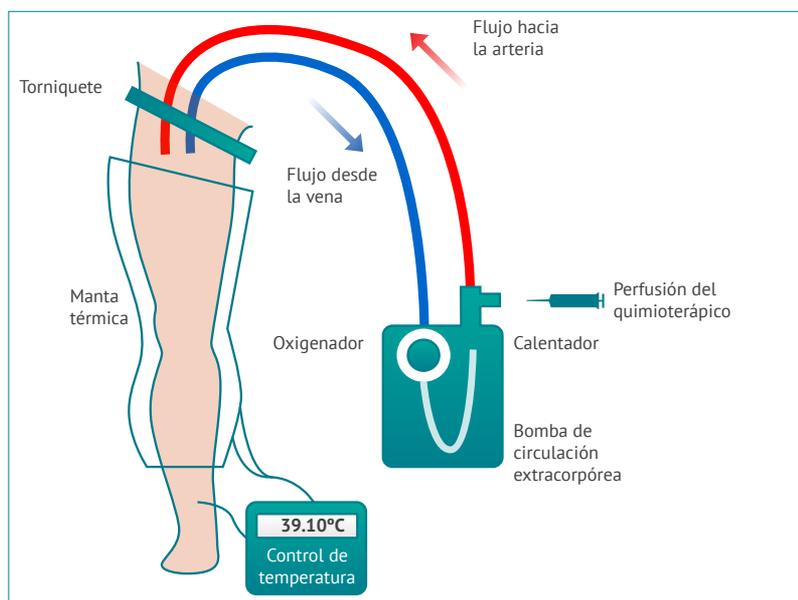
post-quirúrgica, déficit funcional, síndrome del miembro fantasma) que deben ser tenidas en cuenta a la hora de establecer la indicación de un procedimiento quirúrgico paliativo.<sup>37</sup>

### Perfusión del miembro aislado

Entre las opciones terapéuticas locorregionales en el paciente con enfermedad irreseccable, la perfusión del miembro aislado (PMA) ha cobrado especial interés en los últimos años; sin embargo, se trata de una técnica en absoluto novedosa, con un primer trabajo de 1959 y en el que el melanoma de las extremidades constituía una de sus indicaciones principales junto con otros tumores de partes blandas.

La PMA consiste en la creación de un circuito circulatorio entre la extremidad, superior o inferior, afectada por el tumor y una bomba de perfusión extracorpórea mediante la canulación de los vasos principales del miembro afecto y la compresión externa de la raíz del miembro mediante torniquete (figura 1); con ello se consigue aislar la circulación de la extremidad de la circulación sistémica, lo que permite la administración al miembro aislado de dosis de quimioterápico hasta 10 veces superiores que las administradas en los regímenes de quimioterapia sistémica. Los fármacos más habitualmente perfundidos son el melfalán que en la última década se está combinando con TNF y/o interferón. La perfusión se desarrolla actualmente bajo condiciones de hipertermia, con lo que se mejora la liberación del fármaco y la sensibilidad de las células tumorales al mismo. La monitorización de la temperatura alcanzada en el circuito y de las fugas del quimioterápico perfundido a la circulación sistémica es esencial para evitar toxicidad grave durante el desarrollo de la técnica.

Figura 1. Esquema del sistema de perfusión del miembro aislado



Desde un punto de vista fisiopatológico, la PMA ofrece la ventaja, frente al resto de procedimientos terapéuticos locorregionales, incluida la resección de la metástasis, de actuar contra aquellas células tumorales que han alcanzado la circulación linfática de la extremidad y que aún no han desarrollado lesiones clínicas.

<sup>37</sup> Kapma MR, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, Van Geel AN, Noorda EM, Eggermont AM, et al. Major amputation for intractable extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:95-99

La PMA es una técnica compleja, prolongada y, desarrollada bajo anestesia general por un equipo de cirugía cardiovascular en el seno de un equipo multidisciplinar en el que también interviene el perfusionista, el dermatólogo y el oncólogo de la unidad de melanoma. Requiere además, unas condiciones generales y locales del paciente (*performance status*, riesgo anestésico-ASA-, comorbilidad, ausencia de enfermedad vascular periférica) que permitan considerarle como candidato adecuado a una técnica quirúrgica de elevada complejidad. Esta complejidad de la técnica, junto con la dispersión de la evidencia disponible, hace que se trate de un procedimiento no disponible en la mayoría de los centros hospitalarios.

En el tratamiento del melanoma localmente avanzado irreseccable, los estudios disponibles sobre PMA han demostrado una mediana de respuesta completa del 60%, y respuesta parcial del 25%, con una mediana de no respuesta del 6%. Esta respuesta terapéutica se ha mantenido incluso después de PMA repetida para el tratamiento de recurrencias sucesivas post-perfusión. En cuanto al pronóstico, la supervivencia libre de enfermedad de pacientes tratados con PMA ha oscilado entre el 16% y el 53% a los 5 años, con una mediana de intervalo libre de enfermedad regional de 16 meses. La supervivencia global de los pacientes tratados mediante PMA ha sido del 19% al 50% a los 5 años, con una mediana de intervalo de supervivencia de 32 meses. En relación al ciclo de quimioterápico más adecuado en perfusión, los escasos estudios comparativos existentes no han demostrado diferencias significativas entre la PMA con melfalán y la PMA con el régimen combinado melfalán-TNF. En cuanto a la toxicidad de la PMA, si bien la aparición de efectos tóxicos locales leves es frecuente, la toxicidad regional grave y muy grave (síndrome compartimental y amputación, respectivamente) se limita a menos del 5% y 1% de los pacientes tratados, respectivamente. La toxicidad sistémica grave órgano-específica también ha demostrado en los estudios disponibles una incidencia inferior al 5%, con una mortalidad dependiente de la técnica inferior al 1%. Estos datos permiten concluir que la perfusión del miembro aislado es una opción efectiva y segura para el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado irreseccable. No obstante, debe tenerse en cuenta que a pesar del abundante cuerpo de evidencia sobre esta técnica, la lógica escasez de estudios controlados aleatorizados que comparen la misma con otras alternativas terapéuticas lleva a que el nivel de evidencia y grado de recomendación para estos resultados sea limitado.<sup>38</sup>

### Tratamientos locales

En aquellos pacientes con melanoma localmente avanzado en los que han fracasado o están contraindicadas las alternativas descritas, existen estudios que evalúan diferentes pautas de tratamiento tópico e intralesional (imiquimod tópico, interleucina-2 intralesional, GM-CSF perilesional, etc). Sin embargo, se trata de alternativas terapéuticas basadas en una evidencia muy limitada, por lo que su efectividad real precisa ser confirmada en ensayos clínicos o al menos en series descriptivas más amplias.<sup>39</sup>

Recientemente se ha incorporado al tratamiento del paciente con melanoma la **electroquimioterapia**. La electroquimioterapia, y la electroporación como variante de esta, consisten en una modalidad terapéutica por la que se administra un quimioterápico intralesional, generalmente bleomicina, al mismo tiempo que se aplican sobre la superficie, y espesor tumoral, pulsos eléctricos breves de alta intensidad que permeabilizan la superficie celular e incrementan la incorporación del quimioterápico al interior de la célula neoplásica, sin los efectos tóxicos de la quimioterapia sistémica. Un estudio controlado aleatorizado demostró respuesta terapéutica en el 72% de los pacientes tratados con electroterapia y en el 32% de los tratados con bleomicina intralesional sin pulsos eléctricos ( $p=0,005$ ).

<sup>38</sup> Moreno Ramírez D, de la Cruz Merino L, Ferrándiz L, Cambil T, Codes M, Errázquiz L, Nogales A, Ríos JJ, de la Riva P, Salazar C, Ruiz de Casas A, Gallana S. Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma Hospital Universitario Virgen Macarena. Consejería de Salud, Sevilla 2010.

<sup>39</sup> Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L, Villegas-Portero R. Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma y sarcoma de partes blandas. Informe técnico de evaluación. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias 2009 (ISBN 978-84-96990-36-4).

La electroterapia fue bien tolerada en todos los pacientes aplicándose en régimen ambulatorio. Otro estudio demostró además la ausencia de toxicidad sistémica, aunque con sensación de incomodidad local durante el procedimiento en todos los pacientes, dolor local en el 75% y espasmo muscular con mioclonía en el 25% de los mismos. Se trata, en definitiva, de una técnica segura y efectiva como alternativa paliativa, pero actualmente disponible en escasos centros especializados.<sup>40,41</sup>

## Radioterapia

De la misma forma que en tratamiento del paciente con melanoma primario, la radioterapia es una opción terapéutica a considerar en el tratamiento del paciente con melanoma localmente avanzado irreseccable y en el que esté contraindicada la perfusión del miembro aislado. Sin embargo, no existe evidencia científica específica en cuanto a los resultados de la RT en este escenario clínico. Con respecto al esquema de dosificación más adecuado, estudios observacionales de RT paliativa indican una mayor eficacia de los regímenes hipofraccionados con los que obtuvieron respuestas completas en el 59% de los pacientes frente al 33% de respuestas obtenidas con regímenes convencionales. Estos estudios incluían un alto porcentaje de pacientes con metástasis cutáneas, entre los que se encontraban pacientes con metástasis en tránsito y/o satelitosis. El único estudio prospectivo aleatorizado (RTOG 83-05) que comparó un esquema de hipofraccionamiento (32Gy en 8 fracciones de 4Gy) frente a un esquema convencional (50Gy en 25 fracciones de 2,5gy) proporcionó resultados similares en cuanto a tasas de respuesta completa (24% vs 23%), control local y toxicidad.<sup>42</sup>

Con respecto a la RT adyuvante a la resección quirúrgica en el paciente con melanoma localmente avanzado y factores de riesgo para el desarrollo de nuevas recaídas y metástasis en tránsito (metástasis en tránsito de rápido desarrollo, Breslow del tumor primario >3-4mm, persistencia postquirúrgica micro o macroscópica, afectación ganglionar masiva), estudios no aleatorizados y retrospectivos han demostrado resultados favorables con recaídas locales de sólo el 4-11% en situaciones de alto riesgo. Aunque, de nuevo, no existen estudios prospectivos aleatorizados, la escasa evidencia científica disponible permite concluir que la radioterapia postoperatoria es una modalidad terapéutica a considerar para reducir la recurrencia locoregional en casos individualizados de melanoma con factores pronósticos adversos.

<sup>40</sup> Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, Hersey P, Quinn MJ, Michael Hughes T, et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res.* 2005;15:45-51.

<sup>41</sup> Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg.* 2006;10:115-121.

<sup>42</sup> Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 575–583.

## Melanoma metastático. Estadio IV

### Epidemiología y factores de riesgo

El melanoma se caracteriza por la capacidad de metastatizar a cualquier órgano o tejido, algunos raramente afectados por otros tipos de neoplasia. Sin embargo, algunas localizaciones son más habituales como portadoras de metástasis de melanoma. Los lugares iniciales para la metástasis a distancia de melanoma son la piel, el tejido celular subcutáneo, y los ganglios linfáticos, las cuales son responsables del 42% al 59% de las metástasis a distancia del melanoma. Las metástasis viscerales son el lugar inicial de recaída en aproximadamente el 25% de los pacientes, siendo las localizaciones viscerales más frecuentes el pulmón, el cerebro, el hígado, el tubo digestivo y el esqueleto (tabla 21).

