



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Estadificación y seguimiento de los pacientes con melanoma: ¿qué exploraciones y a qué pacientes?



Staging and Follow-Up of Patients with Melanoma: Which Tests for Which Patients?

R. Botella Estrada* y B. Escutia Muñoz

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Universidad de Valencia, Valencia, España

Realizamos de forma rutinaria radiografías de tórax, ecografías abdominales y analíticas a todos nuestros pacientes con melanoma, incluso a los de bajo riesgo, tanto en el momento del diagnóstico como posteriormente de forma periódica durante un periodo variable de años en el seguimiento. No es extraño encontrar pacientes con un melanoma menor de 1 mm al que ocasionalmente se le ha solicitado una TAC toracoabdominal sin que mediase ninguna sospecha particular, simplemente por «estudiarlo mejor». Generalmente, los pacientes asumen este tipo de pruebas con sumo agrado, pues les transmite la sensación de que están bien controlados y de que el médico encargado de su caso hará todo lo posible por detectar cualquier problema derivado del melanoma que se les extirpó. ¿Pero realmente es esto necesario? ¿No deberíamos cuestionarnos nuestras guías más a menudo, sobre todo si entran en contradicción con las de otros países? En una época de recortes como la actual, ¿cuánto podríamos ahorrar si adoptáramos unas guías más actuales y sobrias en lo que a solicitud de pruebas se refiere, y qué podría suponer si destináramos ese dinero a otros menesteres como los nuevos tratamientos frente a diferentes dianas moleculares? Este artículo de opinión está basado en la experiencia de los autores, así como en la lectura de numerosos artículos sobre el tema, y pretende suscitar un diálogo sobre la imprescindible revisión de las diferentes guías existentes en España en lo que se refiere a las pruebas de imagen y de laboratorio necesarias para el estudio de extensión y el seguimiento de los pacientes con melanoma.

Existe una indudable falta de acuerdo entre los distintos especialistas implicados en el diagnóstico y control de los pacientes con melanoma, así como entre distintos países respecto al tipo de pruebas que deben solicitarse en el momento del diagnóstico y durante su seguimiento¹. Estas dudas se extienden asimismo a la frecuencia con la que los pacientes deben ser controlados en consulta. En España existen diferentes guías con una notable variabilidad entre ellas respecto a esta cuestión. Pero las dificultades mayores aparecen al intentar conciliar las recomendaciones de nuestras guías con las actualizaciones más recientes de las guías de otros países. La necesidad de unas guías uniformes para el manejo de pacientes con melanoma se justifica desde distintos puntos de vista. Por una parte, el clínico que controla a estos pacientes necesita un documento que reúna las evidencias más recientes y a partir de ellas establezca unas pautas o recomendaciones. Esto redundará en la solicitud de las pruebas adecuadas en cada momento dependiendo del estadio del paciente, y evitará el gasto que supone la realización a pacientes de bajo riesgo de determinadas exploraciones que suponen molestias innecesarias, exposición a radiaciones y una indudable ansiedad hasta que se conocen los resultados. Además, en muchas ocasiones los resultados de una prueba no concluyente, unos valores en el límite alto de la normalidad o la detección de una imagen benigna conducen a la realización de analíticas y pruebas de imagen adicionales. Por otra parte, las guías son necesarias y deben estar actualizadas porque muchos de nuestros pacientes tienen una información muy actualizada de su enfermedad y no entienden que las pruebas que se les solicitan no se ajusten a la última versión que una determinada guía recomienda como necesarias.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.botella@uv.es (R. Botella Estrada).