Tabla 21. **Localizaciones habituales de las metástasis a distancia de melanoma**

Localización	Series clínicas	Series de autopsias
Piel, tejido celular subcutáneo y ganglios linfáticos	42%-59%	50%-75%
Pulmón	18%-36%	70%-87%
Hígado	14%-20%	54%-77%
Cerebro	12%-20%	36%-54%
Hueso	11%-17%	23%-49%
Intestino	1%-7%	26%-58%
Corazón	<1%	40%-45%
Páncreas	<1%	38%-53%
Suprarrenales	<1%	36%-54%
Riñón	<1%	35%-48%
Tiroides	<1%	25%-39%

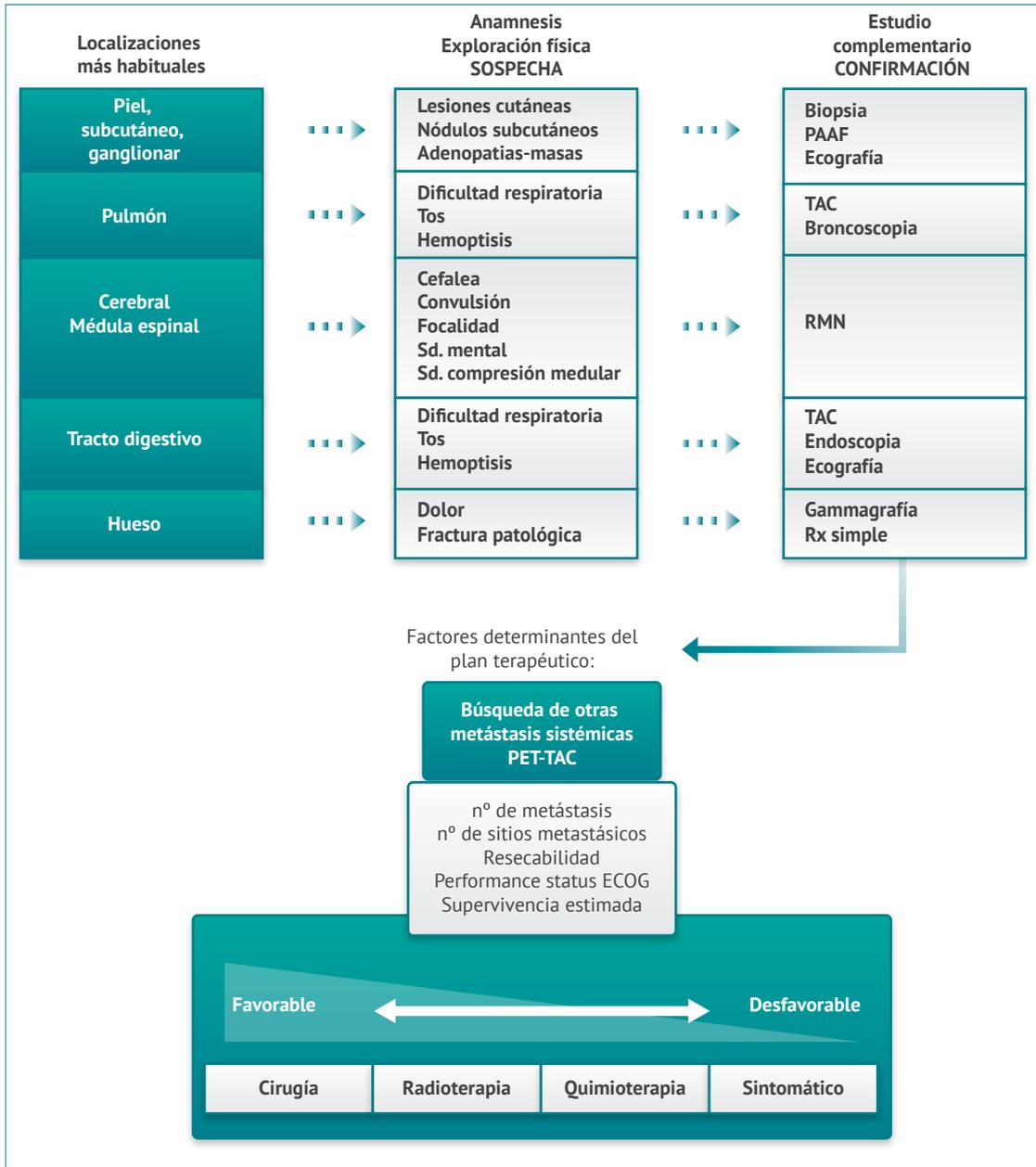
El pronóstico del paciente con metástasis de melanoma, estadio IV, es generalmente pobre, con una supervivencia al año del 45% e inferior al 10% a los 5 años. En general, el período de supervivencia desde el diagnóstico de la metástasis a distancia es inferior a un año con una mediana de 8,5 meses.

El análisis multivariante de **factores pronósticos** en el paciente con estadio IV ha identificado los siguientes factores predictores: estadio clínico previo a la metástasis, localización y número de metástasis, nivel elevado de LDH, reseabilidad quirúrgica, respuesta a tratamiento sistémico, intervalo libre de enfermedad después del tratamiento y *performance status*. En cuanto a la **localización y número de localizaciones metastásicas**, el mejor pronóstico corresponde a las metástasis no viscerales (piel, subcutáneo y ganglios regionales a distancia), seguidas de las metástasis pulmonares con una mediana de supervivencia de 12 meses; aquellos pacientes con una sola localización, u órgano metastásico, tienen una supervivencia significativamente superior a la de aquellos con 2 o más localizaciones.

### Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad sistémica

El estudio complementario del paciente con sospecha de enfermedad sistémica se basa en aquellas técnicas de imagen y/o laboratorio dirigidas a la confirmación de la naturaleza metastásica indicadas e indicadas, por lo tanto en función de la localización y sintomatología u otros hallazgos de sospecha. Como último paso del diagnóstico de la metástasis y como paso previo a la toma de decisiones terapéuticas será necesario descartar la presencia de metástasis en otras localizaciones, para lo que la PET-TAC es la técnica de elección (algoritmo 5).

Algoritmo 5. Manejo del paciente con enfermedad metastásica a distancia



Como ha quedado descrito, el pronóstico del paciente con enfermedad diseminada, en estadio IV, es realmente pobre. Las estrategias actuales de tratamiento continúan siendo insatisfactorias, con una mediana de supervivencia en la mayoría de los estudios entre 6 y 9 meses, y con supervivencias a los 5 años del 5% al 10%, en función de los factores pronósticos mencionados. Además, la supervivencia de estos pacientes parece relacionarse de forma más directa con la extensión y evolución de la enfermedad que con las estrategias terapéuticas específicas. Por lo tanto, cualquier alternativa empleada en el tratamiento de este estadio clínico tendrá una intención meramente paliativa.

Las opciones terapéuticas principales en el paciente con melanoma metastático incluyen la quimioterapia e inmunoterapia, la cirugía de la metástasis y la radioterapia.

### Tratamiento sistémico

Aunque no existe consenso sobre cuál es el tratamiento estándar en primera línea para el melanoma metastático, los agentes quimioterápicos con el mayor efecto antitumoral incluyen la dacarbacina (DTIC), temozolamida (TMZ), y la fotemustina. Estas opciones han sido ensayadas en regímenes de monoterapia y combinados, así como en asociación con productos biológicos (interferón, interleucina) en lo que se conoce como quimioinmunoterapia o bioquimioterapia. Más recientemente, el desarrollo de anticuerpos monoclonales y otras moléculas dirigidas a dianas específicas constituye la estrategia terapéutica más novedosa en melanoma.

En cuanto a la **monoquimioterapia**, se han descrito respuestas globales entre el 10% y el 15% con dacarbacina, considerado este como el citotóxico más activo en el melanoma, del 13% al 21% con temozolamida y un máximo del 30% con fotemustina en un ensayo fase II. Las mejores tasas de respuesta se suelen observar en pacientes con metástasis cutáneas, de tejidos blandos, ganglios linfáticos o pulmonares, y los que tienen un buen índice de Karnofsky y niveles normales de LDH. Sin embargo, ninguno de los quimioterápicos ha demostrado prolongar la supervivencia global del paciente.<sup>43,44</sup>

La combinación de citotóxicos, **poliquimioterapia**, es una estrategia dirigida a incrementar la respuesta terapéutica obtenida por la monoterapia. Existen varios esquemas de combinación que se basan en la combinación de nitrosoureas, taxanos y platinos, entre los que destaca el clásico **régimen de Dartmouth** que incluye 4 drogas (DTIC, CDDP, carmustina y tamoxifeno) y considerado estándar de poliquimioterapia durante años. Sin embargo, actualmente se acepta que este régimen combinado, aunque incrementa discretamente las respuestas clínicas no proporciona beneficio en cuanto a supervivencia con respecto a la dacarbacina en monoterapia, por lo que deben ser considerados como opciones de quimioterapia de segunda línea.<sup>45</sup>

La **interleucina 2 (IL-2)** es un producto biológico con una potente acción inmunomoduladora mediada por linfocitos T, B, NK y macrófagos. Su administración en el tratamiento de la enfermedad diseminada ha sido ensayada en diferentes regímenes y pautas, siendo el régimen a dosis altas, bolus intravenoso, la pauta más aceptada con respuesta terapéutica en el 16% de los pacientes, pero destacando el hecho de que el 28% de los que respondieron y el 59% de los respondedores parciales permanecieron libres de progresión una mediana de 62 meses. Sin embargo, la IL-2 tiene importantes efectos secundarios (síndrome de fragilidad capilar causante de hipotensión, insuficiencia renal,

<sup>43</sup> Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1118–1125

<sup>44</sup> Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2101–2107.

<sup>45</sup> Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2745–2751.

hipoxia, etc.) que motivan que su uso debe restringirse a pacientes con buen performance status y sin comorbilidades, en centros especializados y siguiendo protocolos estrictos de tratamiento y monitorización.<sup>46,47</sup>

En cuanto a la **bioquimioterapia**, la combinación de agentes quimioterápicos y citocinas, especialmente interleucina-2 e interferón- $\alpha$ , en el tratamiento del melanoma diseminado ha demostrado mejorar significativamente la tasa de respuestas y retrasar la recaída, pero en ningún caso ha demostrado beneficio sobre la supervivencia. Los estudios disponibles confirman tasas de respuesta global de los regímenes de bioquimioterapia estudiados del 40-60%, con respuestas completas en hasta el 10% de los pacientes tratados. Además, se ha observado un 5-10% de respuestas prolongadas, durante 5 años, y recidivas infrecuentes después de 2 años de respuesta completa. Entre otros regímenes de bioquimioterapia, uno de los más empleados por su menor toxicidad es el esquema con administración concomitante de CDDP, vinblastina, DTIC, IL-2 y IFN- $\alpha$ .<sup>48</sup>

El tratamiento del melanoma metastático mediante **inmunización activa, o vacunas**, representa actualmente un abordaje experimental no incorporado a la práctica clínica rutinaria. Las estrategias de inmunoterapia activa ensayadas han sido variadas y consistentes en vacuna autóloga de células tumorales completas (M-Vax), vacuna alogénica derivada de células completas (Canvaxin, Melacine), vacuna peptídica de antígenos parcialmente purificados (MART-1, MAGE1, MAGE3, gp100, etc), vacuna de gangliósidos (GM2, GD2, GD3, etc), vacuna de células dendríticas, vacuna de DNA, vacuna de viral recombinante, etc. Sin embargo, las importantes dificultades técnicas y económicas, así como los discretos resultados obtenidos en ensayos preclínicos no han permitido su uso generalizado.

La incorporación más reciente y relevante al arsenal terapéutico del melanoma metastático viene representada por el **ipilimumab**. Ipilimumab, es un anticuerpo monoclonal antineoplásico que bloquea específicamente la señal inhibitoria de CTLA-4, causando la activación de células T y la proliferación e infiltración de linfocitos en tumores, llevando a la muerte de las células tumorales. Ipilimumab ha sido autorizado en 2011 por la FDA y por la Agencia Europea (EMA) para su uso en pacientes con melanoma irreseccable o metastático. Esta autorización se ha basado en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en pacientes con melanoma irreseccable o metastático resistente a una primera línea de tratamiento quimioterápico. La mediana de supervivencia observada fue 10,10 meses (IC95% 8,00-13,80) en el grupo tratado con ipilimumab en monoterapia, 10,00 meses (IC95% 8,50-11,50) en el grupo de terapia combinada ipilimumab-gp100, y 6,40 meses (IC95% 5,50-8,70) en el grupo tratado con gp100 en monoterapia. La supervivencia global en el grupo de ipilimumab-gp100, ipilimumab en monoterapia, y gp100 en monoterapia fue del 43,60%, 45,60% y 25,30% a los 12 meses, respectivamente y del 21,60%, 23,50% y 13,70% a los 24 meses respectivamente. Ipilimumab es, por tanto, el primer y único medicamento autorizado que ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia global de los pacientes con melanoma avanzado.<sup>49</sup>

**Vemurafenib**, inhibidor selectivo de la enzima B-Raf autorizado por la FDA en 2011, ha demostrado en pacientes portadores de la mutación V600E B-Raf una ganancia de supervivencia global en los pacientes tratados del 84% vs 64% a los 6 meses de tratamiento, con una supervivencia media libre

<sup>46</sup> Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(10):1969–1977.

<sup>47</sup> Swatzenruber D. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother*. 2001;24(4):287-93.

<sup>48</sup> Keilholz U, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6747–6755.

<sup>49</sup> Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.

de progresión de 5,3 meses en el grupo de vemurafenib y de 1,6 meses en el grupo tratado con dacarbacina. Las tasas de respuesta de vemurafenib fueron del 48% frente al 5% en los tratados con dacarbacina.<sup>50</sup>

### Tratamiento quirúrgico

Al contrario de lo que ocurre con la enfermedad en estadio I, II y III en los que la cirugía representa el tratamiento de elección y la opción terapéutica más efectiva, los beneficios de la cirugía en la enfermedad sistémica no están aclarados en tanto que no existen estudios aleatorizados sobre los beneficios de la cirugía de la enfermedad sistémica. No obstante, debe tenerse en cuenta que hasta el 86% de los pacientes con enfermedad en estadio IV presentan inicialmente una metástasis única, y que en aquellos casos en los que la metástasis es reseca completamente la supervivencia ha alcanzado el 20% al 30% a los 5 años, con buena calidad de vida, supervivencias no alcanzadas por ninguna otra opción terapéutica para el paciente en estadio IV.

La selección adecuada de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico deberá fundamentarse en una valoración exhaustiva de riesgos y beneficios que incluya factores dependientes de la propia metástasis (número, localización, reseabilidad, etc), del paciente (performance status, supervivencia esperada, sintomatología, etc), del tumor primario y de la técnica quirúrgica (morbilidad y mortalidad quirúrgica). Si este equilibrio riesgo-beneficio es aceptable, la resección quirúrgica de la metástasis puede proporcionar una paliación rápida y efectiva.

En resumen, y a pesar de esta falta de evidencia, la resección quirúrgica debe ser considerada, en general, como la primera opción terapéutica en pacientes con un número limitado de metástasis localizadas en un solo órgano, tales como el pulmón, la piel o tejidos blandos y los ganglios linfáticos, y con una morbilidad postquirúrgica aceptable.

### Radioterapia

El tratamiento radioterápico representa una opción paliativa adecuada en aquellos pacientes en los que el tratamiento quirúrgico resulta técnicamente imposible, o el estado general del paciente lo contraindica.

La RT es empleada en diferentes regímenes como alternativa paliativa principalmente en metástasis de crecimiento exofítico, con efecto masa o dolorosas localizadas en tejidos blandos, ganglios linfáticos, cerebrales y óseas. En la enfermedad sistémica, la RT adyuvante postquirúrgica también puede ser empleada al objeto de reducir el riesgo de recaída de la enfermedad metastásica.

<sup>50</sup> Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.







## Ficha técnica del proyecto de investigación

<b>Dirección</b>
<b>Marisa Dotor Gracia</b> Presidenta de SADECA
<b>Coordinación</b>
<b>Emilio Ignacio García</b> Profesor de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz <b>Enrique Alonso Redondo</b> Director Plan Integral de Oncología de Andalucía. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz <b>Antonio Torres Olivera</b> Director Gerente. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Sevilla <b>David Moreno Ramírez</b> Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla <b>Víctor Reyes Alcázar</b> Responsable de Gestión del Conocimiento. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Sevilla
<b>Equipo de Investigadores</b>
<b>Jerónimo Jiménez Castro</b> Oncología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Córdoba <b>Manuel Code Villena</b> Oncología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla <b>Diego Pérez Martín</b> Oncología. Hospital Costa del Sol. Marbella <b>Magdalena de Troya Martín</b> Dermatología. Hospital Costa del Sol. Marbella. <b>Pilar Sancho Márquez</b> Oncología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla <b>Aurelio Martín Castro</b> Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada <b>Javier Domínguez Cruz</b> Dermatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla <b>Gloria Garnacho Saucedo</b> Dermatología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Córdoba
<b>Conflicto de interés</b>
Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento ni influir en su juicio profesional al respecto.
<b>Apoyo Técnico y logístico</b>
Agathos. Secretaria Técnica de SADECA

El Proyecto de Investigación INDICADORES DE CALIDAD Y SEGURIDAD PARA LA ATENCIÓN A PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO es el resultado de un Convenio de Colaboración entre la Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial y Bristol-Myers Squibb firmado en Abril de 2011.







# Objetivos

---

## Objetivo general

Describir un conjunto de indicadores de calidad y seguridad para la atención integral al paciente con melanoma.

## Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica sobre indicadores y estándares de calidad y seguridad del paciente con melanoma.
2. Construir formatos estructurados de evaluación a través de indicadores.
3. Difundir los resultados.







## Metodología

### Revisión bibliográfica

En primer lugar se realizó una revisión bibliográfica relacionada con la patología Melanoma, con el objetivo de identificar y analizar trabajos publicados e indexados en Medline-Pubmed cuyos descriptores incluyeran los términos “estándar, estándares de calidad, recomendaciones e indicadores”. Asimismo, la búsqueda documental incluyó dos aspectos esenciales para el proyecto, “seguridad de paciente” y “asistencia sanitaria o prestación de cuidados y, aseguramiento de la calidad”. La estrategia de búsqueda empleada fue la siguiente:

Tabla 22. Estrategia de búsqueda

		MEDLINE(R)
1.	melanoma[MeSH Terms] OR melanoma[Title]	68107
2.	(patient[Title/Abstract] AND safety[Title/Abstract]) OR “patient safety”	48931
3.	quality standard*[Title/Abstract] OR standard*[Title/Abstract] OR recommendation*[Title/Abstract] OR indicator*[Title/Abstract]	903563
4.	“Delivery of Health Care” OR “Quality Assurance”	119580
5.	#2 OR #4	166536
6.	#1 AND #3	3234
7.	#5 AND #6	44

El período dentro del cual se han seleccionado los estudios ha sido desde 2000 hasta el año 2011. No se ha excluido ningún trabajo en función del diseño de la investigación. Tras la revisión bibliográfica se hizo una lectura crítica de las referencias de los artículos recuperados, en una fase de búsqueda secundaria, con objeto de identificar otras posibles referencias de interés para el proyecto.

### Participantes

Los sujetos participantes en el proyecto se eligieron según criterios consensuados previamente por el Comité Director, de manera que estuvieran representados todos los informantes clave. Los criterios de selección utilizados son: (1) Clínicos y gestores con alta experiencia profesional. (2) Profesionales de reconocido prestigio en sus ámbitos de trabajo. (3) Profesionales relacionados con la mejora de la calidad y la seguridad de paciente.

El grupo de trabajo, atendiendo a los criterios anteriores, fue formado por cuatro expertos en gestión de la calidad, un experto en gestión del conocimiento, cuatro oncólogos, un patólogo y cuatro dermatólogos. Además, los clínicos fueron seleccionados de los centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía con mayor volumen de pacientes con melanoma. De cada uno de los centros, el oncólogo y el dermatólogo participantes en el proyecto fueron seleccionados teniendo en cuenta el criterio del responsable del servicio, departamento o unidad de gestión clínica.

### Técnica de consenso utilizada

El Metaplán es una metodología de moderación grupal para la búsqueda de soluciones a problemas, que involucra a todos los participantes de un grupo de trabajo de cualquier naturaleza. La metodología Metaplán facilita la búsqueda de ideas y soluciones a problemas, el desarrollo de acuerdos y, la formulación consensuada de objetivos, recomendaciones o acciones.

El valor de esta técnica como instrumento de consenso se deriva de la situación de interacción que se genera: a partir de una pregunta lanzada por el moderador o facilitador del grupo se provocan contestaciones simultáneas y visibles por parte de todos los miembros del grupo.

La regla de funcionamiento de la metodología Metaplán obliga a los participantes a ser concisos a la hora de expresarse y a discutir las ideas por escrito. Cada participante debe anotar su opinión sobre la pregunta planteada por el moderador con un rotulador en cartulinas que luego pinchan en paneles. Esto se realiza individualmente y de manera callada, lo que facilita la manifestación simultánea de muchas ideas. Todas las contribuciones escritas en cartulinas son puestas en un lugar visible para todos. La visualización ayuda a almacenar las ideas, ya que la información siempre se mantiene accesible para todos. Esto tiene la ventaja de clarificar la información, pero también la visualización ayuda a destacar aquellos puntos dónde existe una diferencia de opiniones entre los participantes.

El objetivo del uso de cartulinas o tarjetas es facilitar la expresión libre de ideas, opiniones y puntos de vista de cada uno de los participantes, facilitar su estructuración inicial y su elaboración posterior. La ventaja más importante del trabajo con cartulinas o tarjetas es que todos los participantes responden al mismo tiempo a las preguntas y de este modo se evita que nadie de los presentes monopolice el tiempo de la sesión de trabajo. Una vez leída cada una de las tarjetas se pinchan en el panel y se agrupan creando “clusters” (o conjuntos de tarjetas con contenido similar). Posteriormente, las unidades agrupadas en clusters se priorizan en función de criterios explícitos.

### Plan de trabajo

El proyecto se desarrolla en 12 meses según el siguiente cronograma:

Tabla 23. Plan de trabajo

Actividad	Plazo	Participantes
Aprobación del proyecto	Marzo 2011	Bristol-Myers Squibb
Firma del Convenio de Colaboración	Abril 2011	Bristol-Myers Squibb SADECA
Constitución del Comité Director y selección del grupo investigador	Abril 2011	Bristol-Myers Squibb SADECA
Revisión bibliográfica	Abril 2011	Equipo investigador
Reunión de coordinación	Abril 2011	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Reunión de trabajo en equipo utilizando la técnica Metaplán	Mayo 2011	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Reunión de trabajo en equipo utilizando la técnica Metaplán	Julio 2011	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Desarrollo de tareas	Abril - Septiembre 2011	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Reunión de coordinación	Septiembre 2011	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Borrador de documento	Octubre 2011	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Versión final para publicación	Febrero 2012	Dirección y Coordinación del proyecto Equipo investigador
Difusión de resultados	Mayo 2012	Dirección y Coordinación del proyecto

## Método de trabajo

En las reuniones del grupo de trabajo se utilizó la metodología Metaplán para buscar consenso sobre indicadores de calidad y seguridad en pacientes con melanoma. Tras una introducción sobre la metodología Metaplán y sobre los objetivos a alcanzar por el grupo nominal, a los participantes en el grupo de trabajo se les formuló tres preguntas:

1. En función de sus conocimientos y experiencia, **¿cuáles serían los indicadores que desde el punto de vista de la estructura, equipamientos y personas se deberían cumplir con objeto de garantizar la calidad y la seguridad de un paciente con melanoma?**
2. En función de sus conocimientos y experiencia, **¿cuáles serían los indicadores que desde el punto de vista de procesos se deberían disponer y cumplir con objeto de garantizar la calidad y la seguridad de un paciente con melanoma?**
3. En función de sus conocimientos y experiencia, **¿cuáles serían los indicadores que desde el punto de vista de resultados se deberían disponer y cumplir con objeto de garantizar la calidad y la seguridad de un paciente con melanoma?**

A los participantes en el grupo de trabajo, se les solicitó la generación silenciosa e individual de indicadores de calidad y seguridad para pacientes con melanoma. Para la adscripción de los indicadores de calidad y seguridad a cada tipología el grupo de trabajo adoptó el siguiente acuerdo terminológico:

- **Estructura:** Lo que existe o debería existir para una atención de calidad al paciente con melanoma.
- **Proceso:** Lo que los profesionales hacen o deberían hacer para una correcta atención al paciente con melanoma.
- **Resultado:** Lo que se obtiene tras el proceso de atención al paciente con melanoma.