Una valoración correcta del alcance que supone la solicitud de las pruebas de imagen y laboratorio adecuadas puede interpretarse desde el punto de vista clínico y desde el punto de vista económico. Para entender esto último debemos considerar el volumen de melanomas que cada año se diagnostican en España. Aunque no existen registros adecuados en los que podamos basarnos, las publicaciones más recientes cifran la incidencia de melanomas en 8-9 casos por 100.000 habitantes y año en nuestro país^{2,3}. Partiendo de datos de otros países el 70% de los melanomas que se diagnostican en la actualidad se encuentran en estadio I⁴. Haciendo un rápido cálculo esto supone que al año en España se diagnostican entre 3.700 y 4.100 nuevos melanomas. Si el 70% de ellos pertenecen al estadio I esto nos lleva a una estimación de 2.800 nuevos melanomas en estadio I al año. Los dermatólogos que atendemos melanomas cada día conocemos hasta qué punto es excepcional encontrar una alteración relevante en cualquiera de las pruebas de estadificación y seguimiento que solicitamos a los pacientes que se encuentran en los estadios más tempranos de esta enfermedad. De hecho, se ha demostrado que en la mayoría de casos no son las visitas realizadas a los médicos ni las exploraciones complementarias solicitadas las que detectan las recidivas, sino que el 73% de las recurrencias tumorales son apreciadas por el propio paciente o por su pareja⁵. Por tanto, muy probablemente sea posible aumentar esta cifra mediante una mejor educación del paciente y de sus convivientes íntimos respecto a los signos tempranos de recurrencia o nuevos melanomas. Con independencia de esto, una cuestión que también debemos plantearnos es si deberíamos mantener o incluso fomentar alguna de las pruebas que actualmente solicitamos o si deberíamos introducir alguna nueva.

No existen unas guías comunes de la Academia Española de Dermatología respecto a qué pruebas deben solicitarse en el momento del diagnóstico de un melanoma ni para su seguimiento. Respecto a las diferentes comunidades, y sin ánimo de ser exhaustivos, hemos podido revisar las guías de la Comunidad Valenciana, Murciana, el documento de consenso de la «Xarxa de Centres de melanoma de Catalunya i Balears» y el protocolo del Hospital Reina Sofía de Córdoba⁶⁻⁹. No pretendemos particularizar en ninguna guía, sino más bien tomarlas como referencia de nuestra reflexión. Si tomamos como ejemplo la que más nos incumbe, en la Guía de la Comunidad Valenciana se recomienda solicitar analítica, radiografía de tórax y ecografía abdominal en los melanomas en estadio 0 (*in situ*) y estadio IA inicialmente, y posteriormente repetir estas pruebas y añadir una ecografía del territorio de drenaje linfático a los pacientes en estadio IA con una frecuencia anual durante 5 años⁶. Si nos centramos en el estadio IA la Guía de la Comunidad Murciana adopta unas pautas de estadificación y seguimiento similares en lo que a pruebas se refiere⁷. Por su parte, el documento de consenso de Cataluña y Baleares recomienda una analítica y una radiografía de tórax en el momento del diagnóstico, y posteriormente repetir la analítica cada 6-12 meses los 2 primeros años y luego una vez al año, junto con una radiografía de tórax, y de manera opcional una ecografía abdominal anualmente durante los primeros 5 años⁸. El protocolo del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba propone el mismo seguimiento que las guías valenciana y murciana, aunque solo durante 3 años⁹. Si pueden surgirnos dudas sobre la actitud correcta en el estadio IA, la actitud

sobre la realización de TAC toracoabdominales o de cuerpo entero cada 6 meses a partir del estadio IIB hasta los 5 años nos parece igualmente controvertida^{6,8}. Como bien sabemos, la realización de una TAC supone exponer al paciente a un nivel de radiación muy superior al de una radiografía, su coste es mucho más elevado y, por encima de todo, no encontramos base bibliográfica que justifique esta actitud.