Tras la visualización global de los resultados obtenidos por el grupo, se realizó una discusión y depuración de los mismos en una dinámica de trabajo coordinada por tres expertos en Técnicas de Grupo Nominal. Los resultados depurados fueron posteriormente priorizados. La priorización de los indicadores de calidad generados por el grupo de trabajo se realizó mediante votación individual de cada uno de los participantes (0-9 puntos) atendiendo a tres criterios: importancia, magnitud y factibilidad. El grupo de trabajo adoptó el siguiente acuerdo terminológico:

- **Importancia:** es muy conveniente o interesante, o de mucha entidad o consecuencia.
- **Magnitud:** que afecta a muchos pacientes o a buena parte de la organización.
- **Factibilidad:** que se puede hacer, desde el punto de vista económico, operativo, u organizativo.

Además de la priorización según los criterios importancia, magnitud y factibilidad, cada participante debía decidir para cada indicador tres elementos adicionales:

- **Imprescindible (I):** el indicador debería estar siempre en un modelo de calidad y seguridad de pacientes.
- **Recomendable (R):** el indicador podría ser oportuno que estuviera en un modelo de calidad y seguridad de pacientes.
- **No incluir (N):** el indicador no debería estar en un modelo de calidad y seguridad de pacientes.

## Resultados de las reuniones de trabajo

Con objeto de sistematizar la información y facilitar el trabajo se diseñó una base de datos, para la codificación y registro de las puntuaciones de la fase de priorización. La base de datos permitió: (1) Acceder a las aportaciones textuales originales de todos los participantes y a los textos definitivos y (2) Generar de manera automática listados depurados de indicadores para facilitar la priorización y el trabajo de consenso.

Los resultados de las sesiones de trabajo en equipo se muestran en la tabla 24:

Tabla 24. **Resultado obtenido en sesiones de trabajo**

	INDICADORES DE ESTRUCTURA	INDICADORES DE PROCESOS	INDICADORES DE RESULTADOS
Primera reunión de trabajo en equipo *	27	39	37
Segunda reunión de trabajo en equipo	7	16	11

\* Atendiendo a tres criterios: importancia, magnitud y factibilidad, la puntuación que los participantes otorgaron a los indicadores fue la siguiente: [Estructura 6,90 - 8,63], [Proceso 5,9 - 8,8], [Resultado 5,5 - 8,7]

En la primera reunión de trabajo en equipo se generaron 27 indicadores de estructura, 39 de procesos y 37 de resultados. Para facilitar la **síntesis de información**, en la segunda reunión de trabajo en equipo se aplicaron los criterios siguientes: [1] Indicadores con mayor puntuación. [2] Indicadores considerados imprescindibles. [3] Reescritura de indicadores con propósito coincidente. [4] Evidencia científica disponible localizada en la revisión bibliográfica que apoya la inclusión del indicador en el listado definitivo.

Tras la aplicación de los criterios de síntesis de información, se seleccionaron 7 indicadores de estructura, 16 de proceso y 11 de resultado. De esta forma se estableció un conjunto de 34 indicadores de calidad y seguridad para el manejo del paciente con melanoma. Una vez concluida la priorización y síntesis de información se elaboró para cada uno de los indicadores, una ficha con los siguientes ítems:

Tabla 25. **Ficha de indicador**

INDICADOR	Código del Indicador:
<b>Enunciado del indicador</b>	
Criterio al que se asocia	
ESTRUCTURA / PROCESO / RESULTADO	
Definición de términos y aclaraciones	
Excepciones	
Naturaleza estadística	
Fuentes y evidencias	
Recomendaciones para la evaluación	
Umbral recomendado	
Cálculo y ecuación	

Tras la construcción de la ficha individual de los 7 indicadores de estructura, 16 de proceso y 11 de resultado se realizó un cuestionario online para reforzar el consenso del resultado final. De esta forma se estableció una nueva evaluación de los indicadores en base a su importancia, factibilidad y capacidad de medida, de tal modo que 5 fueron eliminados, quedando finalmente un conjunto de 29 indicadores de calidad y seguridad para la atención del paciente con melanoma cutáneo. Los resultados del cuestionario online se muestran a continuación (tabla 26):

Tabla 26. Resultados del cuestionario online

	Importancia	Factibilidad	Capacidad de medida
Existencia de comité multidisciplinar para pacientes con melanoma	3,50	3,13	3,38
Existencia de protocolo actualizado para la asistencia integral de pacientes con melanoma en todos los niveles del proceso	3,25	3,25	3,13
Accesibilidad a especialista de referencia (dermatólogo, patólogo, oncólogo) para pacientes con melanoma	3,13	2,75	2,88
Acciones orientadas a la prevención primaria del melanoma	3,00	2,88	2,75
Desarrollo de una línea de investigación para el melanoma	2,88	2,63	2,75
Disponibilidad de tecnología adecuada para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con melanoma	3,38	2,88	2,75
Profesionales implicados en el proceso de melanoma que inician el plan de desarrollo profesional individual con desarrollo de competencias específicas en el manejo del paciente con melanoma	2,88	2,88	2,63
Pacientes con melanoma valorados por el comité multidisciplinar de tumores	3,13	3,13	3,25
Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde atención primaria al dermatólogo y valorados antes de días hábiles	3,13	2,75	3,00
Pacientes con lesiones sospechosas de melanoma a los que se le realiza exéresis de la lesión en menos de días hábiles	3,00	2,88	3,00
Pacientes con informe histológico emitido antes de los días hábiles desde la solicitud	3,25	2,88	3,25
Pacientes a los que el tiempo transcurrido entre diagnóstico histológico y la propuesta de tratamiento adyuvante es inferior a 60 días	3,63	3,00	3,63
Pacientes con márgenes quirúrgicos de seguridad	3,75	3,75	3,63
Pacientes a los que se le realiza biopsia selectiva de ganglio centinela	3,75	3,50	3,75
Pacientes con sospecha de melanoma con valoración completa en la primera visita al dermatólogo	3,75	3,63	3,38
Pacientes diagnosticados de melanoma e informados de las opciones terapéuticas	3,75	3,50	3,00
Pacientes con melanoma metastático de primario desconocido o recidiva local, de una lesión extirpada previamente sin estudio histológico	3,13	2,38	2,13
Pacientes a los que se les aplica el procedimiento de verificación de seguridad quirúrgica	3,63	3,50	3,38

	Importancia	Factibilidad	Capacidad de medida
Pacientes con melanoma en estadio avanzado y seguimiento conjunto por dermatología y oncología médica	3,38	3,38	3,38
Pacientes con melanoma a los que se le realiza la conciliación de fármacos en la valoración inicial y en el alta médica	3,38	3,13	2,88
La unidad notifica y gestiona los efectos adversos detectados	3,50	3,25	3,13
Análisis de mortalidad en pacientes con melanoma	3,63	2,75	2,75
Pacientes a los que se aplica el protocolo específico de melanoma adecuado a cada una de las fases de su proceso	3,63	2,88	2,75
Pacientes con melanoma con informe histológico completo	4,00	3,88	3,88
Pacientes con melanoma con recidiva locorregional	3,50	3,25	3,25
Registros de eventos adversos en pacientes con melanoma tratado de forma adyuvante o paliativa	3,50	3,38	3,13
Pacientes con melanoma que han recibido informe de continuidad asistencial en el proceso de atención	3,25	3,13	3,13
Pacientes identificados no candidatos a tratamiento activo	3,25	2,88	2,75
Pacientes con melanoma que refieren que sus derechos han sido garantizados	3,50	2,75	2,50
Pacientes con melanoma satisfechos con la atención recibida	3,50	3,00	3,00
Pacientes con control terapéutico del dolor	3,75	2,88	2,63
Pacientes que presentan complicaciones quirúrgicas tras la extirpación del ganglio centinela	3,38	3,13	3,38
Pacientes con melanoma atendidos en la unidad de paliativos	3,50	3,25	3,25

(4) Totalmente de acuerdo (3) De acuerdo (2) En desacuerdo (1) Totalmente en desacuerdo

La secuencia de construcción de indicadores, desde la propuesta inicial hasta la depuración final, se muestra en la tabla 27.

Tabla 27. **Secuencia de construcción de indicadores**

	INDICADORES DE ESTRUCTURA	INDICADORES DE PROCESOS	INDICADORES DE RESULTADOS
Primera reunión de trabajo en equipo	27	39	37
Segunda reunión de trabajo en equipo	7	16	11
Tras cuestionario online	5	14	10





## **Indicadores de Estructura**

---

INDICADOR	Código del Indicador
<b>EXISTENCIA DE PROTOCOLO ACTUALIZADO PARA LA ASISTENCIA INTEGRAL DE PACIENTES CON MELANOMA DESDE CUALQUIER AMBITO DE ATENCIÓN (AP-AH)</b>	<b>ES-01</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
ESTRUCTURA	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>Existencia de un documento en el que se recoja y describa la secuencia, actuaciones clínicas y los plazos de atención al paciente con melanoma cutáneo. El protocolo actualizado para la asistencia integral de pacientes con melanoma se realizará de forma conjunta y con el acuerdo de todos los profesionales, servicios hospitalarios y de atención primaria implicados en la asistencia de estos pacientes. El protocolo debe estar actualizado al menos cada 2 años y debe estar disponible para los profesionales (formato digital y/o papel).</p>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Variable cualitativa dicotómica	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Protocolos asistenciales.
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Recomendaciones para la evaluación</b>	
Existencia de Protocolo Asistencial para pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo.	
<b>Nivel recomendado</b>	
Valores posibles: <b>SÍ/NO</b>	

INDICADOR	Código del Indicador
<b>ACCIONES ORIENTADAS A LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL MELANOMA</b>	<b>ES-02</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
ESTRUCTURA	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Existencia de una estrategia para la prevención primaria del melanoma.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Variable cualitativa dicotómica	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Soporte documental, materiales de las acciones, etc. Historia de salud.
<b>Evidencias</b>	Gandini, S. Sera, F. Cattaruzza, M. S. Pasquini, P. Picconi, O. Boyle, P. Melchi, C. F. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005 Jan; 41 (1): 45-60. Vandaele MM, Richert B, Van der Endt JD, Boyden B, Brochez L, del Marmol V, et al. Melanoma screening: results of the first one-day campaign in Belgium ('melanoma Monday'). J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14:470-2. Geller AC, Zhang Z, Sober AJ, Halpern AC, Weinstock MA, Daniels S, et al. The first 15 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs: 1985-1999. J Am Acad Dermatol 2003;48:34-41.
<b>Recomendaciones para la evaluación</b>	
Participación de los profesionales en acciones orientadas al diagnóstico precoz del melanoma y a la prevención primaria del melanoma. La periodicidad mínima recomendada es anual.	
<b>Nivel recomendado</b>	
Valores posibles: <b>SÍ/NO</b>	

INDICADOR	Código del Indicador
<b>ACCESIBILIDAD A ESPECIALISTA DE REFERENCIA (DERMATÓLOGO, PATÓLOGO, ONCÓLOGO) PARA PACIENTES CON MELANOMA</b>	<b>ES-03</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
ESTRUCTURA	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>Se trata de evaluar la accesibilidad en los centros que atienden a pacientes con patología Melanoma. Se considera que debe existir al menos un especialista de referencia en cada una de las tres especialidades (Anatomía Patológica, Dermatología y Oncología Médica) en cada centro donde se diagnostiquen y traten pacientes con Melanoma en cualquiera de las fases de la enfermedad. Para que el indicador se cumpla debe existir accesibilidad a los tres especialistas.</p>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Variable cualitativa dicotómica	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Encuesta a los Directores de cada unidad, corroborando la existencia o no de facultativos con dedicación parcial o exclusiva a dicha patología. Análisis de la autoría del informe de anatomía patológica. Documento acreditativo.
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Recomendaciones para la evaluación</b>	
Accesibilidad de especialistas de referencia.	
<b>Nivel recomendado</b>	
Valores posibles: <b>SÍ/NO</b>	

**INDICADOR**

Código del Indicador

**DISPONIBILIDAD DE TECNOLOGÍA ADECUADA PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON MELANOMA****ES-04****Criterio al que se asocia**

ESTRUCTURA

**Definición de términos y aclaraciones**

El pronóstico de supervivencia global del paciente con melanoma depende del diagnóstico y tratamiento precoz del mismo. Es por ello que las unidades asistenciales responsables del diagnóstico del melanoma cutáneo deben estar dotadas de todos los medios técnicos que han demostrado beneficio en cuanto al diagnóstico precoz del melanoma.

En este sentido la dermatoscopia ha mejorado la sensibilidad y especificidad del diagnóstico con respecto a la exploración visual a ojo desnudo. Es esencial en la actualidad que las unidades asistenciales cuenten con dermatoscopios.

En aquellos pacientes con riesgo elevado de melanoma el seguimiento digital ha demostrado su beneficio en el diagnóstico de melanomas finos en estos pacientes.

El objetivo de este indicador es evaluar la dotación de las unidades asistenciales con respecto a estas tecnologías diagnósticas.

**Excepciones**

No

**Naturaleza estadística**

Variable cualitativa dicotómica

**Fuentes y evidencias**

**Fuentes** Informe de la dirección de la unidad y dirección del centro sobre la dotación de las técnicas evaluadas.  
Certificados de actividades formativas de los profesionales o equivalentes.  
Historia de salud.

**Evidencias** Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):331-6.  
Haensnne HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):257-64.

**Recomendaciones para la evaluación**

Existencia de dermatoscopios manuales.

Accesibilidad a seguimiento dermatoscópico digital.

**Nivel recomendado**Valores posibles: **SÍ/NO**

INDICADOR	Código del Indicador
<b>EXISTENCIA DE COMITÉ MULTIDISCIPLINAR PARA PACIENTES CON MELANOMA</b>	<b>ES-05</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
ESTRUCTURA	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>Este comité podrá estar integrado dentro de la estructura de la comisión oncológica del centro. El centro contará con un grupo de trabajo constituido en comité multidisciplinar con sesiones de trabajo periódicas y la participación de profesionales de al menos las siguientes especialidades y unidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oncología Médica</li> <li>• Dermatología</li> <li>• Oncología Radioterápica</li> <li>• Medicina Nuclear</li> <li>• Anatomía Patológica</li> <li>• Radiología</li> <li>• Unidades quirúrgicas (Cirugía General, Cirugía Plástica, Cirugía Máxilofacial, etc.) en función de la organización y estructura interna del centro</li> <li>• Personal de Enfermería, Trabajo Social, Medicina de Familia (si las condiciones específicas del paciente lo requirieran).</li> </ul> <p>El comité de melanoma deberá cumplir con los siguientes objetivos principales: [1] Normalización y protocolización de la atención integral al paciente con melanoma, [2] Discusión y toma de decisiones sobre casos clínicos, [3] Informe con propuesta terapéutica, [4] Fomento de la investigación en el área del melanoma cutáneo</p>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Variable cualitativa dicotómica	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Certificado de la Subdirección de Calidad, Dirección Médica, Gerencia u otro órgano competente en función del centro. Actas de sesiones de trabajo. Historia de salud. Documentos de consenso y protocolos desarrollados.
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Recomendaciones para la evaluación</b>	
Existencia o no existencia de comité	
<b>Nivel recomendado</b>	
Valores posibles: <b>SÍ/NO</b>	

## Indicadores de Proceso

---

INDICADOR	Código del Indicador				
<b>PACIENTES CON LESIÓN SOSPECHOSA DE MELANOMA REMITIDOS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA AL DERMATÓLOGO Y VALORADOS ANTES DE 7 DÍAS HÁBILES</b>	<b>PR-01</b>				
<b>Criterio al que se asocia</b> PROCESO					
<b>Definición de términos y aclaraciones</b> Se considera lesión sospechosa de melanoma si presenta uno o varios de los criterios ABCDEF: A: Lesión de forma asimétrica B: Bordes irregulares y dentados, C: Color heterogéneo (marrón claro, negro, rojo...) D: Diámetro >0,6 cm. E: Evolución brusca sobre su tamaño, color y grosor (lesión de nueva aparición y crecimiento acelerado, cambios recientes y rápidos en una lesión preexistente: prurito acusado, sangrado, ulceración, aparición de nódulos en superficie...) F: “Patito Feo” se considera aquella lesión pigmentaria que se muestra diferente al resto de las lesiones de un mismo paciente. Se consideran 7 días hábiles desde que el paciente es atendido en la consulta de atención primaria (fecha de solicitud de la interconsulta) hasta que es valorado por el dermatólogo. Los médicos de atención primaria en la solicitud de interconsulta al dermatólogo, reflejaran los datos para la identificación inequívoca del paciente, los signos y síntomas que justifican la sospecha diagnóstica y cualquier otra información de interés para facilitar la confirmación diagnóstica.					
<b>Excepciones</b> Los pacientes que no acudan a la consulta no se tendrán en cuenta en el cómputo final. No se computarán aquellas solicitudes de interconsulta en que no especifiquen el diagnóstico o los datos del paciente estén ausentes o sean incompletos o incorrectos.					
<b>Naturaleza estadística</b> Proporción					
<b>Fuentes y evidencias</b> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="133 1244 251 1274"><b>Fuentes</b></td> <td data-bbox="294 1244 1148 1303">Historia de salud. Registro de hojas de interconsulta. Registro de tele dermatología. Iconografía</td> </tr> <tr> <td data-bbox="133 1323 251 1352"><b>Evidencias</b></td> <td data-bbox="294 1323 1211 1519">Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):301-16. Epub 2010 Jul 29. Review. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. Arch Dermatol. 2010;146(3):311-8 Müller KR, Bonamigo RR, Crestani TA, Chiaradia G, Rey MC. Evaluation of patients' learning about the ABCD rule: A randomized study in southern Brazil. An Bras Dermatol. 2009;84(6):593-8</td> </tr> </table>		<b>Fuentes</b>	Historia de salud. Registro de hojas de interconsulta. Registro de tele dermatología. Iconografía	<b>Evidencias</b>	Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):301-16. Epub 2010 Jul 29. Review. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. Arch Dermatol. 2010;146(3):311-8 Müller KR, Bonamigo RR, Crestani TA, Chiaradia G, Rey MC. Evaluation of patients' learning about the ABCD rule: A randomized study in southern Brazil. An Bras Dermatol. 2009;84(6):593-8
<b>Fuentes</b>	Historia de salud. Registro de hojas de interconsulta. Registro de tele dermatología. Iconografía				
<b>Evidencias</b>	Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. CA Cancer J Clin. 2010 Sep-Oct;60(5):301-16. Epub 2010 Jul 29. Review. Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. Arch Dermatol. 2010;146(3):311-8 Müller KR, Bonamigo RR, Crestani TA, Chiaradia G, Rey MC. Evaluation of patients' learning about the ABCD rule: A randomized study in southern Brazil. An Bras Dermatol. 2009;84(6):593-8				
<b>Umbral recomendado</b> >80%					
<b>Cálculo</b> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="133 1695 251 1724"><b>Numerador</b></td> <td data-bbox="294 1695 1211 1754">Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde primaria valorados antes de 7 días hábiles</td> </tr> <tr> <td data-bbox="133 1773 251 1803"><b>Denominador</b></td> <td data-bbox="294 1773 1141 1799">Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde atención primaria</td> </tr> </table>		<b>Numerador</b>	Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde primaria valorados antes de 7 días hábiles	<b>Denominador</b>	Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde atención primaria
<b>Numerador</b>	Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde primaria valorados antes de 7 días hábiles				
<b>Denominador</b>	Pacientes con lesión sospechosa de melanoma remitidos desde atención primaria				

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA VALORADOS POR EL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE TUMORES</b>	<b>PR-02</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Los pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma deberán ser valorados por el Comité Multidisciplinar de Tumores Cutáneos/Melanoma, para discusión, toma de decisiones y propuesta terapéutica en cada caso.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Actas del Comité Multidisciplinar de Tumores Registro historia de salud Base de datos de Anatomía Patológica
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
100%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma valorados en el Comité Multidisciplinar de Tumores x 100
<b>Denominador</b>	Pacientes con diagnóstico histopatológico de melanoma

**INDICADOR**

Código del Indicador

**PACIENTES CON LESIONES SOSPECHOSAS DE MELANOMA A LOS QUE SE LES REALIZA EXÉRESIS DE LA LESIÓN EN MENOS DE 7 DÍAS HÁBILES****PR-03****Criterio al que se asocia**

PROCESO

**Definición de términos y aclaraciones**

Se considera lesión sospechosa de melanoma si presenta uno o varios de los criterios ABCDEF:

A: Lesión de forma asimétrica

B: Bordes irregulares y dentados,

C: Color heterogéneo (marrón claro, negro, rojo...)

D: Diámetro >0,6 cm.

E: Evolución brusca sobre su tamaño, color y grosor (lesión de nueva aparición y crecimiento acelerado, cambios recientes y rápidos en una lesión preexistente: prurito acusado, sangrado, ulceración, aparición de nódulos en superficie...)

F: "Patito Feo" se considera aquella lesión pigmentaria que se muestra diferente al resto de las lesiones de un mismo paciente.

Además de lo anterior una lesión se considera lesión sospechosa de melanoma si presenta alteraciones dermatoscópicas específicas

Se consideran 7 días hábiles desde que el paciente es atendido en la consulta de dermatología hasta que se realiza la exéresis en quirófano.

**Excepciones**

Quedarán excluidos aquellos pacientes que no se presenten en el momento de la intervención quirúrgica o que no quieran ser intervenidos en ese tiempo por razones ajenas al sistema. Deberá constar por escrito su consentimiento de aplazamiento de la intervención una vez hayan sido informados de las consecuencias de dicha actuación. No se computaran aquellas derivaciones mal realizadas por falta de datos personales del paciente o falta de sospecha diagnóstica.

**Naturaleza estadística**

Proporción

**Fuentes y evidencias****Fuentes**

Historia de salud

Registro de demanda quirúrgica

Informes de anatomía patológica

Registro de equipo de seguimiento digital dermatoscópico

**Evidencias**

Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl. 6):vi22-vi29

Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R et al. Quality of life in localised malignant melanoma. *Ann Oncol.* 2010;21(12):2428-35.