Sin menoscabo de lo que nos parezca a cada uno de nosotros razonable a partir de los casos individuales que hemos atendido y de nuestras más o menos recientes guías, las evidencias científicas más actuales deben ocupar un papel destacado en las decisiones que tomamos todos los días con nuestros pacientes. Estas evidencias son las que se toman como base en los países avanzados con elevada incidencia de melanoma para la estadificación correcta y el seguimiento de los pacientes. Las recomendaciones de Estados Unidos, Reino Unido, Australia y de un conjunto de dermatólogos europeos especialistas en melanoma¹⁰⁻¹⁴ aconsejan un seguimiento de los pacientes con melanoma en estadios I y II, basado principalmente en las revisiones clínicas y reservando la solicitud de pruebas de imagen para aquellos pacientes que presenten signos o refieran síntomas que sugieran recurrencia de su tumor. Sin embargo, existe un cierto consenso para considerar adecuadas 2 pruebas de imagen en 2 contextos diferentes: la ecografía de la zona de drenaje ganglionar para el seguimiento de los pacientes y la PET-TAC para la estadificación inicial de pacientes de alto riesgo (estadio III). Diversos estudios han mostrado el valor de la ecografía en la evaluación de los ganglios linfáticos regionales¹⁵. La ecografía no solo es más precisa que la palpación, sino que en algunos estudios ha mostrado su superioridad frente a la TAC, PET y PET/TAC para evaluar los ganglios linfáticos regionales^{16,17}. Por tanto, es una prueba que puede considerarse junto a la simple exploración clínica en el seguimiento de los pacientes¹⁴. Respecto a la evaluación inicial de los pacientes de alto riesgo (estadio III) para determinar la existencia de enfermedad a distancia, un trabajo determinó que tanto la PET como la TAC son pruebas coste-efectivas¹⁸. En este mismo estudio, en el que se analizaron 253 pacientes con melanoma en estadio III con ganglios palpables, la PET mostró una mayor sensibilidad y valor predictivo, mientras que la TAC fue más específica a la hora de detectar la existencia de metástasis a distancia. La combinación de PET y TAC o la realización de una PET/TAC han demostrado que son las técnicas con mayor sensibilidad, especificidad y capacidad diagnóstica para detectar enfermedad a distancia^{17,19}. Basándose en estos y otros datos la guía revisada en 2013 de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda la realización de una PET/TAC basal en la evaluación de los pacientes en estadio III con ganglios palpables (y considerarla también en los casos con ganglio centinela positivo)¹⁰. Respecto a las pruebas de laboratorio la presencia de valores elevados LDH es relevante en pacientes con enfermedad metastásica, pues informa de que existe una carga tumoral importante e identifica a un grupo de mayor riesgo (M1C) en la clasificación más reciente de la AJCC²⁰. Sin embargo, no se ha demostrado que la LDH sea útil para detectar enfermedad metastásica en pacientes con melanomas en estadio I y II, por lo que no se recomienda solicitar de forma rutinaria esta determinación²¹. Respecto a la S100 no se ha establecido su utilidad en los estadios I y II; sin embargo, varios estudios han demostrado que el

subgrupo de pacientes en estadio III con valores elevados de S100 tiene un peor pronóstico^{22,23}. Por tanto, parecería razonable solicitar la determinación de S100 solo a pacientes en estadio III.

En 2012 un grupo multidisciplinar en el cual figuraban 4 dermatólogos se reunió bajo los auspicios de la Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA) y del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM) para redactar un documento que contribuyese a determinar la sistemática a seguir en el proceso de diagnóstico y tratamiento de un melanoma²⁴. Este documento recibió el nombre de «Proceso de atención al paciente con melanoma cutáneo». En este documento se formularon recomendaciones de seguimiento que recogían el espíritu de las guías internacionales y en ciertos aspectos plasmaban lo establecido en la guía de la NCCN. De esta manera, se afirma que «no es necesario» solicitar pruebas de imagen de rutina en pacientes asintomáticos con melanomas localizados (estadios I y II). En los pacientes con ganglios palpables o metástasis en tránsito se recomienda realizar una PET-TAC inicial, puesto que es la prueba más sensible para detectar metástasis a distancia. Posteriormente, las pruebas solicitadas deben guiarse, según esta guía, por los signos y síntomas del paciente.