Salerni G, Carrera C, Lovatto L et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun 15

**Umbral recomendado**

&gt;95%

**Cálculo****Numerador**

Pacientes con lesiones sospechosas de melanoma con exéresis de la lesión en menos de 7 días hábiles

**Denominador**

Pacientes con lesiones sospechosas de melanoma en los que se realiza exéresis

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA CON INFORME HISTOLÓGICO EMITIDO ANTES DE LOS 7 DÍAS HÁBILES DESDE LA SOLICITUD</b>	<b>PR-04</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>La muestra debe remitirse al Servicio de Anatomía Patológica etiquetada como “biopsia urgente”, evitando tiempos de demora (2 días hábiles máximo), como almacenamiento temporal en quirófano, etc.  El informe del estudio anatomopatológico debe estar disponible en el curso de 7 días hábiles (desde la fecha de solicitud que acompaña a la muestra).</p>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Base de datos de Anatomía Patológica Historia de salud
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Número de informes histológicos emitidos en el curso de 7 días hábiles
<b>Denominador</b>	Número total de informes histológicos solicitados

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA A LOS QUE EL TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y LA PROPUESTA DE TRATAMIENTO ADYUVANTE ES INFERIOR A 60 DÍAS</b>	<b>PR-05</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>El Indicador comprende el tiempo transcurrido desde el diagnóstico anatomopatológico hasta la propuesta de tratamiento adyuvante en el comité de tumores. Mide por tanto el tiempo en el cual se procede al tratamiento quirúrgico de la lesión y de las áreas ganglionares afectas y se obtiene la información necesaria para valorar si precisa tratamiento adyuvante posterior.</p>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud
<b>Evidencias</b>	<p>Consenso de grupo de trabajo.            No existen evidencias basadas en estudios científicos. Pero no cabe duda del beneficio que pueda tener el acortamiento de los tiempos hasta obtener una idea clara del estadio clínico-patológico del paciente y un tratamiento quirúrgico completo local/regional. Estos beneficios son mayores si además tenemos en cuenta el carácter agresivo y rápidamente progresivo de esta enfermedad y, la angustia del paciente que desea un rápido desenlace y un enfoque adyuvante posterior.</p>
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes a los que el tiempo transcurrido entre diagnóstico histológico y la propuesta de tratamiento adyuvante es inferior a 60 días
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma susceptible de tratamiento adyuvante

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA CON MÁRGENES QUIRÚRGICOS DE SEGURIDAD</b>	<b>PR-06</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>Toda lesión clínicamente sospechosa de melanoma cutáneo primario será biopsiada y remitida al Servicio de Anatomía Patológica para la confirmación histológica del diagnóstico. La biopsia será excisional (incluyendo toda la lesión), siempre que sea posible, con un margen quirúrgico entre 2 y 5mm, para no alterar el drenaje linfático de la zona. La extirpación se extenderá en profundidad hasta la fascia muscular (sin incluirla). En función del espesor del melanoma extirpado (grosor micrométrico de Breslow) se comprobará la distancia a los márgenes quirúrgicos laterales que deberá ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in situ: 0,5 cm de distancia</li> <li>≤ 1 mm de Breslow: 1 cm</li> <li>1-2 mm de Breslow: 1 cm (2 cm en localizaciones anatómicas en las que sea factible)</li> <li>&gt; 2 mm de Breslow: 2 cm</li> </ul>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Informes de anatomía patológica Historias de salud Valoración de una muestra representativa de pacientes
<b>Evidencias</b>	Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. <i>Cancer</i> 2000;89(7):1495–1501 Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et-al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs. 4cm excision margins for 740 patients with 1–4mm melanomas. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2001; 8:101-8. Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et-al. French Group of Reserch on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm versus 5cm for lesions measuring less than 2.1mm thick). <i>Cancer</i> . 2003; 97:1941-6
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes intervenidos con márgenes quirúrgico de seguridad según criterios establecidos en cada caso (grosor micrométrico de Breslow)
<b>Denominador</b>	Pacientes con melanoma intervenidos quirúrgicamente

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA A LOS QUE SE LES REALIZA BIOPSIA SELECTIVA DE GANGLIO CENTINELA</b>	<b>PR-07</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como biopsia selectiva del ganglio centinela a aquel método de diagnóstico invasivo que detecta la enfermedad ganglionar subclínica y permite la estadificación patológica del paciente con melanoma. Son subsidiarios de biopsia selectiva del ganglio centinela aquellos pacientes con un melanoma con estadio $\geq$ T1b AJCC 2009.	
<b>Excepciones</b>	
Este indicador no es aplicable en caso de ganglios clínicamente palpables. Serán excluidos los pacientes que rechacen la biopsia selectiva del ganglio centinela.	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de Salud Comité oncológico hospitalario
<b>Evidencias</b>	L. de la Cruz Merino, David Moreno Ramirez, Lara Ferrandiz Pulido, Teresa Cambill Molina, Manuel Eduardo Codes Manuel Villena, et. al.: Guia de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma. Sevilla. Hospital Virgen Macarena. 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. V.4.2011. Available at: <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf</a>
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma en estadio >T1b AJCC 2009 en los que se realiza biopsia selectiva del ganglio centinela x 100
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma en los que está indicado realizar biopsia selectiva del ganglio centinela

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON SOSPECHA DE MELANOMA CON VALORACIÓN COMPLETA EN LA PRIMERA VISITA AL DERMATÓLOGO</b>	<b>PR-08</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>Aquellos pacientes con sospecha clínica de melanoma deberán tener cumplimentado por su dermatólogo en la historia clínica una hoja de anamnesis con las siguientes características:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evolución de la lesión: cronología y síntomas o signos que motivan la consulta: (sangrado, prurito, dolor, cambio del color o de la forma o del tamaño de la lesión, presencia de lesión precursora, existencia de manipulación o tratamiento previo de la lesión, etc.)</li> <li>• Palpación de cadena ganglionar.</li> <li>• Descripción macroscópica de la lesión: localización, tamaño, pigmentación, tipo clínico, ulceración, palpación, presencia de pápulas o nódulos, tamaño, áreas de regresión, etc.).</li> <li>• Descripción del estudio dermatoscópico de la lesión.</li> <li>• Documentación iconográfica de la lesión.</li> </ul>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	<p>Historia de Salud. Registros (papel o digital) de primeras visitas a la consulta dermatología de pacientes con sospecha de melanoma.</p>
<b>Evidencias</b>	<p>Mangas C, Paradelo C, Puig S et al . Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la “Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears”. Actas Dermosifiliogr. 2010 Mar;101:129-42.</p> <p>Malveyh J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP; International Dermoscopy Society Board members. Dermoscopy report: Proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. J Am Acad Dermatol 2007;57:84-95.</p> <p>National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma.V.2.2008. Available at: <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf</a></p>
<b>Umbral recomendado</b>	
>95%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con sospecha clínica de melanoma a los que se les hace valoración dermatológica completa en la primera visita
<b>Denominador</b>	Total de primeras visitas de pacientes con sospecha clínica de melanoma

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE MELANOMA E INFORMADOS DE LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS</b>	<b>PR-09</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se trata de informar al paciente y/o sus familiares sobre las opciones terapéuticas que ofrece su enfermedad y facilitar las opciones terapéuticas específicas para su caso, promoviendo la toma de decisiones compartida.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de Salud.
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
100%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes diagnosticados de melanoma a los que se les informa (a él, ella y/o sus familiares) de las opciones terapéuticas
<b>Denominador</b>	Pacientes con melanoma susceptibles de tratamiento activo posible

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES A LOS QUE SE LES APLICA EL PROCEDIMIENTO DE VERIFICACIÓN DE SEGURIDAD QUIRÚRGICA</b>	<b>PR-10</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como número de pacientes a los que se les realiza el listado de verificación de seguridad quirúrgica.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud: check-list de verificación quirúrgica firmado.
<b>Evidencias</b>	Haynes AB et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. N Engl J Med. 2009 Jan 29;360(5):491-9. Epub 2009 Jan 14. WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY. Implementation manual WHO surgical safety checklist (First edition). Safe surgery saves lives. WHO/IER/PSP/2008.05
<b>Recomendaciones para la evaluación</b>	
Check-list de verificación quirúrgica	
<b>Umbral recomendado</b>	
100%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma intervenidos quirúrgicamente a los que se les realiza el check-list de verificación quirúrgica
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma intervenidos quirúrgicamente

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA EN ESTADIO AVANZADO CON SEGUIMIENTO CONJUNTO POR DERMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA</b>	<b>PR-11</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Los pacientes con estadios clínicos avanzados de la AJCC 2009 II B, III y IV se seguirán conjuntamente por Dermatología y Oncología Médica.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud Informes de anatomía patológica
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
100%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes estadio IIB, III y IV en seguimiento conjunto por dermatología y oncología médica x 100
<b>Denominador</b>	Total de pacientes en estadio IIB, III y IV en seguimiento

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA A LOS QUE SE LES REALIZA LA CONCILIACIÓN DE FÁRMACOS EN LA VALORACIÓN INICIAL Y EN EL ALTA MÉDICA</b>	<b>PR-12</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como aquellos pacientes a los que se les realiza conciliación de su tratamiento en el curso de su atención.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud
<b>Evidencias</b>	Morales-Olivas, Francisco J; Estañ, Luis. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. Med Clin. 2006;127(7):269-75
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma que se les realiza la conciliación de la medicación al menos en la valoración inicial y el alta y se deja constancia en la historia de salud
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma

INDICADOR	Código del Indicador
<b>LA UNIDAD NOTIFICA Y GESTIONA LOS EFECTOS ADVERSOS DETECTADOS</b>	<b>PR-13</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
La Unidad tiene establecido y aplica un Procedimiento Normalizado de Trabajo para la notificación de incidentes de seguridad - efectos adversos detectados.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Dicotómica	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de Salud. Sistema de gestión de incidentes de Seguridad. Observatorio para la Seguridad del Paciente (Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía).
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Nivel recomendado</b>	
Valores posibles: <b>SÍ/NO</b>	

INDICADOR	Código del Indicador
<b>ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON MELANOMA</b>	<b>PR-14</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
PROCESO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
La Unidad de Melanoma completará un análisis descriptivo anual de mortalidad por causa que incluya los casos de exitus por melanoma cutáneo, estadio TNM inicial, supervivencia global del paciente y causa secundaria de fallecimiento.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Dicotómica	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Informes de la Comisión Hospitalaria de Mortalidad Listado del Servicio de Documentación Clínica Conjunto Mínimo Básico de Datos Historias de Salud
<b>Evidencias</b>	Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma. Moreno Ramírez D, de la Cruz Merino L, Ferrándiz L, Cambil T, Codes M, Errázquíz L, Nogales A, Ríos JJ, de la Riva P, Salazar C, Ruiz de Casas A, Gallana S. ISBN: 978-84-692-8496-4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol. 2009;27:6199–6206
<b>Recomendaciones para la evaluación</b>	
Informe realizado con conclusiones sobre los resultados observados.	
<b>Nivel recomendado</b>	
Valores posibles: <b>SÍ/NO</b>	



## **Indicadores de Resultado**

---

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES A LOS QUE SE APLICA EL PROTOCOLO ESPECÍFICO DE MELANOMA ADECUADO A CADA UNA DE LAS FASES DE SU PROCESO</b>	<b>RE-01</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como aplicación de protocolo específico de melanoma aquel elaborado y consensado por un equipo multidisciplinar implicado en el manejo del paciente con melanoma. Se valorará el cumplimiento de los siguientes tres aspectos: márgenes de seguridad, ganglio centinela e Interferón.	
<b>Excepciones</b>	
Pacientes que rechazan alguno de los aspectos protocolizados.	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud
<b>Evidencias</b>	Guías clínicas internacionales
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma en los que se aplica el protocolo específico de melanoma x100
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma

## INDICADOR

## Código del Indicador

**PACIENTES CON MELANOMA CON INFORME HISTÓLOGICO COMPLETO**

RE-02

**Criterio al que se asocia**

RESULTADO

**Definición de términos y aclaraciones**

En pacientes con melanoma primario cutáneo, el informe histológico debe contener la siguiente información:

- Descripción macroscópica de la pieza quirúrgica y de la lesión
- Diagnóstico de melanoma primario
- Indicación de carácter infiltrante o in situ
- Índice de Breslow
- Nivel de infiltración de Clark
- Ulceración: presencia y extensión (en mm)
- Índice mitótico: mitosis/mm<sup>2</sup> de tumor
- Estado de los márgenes quirúrgicos (afectación o no)
- Distancia a los márgenes quirúrgicos laterales y basal
- Regresión y porcentaje
- Microsatélites histológicos
- Presencia de nevus asociados

En caso de biopsia selectiva de ganglio centinela y/o linfadenectomía el estudio debe contemplar:

- El número de ganglios aislados en la pieza.
- La proporción de ganglios con metástasis
- El tamaño de las metástasis y si existe extensión extracapsular

\* En melanoma in situ no procede informar de índice de Breslow, nivel de Clark, ulceración e índice mitótico/mm<sup>2</sup>.

**Excepciones**

Melanoma in situ

**Naturaleza estadística**

Proporción

**Fuentes y evidencias****Fuentes**

Historia de Salud. Base de datos de Anatomía Patológica

**Evidencias**

Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97(6):1488–1498.

Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1129–1134.

Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–6206

Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32(4):268–273.

Attis MG, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(3):380–384

**Recomendaciones para la evaluación**

100 % de los informes de melanoma (excepto in situ) tienen que contener la información: Espesor de Breslow, Índice mitótico/mm<sup>2</sup>, Ulceración, Distancia a los márgenes

**Umbral recomendado**

100%

**Cálculo****Numerador**

Número de pacientes con informe histológico completo

**Denominador**

Total pacientes con melanoma a los que se les solicita informe del estudio anatomopatológico

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA CON RECIDIVA LOCALREGIONAL</b>	<b>RE-03</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como recurrencia local regional la presencia de metástasis cutánea o subcutánea de aparición en el área cicatricial, pericicatricial y/o en el trayecto hasta la región ganglionar.	
Se define como paciente con melanoma estadio IV aquellos que presentan metástasis a distancia desde el diagnóstico.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de Salud Informe anatomía patológica
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
Desviación ≤ al 10% de las tasas estandarizadas	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma con recidiva local regional x100 Pacientes con melanoma con recidiva a distancia x100
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma excepto estadio IV

INDICADOR	Código del Indicador
<b>REGISTROS DE EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON MELANOMA TRATADO DE FORMA ADYUVANTE O PALIATIVA</b>	<b>RE-04</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Aquellos pacientes tratados de forma adyuvante o paliativa deben tener en su historia clínica registrados los efectos adversos como consecuencia del tratamiento prescrito.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historias de salud Registro de toxicidades graves en Unidad de Día
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
>80%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con efectos adversos secundarios a tratamiento adyuvante o paliativo x100
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con tratamiento adyuvante o paliativo

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA QUE HAN RECIBIDO INFORME DE CONTINUIDAD ASISTENCIAL EN EL PROCESO DE ATENCIÓN</b>	<b>RE-05</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como aquellos pacientes que reciben documento de continuidad asistencial.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Percepción del paciente Registro en la Historia de Salud del paciente Documento acreditativo
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
>90%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes que reciben informe de continuidad asistencial
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA IDENTIFICADOS COMO NO CANDIDATOS A TRATAMIENTO ACTIVO</b>	<b>RE-06</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se define como aquellos pacientes con melanoma de los que se refleja en su historia de salud la condición de no candidatos a tratamiento activo.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de Salud Registro de pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo por el Servicio Anatomía Patológica
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
100%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Número de pacientes con melanoma con registro en historia de salud que no son candidatos a tratamiento activo
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma no candidatos a tratamiento activo

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA SATISFECHOS CON LA ATENCIÓN RECIBIDA</b>	<b>RE-07</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
La evaluación de este indicador precisa del desarrollo de un cuestionario de satisfacción específico del proceso, o genérico de otros procesos asistenciales oncológicos.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Cuestionario de satisfacción sobre procesos oncológicos
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
>80%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma <i>satisfechos - muy satisfechos</i> con el proceso de atención x100
<b>Denominador</b>	Pacientes con melanoma atendidos en el periodo de estudio

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON CONTROL TERAPEUTICO DEL DOLOR</b>	<b>RE-08</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se trata de evaluar la cobertura terapéutica del síntoma dolor en pacientes con melanoma que lo manifiesten.	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud
<b>Evidencias</b>	<p>Bruera E, Kim HN: Cancer pain. JAMA 2003, 290:2476-2479.</p> <p>Ahmedzai S: Recent clinical trials of pain control: impact on quality of life. Eur J Cancer 1995, 31:S2-S7.</p> <p>Ferrell BR: The impact of pain on quality of life: a decade of research. Nurs Clin North Am 1995, 30:609-616.</p> <p>Vallerand AH, Templin T, Hasenau SM: Factors that affect functional status in patients with cancer-related pain. Pain 2007, 132:82-0</p>
<b>Umbral recomendado</b>	
<10%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con control adecuado del dolor con EVA inferior a 4
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES QUE PRESENTAN COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS TRAS LA EXTIRPACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA</b>	<b>RE-09</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
<p>Las complicaciones esperadas en las distintas fases del tratamiento quirúrgico del melanoma (exéresis del tumor primario, ampliación, BSGC, linfadenectomía) se refieren al riesgo de infección quirúrgica, hematoma-hemorragia, seromas y linfedema. Entre estas complicaciones, las relacionadas con una mayor morbilidad del paciente son la posibilidad del linfedema posterior a la cirugía ganglionar. Si bien se acepta la posibilidad de linfedema moderado-grave en el 20-40% de linfadenectomías completas inguinales y axilares, este riesgo debe ser inferior al 5% en el caso de la BSGC, técnica de estadificación y en la que una baja morbilidad es un requisito exigible.</p>	
<b>Excepciones</b>	
No	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Registro historia de salud
<b>Evidencias</b>	<p>de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, et al. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. EJSO - Eur J Surg Oncol 2005; 31:778-783</p> <p>de Vries M, et al. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. EJSO - Eur J Surg Oncol 2006;32:785-789</p>
<b>Umbral recomendado</b>	
<5-10%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con infección quirúrgica, hematoma-hemorragia, seromas o linfedema, posterior a BSGC x100
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con BSGC

INDICADOR	Código del Indicador
<b>PACIENTES CON MELANOMA ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE PALIATIVOS</b>	<b>RE-10</b>
<b>Criterio al que se asocia</b>	
RESULTADO	
<b>Definición de términos y aclaraciones</b>	
Se trata de objetivar el porcentaje de pacientes que siendo candidatos a tratamiento sintomático paliativo aceptan la indicación y son oportunamente derivados para valoración y tratamiento intra o extrahospitalario a una unidad de cuidados paliativos. Afecta a aquellos pacientes con diagnóstico de melanoma que no son candidato a tratamiento activo y que precisan algún tipo de soporte terapéutico sintomático.	
<b>Excepciones</b>	
Rechazo al tratamiento.	
<b>Naturaleza estadística</b>	
Proporción	
<b>Fuentes y evidencias</b>	
<b>Fuentes</b>	Historia de salud
<b>Evidencias</b>	Consenso de grupo de trabajo
<b>Umbral recomendado</b>	
>95%	
<b>Cálculo</b>	
<b>Numerador</b>	Pacientes con melanoma que cumplen criterios y son atendidos por la Unidad de Cuidados Paliativos
<b>Denominador</b>	Total de pacientes con melanoma que cumplen criterios para ser atendidos por la Unidad de Cuidados Paliativos







## Bibliografia

- Agarwala SS, Ferri W, Gooding W, Kirkwood JM. A phase III randomized trial of dacarbazine and carboplatin with and without tamoxifen in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85(9):1979–1984.
- Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, Dreno B, Thatcher N, Czarnetski B et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2101–2107.
- Ahmedzai S: Recent clinical trials of pain control: impact on quality of life. *Eur J Cancer* 1995, 31:S2–S7.
- Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, Johnson MM, Schacherer CW, Ng CS et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2858–2865.
- Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):331–336.
- Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1877–1882.
- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP. High-dose Interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985-1993. *J Clin Oncol*. 1999;17:2105–2116.
- Attis MG, Vollmer RT. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(3):380–384.
- Atzpodien J, Neuber K, Kamanabrou D, Fluck M, Bröcker EB, Neumann C, et al. Combination chemotherapy with or without s.c. IL-2 and IFN- $\alpha$ : results of a prospectively randomized trial of the Cooperative Advanced Malignant Melanoma Chemoimmunotherapy Group. *Br J Cancer*. 2002;86:179–184.
- Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22(6):1118–1125.
- Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, Soong SJ, Scolyer RA, Watson GF et al. Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients from a single center. *Cancer* 2003; 97(6):1488–1498.
- Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, Saiag P. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; 137(10):1343–1350.
- Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; 5(11):673–680.
- Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, Fusi A, Daponte A, Sertoli MR et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006;17(4):571–577.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199–6206
- Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3622–3634.
- Balch CM, Soong SJ, Smith T, Ross MI, Urist MM, Karakousis CP, et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs. 4cm excision margins for 740 patients with 1–4mm melanomas. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8:101–108.
- Barnhill RL, Katzen J, Spatz A, Fine J, Berwick M. The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 2005; 32(4):268–273.

- Beadle BM, Guadagnolo BA, Ballo MT, Lee JE, Gershenwald JE, Cormier JN, et al. Radiation Therapy field extent for adjuvant treatment of axillary metastases from malignant melanoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009;73:1376-1382.
- Blum A, Schlagenhauß B, Stroebel W, Breuninger H, Rassner G, Garbe C. Ultrasound examination of regional lymph nodes significantly improves early detection of locoregional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma: results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 2000; 88(11):2534-2539.
- Bong JL, Herd RM, Hunter JA. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(5):690-694.
- Bruera E, Kim HN: Cancer pain. *JAMA* 2003, 290:2476-2479.
- Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Barnett GH. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94(8):2265-2272.
- Byrne CM, Thompson JF, Johnston H, Hersey P, Quinn MJ, Michael Hughes T, et al. Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Res.* 2005;15:45-51.
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, Breivald M, Ingvar C, Johansson H et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000;89(7):1495-1501.
- Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(9):2745-2751.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Eng J Med* 2011;364:2507-2516.
- de Vries M, et al. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *EJSO - Eur J Surg Oncol* 2006;32:785-789
- de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, et al. Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *EJSO - Eur J Surg Oncol* 2005; 31:778-783
- Dicker TJ, Kavanagh GM, Herd RM, Ahmad T, McLaren KM, Chetty U et al. A rational approach to melanoma follow-up in patients with primary cutaneous melanoma. *Scottish Melanoma Group. Br J Dermatol* 1999; 140(2):249-254.
- Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Jost L, Pentheroudakis G. Melanoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v194-197.
- Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003; 4(12):748-759.
- Ferrell BR: The impact of pain on quality of life: a decade of research. *Nurs Clin North Am* 1995, 30:609-616.
- Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE, et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:731-738.
- Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, Wilmarth TJ. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 1998; 175(5):413-417.
- Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6(8):608-621.
- Gandini, S. Sera, F. Cattaruzza, M. S. Pasquini, P. Picconi, O. Boyle, P. Melchi, C. F. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005 Jan; 41 (1): 45-60.
- Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, Johnson MM, Lee JE, Mansfield PF, Cormier JN, Prieto VG, Gershenwald JE. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel node biopsy after previous local wide excision in patients with primary melanoma. *Cancer.* 2006;107(11):2647-2652.
- Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75(10):2484-2491.

- Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebe W, Schwarz M et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003;21(3):520–529.
- Gaudy C, Richard MA, Folchetti G, Bonerandi JJ, Grob JJ. Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg*. 2006;10:115-121.
- Geller AC, Zhang Z, Sober AJ, Halpern AC, Weinstock MA, Daniels S, et al. The first 15 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening programs: 1985-1999. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:34-41.
- Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI. Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (> or = 4 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):160–165.
- Gimotty PA, Elder DE, Fraker DL, Botbyl J, Sellers K, Elenitsas R et al. Identification of high-risk patients among those diagnosed with thin cutaneous melanomas. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1129–1134.
- Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma. Moreno Ramírez D, de la Cruz Merino L, Ferrándiz L, Cambil T, Codes M, Errázquiz L, Nogales A, Ríos JJ, de la Riva P, Salazar C, Ruiz de Casas A, Gallana S. ISBN: 978-84-692-8496-4.
- Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, et al. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med*. 2003;28:961-965.
- Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):257-264.
- Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C et al. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150(4):677–686.
- Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR. Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003; 46(6):419–426.
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, et al.: Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study-United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 22 (1): 53-61, 2004
- Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM. Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma. *Br J Surg*. 2004; 91:673–682.
- Haynes AB et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):491-499. Epub 2009 Jan 14.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-723.
- Huilgol SC, Selva D, Chen C, Hill DC, James CL, Gramp A et al. Surgical margins for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: the technique of mapped serial excision. *Arch Dermatol* 2004; 140(9):1087–1092.
- Jaques DP, Coit DG, Brennan MF. Major amputation for advanced malignant melanoma. *Surg Gynaecol Obstet*. 1989;169:1–6.
- Johnson TM, Bradford CR, Gruber SB, Sondak VK, Schwartz JL. Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: update of current concepts. *Arch Dermatol* 2004; 140(1):107–113.
- Kalkhoran S, Milne O, Zalaudek I et al. Historical, clinical, and dermoscopic characteristics of thin nodular melanoma. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):311-318
- Kapma MR, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Geel AN, Noorda EM, Eggermont AM, et al. Major amputation for intractable extremity melanoma after failure of isolated limb perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:95-99
- Karim RZ, van den Berg KS, Colman MH, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. *Histopathology* 2008;52(2):130–138.