No podemos obviar uno de los argumentos que se derivan de un uso más racional y estricto de las exploraciones complementarias, como es el ahorro sanitario. Existen algunos estudios que han investigado el ahorro que supondría el establecimiento de un protocolo con un menor número de visitas y sin realizar pruebas en los melanomas en estadio inicial, a la vez que proponían aumentar las visitas y algunas pruebas en los pacientes con riesgo elevado. En un estudio realizado en Alemania entre 2006 y 2008, tomando como referencia los precios que tenían las pruebas en aquel país en 2004, se estimó un ahorro por cada paciente en estadio I de 792,6 euros durante los 5 años de seguimiento²⁵. Aplicando la ley de tasas de la Comunidad Valenciana de 2013 para calcular el coste del seguimiento de un paciente con melanoma, y partiendo de las pruebas recomendadas para un paciente en estadio IA por la Guía de la Comunidad Valenciana, nosotros hemos estimado un ahorro de 808,95 euros si a estos pacientes se les siguiese visitando en consulta, pero se les dejase de solicitar analíticas y pruebas de imagen²⁶. Trasladando estos datos al número de melanomas en estadio I que hemos estimado que se diagnostican en España cada año (2.800), esto supondría un ahorro de 2.265.060 euros anuales. En este cálculo no consideramos que en el estadio IB se solicitan las mismas pruebas, pero con mayor frecuencia que en el IA. Aunque el ahorro correspondiente a los pacientes diagnosticados en un determinado año debería desglosarse en los 5 años que se sigue a cada paciente realizándole pruebas, también debemos considerar que en un determinado año ahorraríamos pruebas de los pacientes diagnosticados en los 4 años previos. Por tanto, el cálculo realizado ofrece la cifra que se ahorraría cada año eliminando las pruebas de seguimiento al estadio I. Por supuesto, este es un cálculo teórico; hay muchos dermatólogos y oncólogos que controlan a pacientes con melanomas y no solicitan actualmente todas estas pruebas, pero también es cierto que no hemos considerado las pruebas adicionales a las que se somete a un paciente al que detectamos cualquier alteración en una radiografía, analítica o

ecografía de las que ahora realizamos y que en la gran mayoría de casos resultan no tener trascendencia. Tampoco hemos considerado aquí el ahorro que podríamos establecer para pacientes con melanomas en otros estadios. ¿Es significativo este ahorro? Depende de cómo lo consideremos. Si se traslada al coste que tienen los nuevos fármacos frente a dianas moleculares (anti-BRAF, anti-CTLA4), un ahorro de 2 millones de euros supondría tratar a 40 pacientes considerando un coste anual por paciente de 50.000 euros.

Probablemente los mejores estudios referentes a las frecuencias de seguimiento parten de los grupos de melanoma de Australia. En 2011 Turner et al. publicaron un estudio en el que evaluaron 2 frecuencias de seguimiento en pacientes con melanoma en estadios I y II, la que estaban siguiendo hasta ese momento en Australia y otra teórica rutina con un menor número de revisiones²⁷. Los autores hallaron que con la primera rutina de cada 1.000 pacientes seguidos 113 tendrían un retraso en el diagnóstico de la recurrencia de su tumor superior a los 2 meses, mientras que con la segunda esto ocurriría en 158 pacientes (45 más). Respecto a la detección de nuevos melanomas la segunda rutina supondría un extra de 9 pacientes por cada 1.000 seguidos con un retraso en el diagnóstico superior a los 2 meses. Si son o no asumibles estos retrasos es algo que cada sistema sanitario y cada sociedad debe dilucidar. Los autores del citado artículo sostienen que un seguimiento médico con un elevado número de visitas es probable que no aporte grandes ventajas, y propugnan intensificar la educación y el autocontrol del paciente.

Lo que parece evidente es que en la medicina actual debemos personalizar cada vez más los riesgos, y con arreglo a ello establecer unas frecuencias de seguimiento mínimas e imprescindibles en las guías, que posteriormente puedan ser modificadas según las condiciones del paciente y su tipo de melanoma²⁸. En este sentido los niños, los pacientes trasplantados u otros inmunodeprimidos, los pacientes con antecedentes personales o familiares de melanoma, los pacientes con múltiples nevos atípicos o con dificultades personales para la autoexploración, evidentemente precisarían de un mayor número de consultas con su dermatólogo. Por el contrario, los pacientes con melanomas en estadio I, motivados por el autocontrol o con un familiar que cooperase, podrían beneficiarse de un régimen más laxo de visitas. Lo mismo sería aplicable a pacientes con este tipo de melanomas y edad avanzada, para los cuales es complicado acudir a los controles. Resulta de capital importancia enseñar al paciente a autoexplorarse e instruir a los familiares a detectar aquellas lesiones pigmentadas nuevas o atípicas.