- Keilholz U, Punt CJ, Gore M, Kruit W, Patel P, Lienard D et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(27):6747–6755.
- Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA et al. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003;97(8):1941–1946.
- Khayat D, Rixe O, Martin G, Soubrane C, Banzet M, Bazex JA, et al. French Group of Reserch on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2cm versus 5cm for lesions measuring less than 2.1mm thick). *Cancer*. 2003; 97:1941-1946
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2444-2458.
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2370-2380.
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:1670-1677.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol*. 1996(14):7-17.
- L. de la Cruz Merino, David Moreno Ramirez, Lara Ferrandiz Pulido, Teresa Cambill Molina, Manuel Eduardo Codes Manuel Villena, et al.: *Guia de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma*. Sevilla. Hospital Virgen Macarena. 2009
- Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Bishop JA. Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma: a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Arch Surg* 2002; 137(10):1101–1105.
- Li Y, McClay EF. Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol*. 2002; 29: 413–426.
- Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas?: the ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res* 2005; 15(6):549–554.
- Machet L, Nemeth-Normand F, Giraudeau B, Perrinaud A, Tiguemounine J, Ayoub J et al. Is ultrasound lymph node examination superior to clinical examination in melanoma follow-up? A monocentre cohort study of 373 patients. *Br J Dermatol* 2005; 152(1):66–70.
- Malvehy J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP; International Dermoscopy Society Board members. Dermoscopy report: Proposal for standardization. Results of a consensus meeting of the International Dermoscopy Society. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:84-95.
- Mangas C, Hilari JM, Paradelo C, Rex J, Fernández-Figueras MT, Fraile M, et al. Prognostic significance of molecular staging study of sentinel lymph nodes by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase in melanoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:9120-9128.
- Mangas C, Paradelo C, Puig S et al . Valoración inicial, diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno primario de la piel. Documento de consenso de la “Xarxa de Centres de Melanoma de Catalunya i Balears”. *Actas Dermosifiliogr*. 2010 Mar;101:129-142.
- Martin RC, Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Edwards MJ et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190(6):913–917.
- McPherson M, Elwood M, English DR, Baade PD, Youl PH, Aitken JF. Presentation and detection of invasive melanoma in a high-risk population. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5):783–792.
- Menzies SW, Zalaudek I. Why perform dermoscopy? The evidence for its role in the routine management of pigmented skin lesions. *Arch Dermatol* 2006; 142(9):1211–1212.
- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(1):158–166.

- Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158–166.
- Miranda EP, Gertner M, Wall J, Grace E, Kashani-Sabet M, Allen R et al. Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg* 2004; 139(8):831–836.
- Moehrle M, Metzger S, Schippert W, Garbe C, Rassner G, Breuninger H. “Functional” surgery in subungual melanoma. *Dermatol Surg* 2003;29(4):366–74 2003; 29:366–374.
- Morales-Olivas, Francisco J; Estañ, Luis. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin*. 2006;127(7):269-275
- Moreno Ramírez D, de la Cruz Merino L, Ferrándiz L, Cambil T, Codes M, Errázquiz L, Nogales A, Ríos JJ, de la Riva P, Salazar C, Ruiz de Casas A, Gallana S. Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Melanoma Hospital Universitario Virgen Macarena. Consejería de Salud, Sevilla 2010.
- Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L, Villegas-Portero R. Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma y sarcoma de partes blandas. Informe técnico de evaluación. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias 2009 (ISBN 978-84-96990-36-4).
- Moreno-Ramírez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Camacho FM. Melanoma localmente avanzado. Estudio y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(9):767-779.
- Moreno-Ramírez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-García A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15(4):416-427.
- Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, Kirkwood JM, Agarwala S, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma: factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(3):581–589.
- Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003; 238(4):538–549.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13):1307–1317.
- Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355(13):1307–1317.
- Müller KR, Bonamigo RR, Crestani TA, Chiaradia G, Rey MC. Evaluation of patients’ learning about the ABCD rule: A randomized study in southern Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009;84(6):593-598
- Nagore E, Sanmartín O, Botella-Estrada R, Guillen C. Imiquimod para el tratamiento de las metástasis cutáneas de melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:549-550.
- National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. V.4.2011. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf).
- National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma.V.2.2008. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/melanoma.pdf).
- Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol*. 2003 Jan;148(1):110-116.
- Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Coevorden F, Kroon BB. Isolated limb perfusion: what is the evidence for its use?. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:837–845.
- Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Repeat isolated limb perfusion with TNFa and melphalan for recurrent limb melanoma after failure of previous perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:318–324.
- Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; 131(9):975–979.
- Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 71(4):209–213.

- Overgaard J, Gonzalez D, Hulshof MC, Arcangeli G, Dahl O, Mella O, et al. Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet*. 1995;345: 540–543.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998; 280(17):1485–1489.
- Pawlik TM, Ross MI, Johnson MM, Schacherer CW, McClain DM, Mansfield PF, et al. Predictors and natural history of in-transit melanoma after sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:587-596.
- Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al. Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol* 2009 Feb 20;27(6):939-44.
- Peiró, S. Los indicadores deben bajar a las trincheras [Editorial]. *Revista de Calidad Asistencial* 2004; 19(6): 361-362
- Pfannenberg C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigentler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2007;43(3):557–564.
- Philip PA, Flaherty L. Treatment of malignant melanoma with interleukin-2. *Semin Oncol* 1997;24(1 Suppl 4):S32–S38.
- Plan de Calidad Sistema Sanitario Público de Andalucía 2010-2014. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.
- Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999; 86(11):2252–2258.
- Prayer L, Winkelbauer H, Gritzmann N, Winkelbauer F, Helmer M, Pehamberger H. Sonography versus palpation in the detection of regional lymph-node metastases in patients with malignant melanoma. *Eur J Cancer* 1990; 26(7):827–830.
- Radny P, Carola UM, Bauer J, Paul T, Schlegel C, Eigentler TK, et al. Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *P Radny y cols. Br J Cancer*. 2003;89:1620-1626.
- Rigel DS, Russak J, Friedman R. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct;60(5):301-316. Epub 2010 Jul 29. Review.
- Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, Instituto de Salud Carlos III, 2004
- Rodríguez Garrido M, Asensio del Barrio C. PET-TAC: Indicaciones, revisión sistemática y meta-análisis. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, Instituto de Salud Carlos III, 2004
- Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Lise M. Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:173–177.
- Ruark D, Shaw H, Ingvar C, et al. Who detects the primary recurrence in stage I cutaneous melanoma: patient or doctor? *Melanoma Res* 1993; 3(Supplement 1):44.
- Saenz S, Conejo-Mir J, Cayuela A. Epidemiología del melanoma en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:411-418.
- Salerni G, Carrera C, Lovatto L et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy (“two-step method of digital follow-up”) in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun 15.
- Sampson JH, Carter JH, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88(1):11–20.
- Saturno, PJ. “La invasión de los indicadores compuestos. Riesgos y beneficios para la gestión de la calidad”. *Rev Calid Asist* 2004.19(6)407-415.
- Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 20: 429–432.

- Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, Noyes RD, Goydos JS, Beitsch PD et al. Gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg*. 2006; 243(5):693–698.
- Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, Sharma R, McCarthy SW. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004; 86(4):200–211.
- Swatzentruber D. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother*. 2001;24(4):287-293.
- Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R et al. Quality of life in localised malignant melanoma. *Ann Oncol*. 2010;21(12):2428-2435.
- Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003; 13(2):183–188.
- Sigüenza M, Pizarro A, Mayor M, Vidaurrázaga C, Miralles L, González-Beato M, et al. Tratamiento tópico de las metástasis cutáneas de melanoma con imiquimod. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:111-115.
- Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 1993; 11(10):1969–1977.
- Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA, Quinn MJ, Thompson JF. Ultrasound examination of sentinel nodes in the initial assessment of patients with primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):18–23.
- Steinert HC, Huch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marinček B, et al. Malignant melanoma: staging with whole body positron emission tomography and 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology*. 1995;195:705-709.
- Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P. Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:556-556.
- Stell VH, Norton HJ, Smith KS, Salo JC, White RL, Jr. Method of biopsy and incidence of positive margins in primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):893–898.
- Stevens G, McKay MJ. Dispelling the myths surrounding radiotherapy for treatment of cutaneous melanoma. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 575–583.
- Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; 88(1):88–94.
- Strobbe L, Nieweg O, Kroon B. Carbon dioxide laser for cutaneous melanoma metastases: indications and limitations. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:435-438.
- Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl. 6):vi22–vi29
- Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350(8):757–766.
- Ugurel S, Wagner A, Pföhler C, Tilgen W, Reinhold U. Topical imiquimod eradicates skin metastases of malignant melanoma but fails to prevent rapid lymphogenous metastatic spread. *Br J Dermatol*. 2002;147:621-624.
- Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer* 2001;91(6):1148–1155.
- Vallerand AH, Templin T, Hasenau SM: Factors that affect functional status in patients with cancer-related pain. *Pain* 2007, 132:82-90.
- Van Akkooi AC, Bouwhuis MG, van Geel AN, Hoedemaker R, Verhoef C, Grunhagen DJ et al. Morbidity and prognosis after therapeutic lymph node dissections for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(1):102–108.
- Vandaele MM, Richert B, Van der Endt JD, Boyden B, Brochez L, del Marmol V, et al. Melanoma screening: results of the first one-day campaign in Belgium ('melanoma Monday'). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:470-472.
- Vereecken P, Mathieu A, Laporte M, Petein M, Velu T, Awada A, et al. Management of cutaneous locoregional recurrences of melanoma: a new therapeutic perspective with imiquimod. *Dermatology*. 2003;206:279-280.

- Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision 1-cm margin. A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg* 1991;(126):438–441.
- Voit C, Mayer T, Kron M, Schoengen A, Sterry W, Weber L et al. Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer* 2001;91(12):2409–2416.
- Voit CA, van Akkooi AC, Eggermont AM, Schafer-Hesterberg G, Kron M, Ulrich J, Sterry W, Schoengen A, Rademaker J. Fine needle aspiration cytology of palpable and nonpalpable lymph nodes to detect metastatic melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(23):1771–1777.
- Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ, III, Hutchins G et al. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. *Cancer* 2005; 104(3):570–579.
- Walling HW, Schupham RK, Bean AK, Ceilley RI. Staged excision versus Mohs micrographic surgery for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(4):659–664.
- Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL. Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(3):399–405.
- Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, Dalton RJ, Novotny P, O'Fallon JR. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995; 274(21):1703–1705.
- White RL, Schwartzentruber DJ, Guleria A, MacFarlane MP, White DE, Tucker E, Rosenberg SA. Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *Cancer*. 1994;748(12):3212–3222.
- Wolf IH, Smolle J, Binder B, Cerroni L, Richtig E, Kerl H. Topical imiquimod in the treatment of metastatic melanoma to skin. *Arch Dermatol*. 2003;139:273–276.
- WORLD ALLIANCE FOR PATIENT SAFETY. Implementation manual WHO surgical safety checklist (First edition). Safe surgery saves lives. WHO/IER/PSP/2008.05
- WR Cornett, LM McCall, RP Petersen, MI Ross, HA Briele, RD Noyes, et al. Randomized multicenter trial of hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan alone compared with melphalan plus tumor necrosis factor: American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0020. *J Clin Oncol*. 2006;24:4196–4201.
- Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93(1):9–18.
- Yao KA, Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL. Is sentinel lymph node mapping indicated for isolated local and in-transit recurrent melanoma? *Ann Surg* 2003; 238(5):743–747.