Nuestro propósito al redactar este artículo de opinión no es otro que generar un debate sobre este tema que pueda conducir a la actualización periódica y frecuente de las guías de seguimiento del melanoma, así como a la deseable adopción de unas guías españolas de estadificación y seguimiento del melanoma. Dicho esfuerzo no puede contar solo con especialistas en Dermatología, sino que debe incluir un grupo multidisciplinar en el que participen entre otras especialidades y de forma obvia nuestros compañeros oncólogos. Existe una controversia evidente sobre este tema en la literatura, y probablemente en los próximos años la introducción de nuevas categorías y tipificaciones en el melanoma desde un punto de vista molecular también

afectará al seguimiento. Debemos estar preparados para esos cambios.

Bibliografía

- Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, Gershenwald JE, Royal RE, Lucci A, et al. Variability in melanoma post-treatment surveillance practices by country and physician specialty: A systematic review. *Mel Res.* 2012;22:376–85.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49:1374–403.
- Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, Borràs J, Clèries R, Ribes J, et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1083–8.
- New ASCO. SSO Guidelines for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Oncology.* 2012;26:841–2.
- Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: Implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1924–33.
- Guía de prevención y tratamiento del melanoma. Conselleria de Sanitat. Valencia: Comunitat Valenciana; 2006.
- Martínez J, Piñero A, de Torre C, Ródenas JM, editores. Melanoma cutáneo. Guía clínica práctica. Consejería de Sanidad y Política Social. Servicio Murciano de Salud; 2012.
- Mangas C, Paradelo C, Puig S, Gallardo F, Marcoval J, Azon A, 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;101:129–42.
- Protocolo asistencial para el melanoma cutáneo. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba; 2005.
- Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson III WE, Daud A, et al. Melanoma, Version 2. 2013: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:395–407.
- Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Hood AF, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:1032–47.
- Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, et al. Revised U.K. Guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163:238–56.
- Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington: Sydney and New Zealand: The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group; 2008.
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012;48:2375–90.
- Ulrich J, van Akkooi AJC, Eggermont AMM, Voit C. New developments in melanoma: Utility of ultrasound imaging (initial staging, follow-up and pre-SLNB). *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:1693–701.
- Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2004;5:673–80.
- Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askev RL, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:129–42.
- Bastiaannet E, Uyl-de Groot CA, Brouwers AH, van der Jagt EJ, Hoekstra OS, Oyen W, et al. Cost-effectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Ann Surg.* 2012;255:771–6.
- Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A, et al. Utility of preoperative [(18)F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:525–32.
- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27:6199–206.
- 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;51:399–405.
- Kruijff S, Bastiaannet E, Kobold AC, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJ, Hoekstra HK. S-100B concentrations predict disease-free survival in stage III melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3455–62.
- Kruijff S, Hoekstra HJ. The current status of S-100B as a biomarker in melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:281–5.
- Alonso L, Arance A, Aristu JJ, Berrocal A, Botella-Estrada R, Cajaraville G, et al., Sociedad Española de Calidad Asistencial y Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. La calidad en la atención a pacientes con melanoma cutáneo. Proceso de atención al paciente con melanoma cutáneo. *GEM.* 2012.
- Leiter U, Marghoob AA, Lasithiotakis K, Eigentler TK, Meier F, Meisner C, et al. Costs of the detection of metastases and follow-up examinations in cutaneous melanoma. *Mel Res.* 2009;19:50–7.
- Decreto Legislativo 1/2005, de 25 de febrero, del Consell, TR Ley de Tasas (Ejercicio 2013).
- Turner RM, Bell KJL, Morton RL, Hayen A, Francken AB, Howard K, et al. Optimizing the frequency of follow-up visits for patients treated for localized primary cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:4641–6.
- Sondak VK, Leachman SA. Individualizing follow-up for patients with early-stage melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;4606–8.