

TENDENCIA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL MELANOMA CUTÁNEO Y  
SUS DETERMINANTE CLÍNICOS, PATOLÓGICOS Y ASISTENCIALES EN LA  
COMUNIDAD AUTÓNOMA ANDALUZA.

PROYECTO TEDIMEL-A



Doctorando: Teresa Ojeda Vila

Directores: David Moreno Ramírez  
Lara Ferrándiz Pulido

Tutor: Francisco Murillo Cabezas

•	Introducción	
	1.- Aspectos clínico-patológicos del melanoma cutáneo.	Pag.1
	2.- Aspectos epidemiológicos del melanoma cutáneo	
	2.1.- Tendencia nacional y regional	Pag. 9
	2.2 Tendencia internacional	Pag. 13
	3.- Estrategias de diagnóstico precoz del melanoma cutáneo	
	3.1.- Prevención primaria	Pag. 14
	3.2.- Prevención secundaria	Pag.15
•	Justificación del proyecto TEDIMEL-A	Pag. 25
•	Objetivos del proyecto TEDIMEL-A	Pag. 27
•	Material y métodos	
	1.- Diseño del estudio	
	1.1.- Período de estudio, sujetos y grupos	Pag. 28
	1.2 Ámbito de estudio y centros participantes	Pag. 30
	2.- Variables de estudio	
	2.1.- Variables demográficas y clínico-patológicas	Pag. 32
	2.2.- Variables explicativas en relación a la provisión de servicios sanitarios	Pag. 34
	3.- Fuentes de información	Pag. 43
	4.- Cuaderno de recogida de información	Pag. 44

5.- Medidas de resultado	
5.1.- Observacional y descriptivas	Pag. 45
5.2.- Variables de respuesta del estudio	
observacional analítico	Pag. 46
6.- Tamaño muestral	Pag. 48
7.- Análisis estadístico	Pag. 48
• Resultados	
1.- Reclutamiento	Pag. 54
2- Estudio descriptivo de las variables	
explicativas y demográficas	Pag. 55
3.- Estudio descriptivo de las variables clínico-patológicas	Pag. 57
4.- Estudio descriptivo de las variables relacionadas con la provisión de	
servicios sanitarios	Pag. 61
5.- Análisis de asociación entre variables explicativas demográficas,	
clínicas y de provisión de servicios y las variables de respuesta	Pag. 63
6.- Análisis univariante de la asociación entre variables explicativas	
demográficas, clínicas y la variable de respuesta “proporción de tumores	
en estadio Tis-T1”	Pag. 66
7.- Análisis multivariante de la asociación entre variables explicativas	
demográficas, clínicas y la variable de respuesta “proporción de tumores	
en estadio Tis-T1”	Pag. 67

- 8.- Análisis univariante de la asociación entre variables explicativas demográficas y clínicas y la variable de respuesta “espesor de Breslow” Pag. 68
- 9.- Análisis univariante de la asociación entre las variables explicativas de prestación de servicios sanitarios y la variable de respuesta “proporción de tumores en estadio Tis-T1” Pag.71
- 10.- Análisis multivariante de la asociación entre las variables explicativas de prestación de servicios sanitarios y la variable de respuesta “proporción de tumores en estadio Tis-T1” Pag. 73
- Discusión
    - 1.- Caracterización de la serie de casos de melanoma de TEDIMEL-A Pag. 74
    - 2.- Mejora del pronóstico inicial del melanoma en Andalucía durante el período 2000-2009 Pag. 79
    - 3.- Papel explicativo de los factores demográficos -edad, sexo- sobre la mejora en el pronóstico inicial del melanoma Pag. 82
    - 4.- Papel explicativo de los factores relacionados con la provisión de servicios sanitarios sobre la mejora en el pronóstico inicial del melanoma Pag. 85

5.- Influencia de la mejora en la accesibilidad a la atención especializada en el diagnóstico de melanoma de pronóstico inicial favorable	Pag. 86
6.- Circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma	Pag. 89
7.- Variabilidad geográfica en la frecuencia de diagnóstico de melanoma con pronóstico inicial favorable	Pag. 97
8.- Impacto de las campañas de prevención en el pronóstico inicial del paciente con melanoma	Pag. 100
9.- Impacto de la tele dermatología en el pronóstico inicial del paciente con melanoma	Pag. 101
• Limitaciones	Pag. 104
• Conclusiones	Pag. 107
• Bibliografía	Pag. 108
• Anexo 1 (publicación científica)	
• Anexo 2 (memoria FIS)	

El melanoma cutáneo (MC) representa una de las neoplasias que más ha incrementado su incidencia en los últimos años, presentando un incremento de riesgo anual de hasta el 4% en los países occidentales. Esta creciente incidencia ha llevado al desarrollo de estrategias dirigidas a la mejora del diagnóstico precoz del melanoma y que han consistido en campañas informativas sobre la población general, mejoras en la formación de los profesionales implicados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del MC, así como acciones de mejora en la atención al paciente con lesión sospechosa de melanoma.

Durante la última década se han iniciado y consolidado en el territorio nacional y en la Comunidad Autónoma de Andalucía diversas actuaciones de prevención secundaria del melanoma, y por tanto dirigidas al diagnóstico precoz de este tipo tumoral. Desde las instituciones sanitarias (Consejería de Salud), la implantación del Proceso Asistencial Cáncer de Piel ha vehiculado la ordenación e implementación de circuitos asistenciales entre Atención Primaria y los servicios de Dermatología para garantizar la accesibilidad a la atención especializada de los pacientes con posible cáncer de piel, y especialmente del melanoma. La puesta en marcha de aplicaciones de tecnologías de la información y comunicación, y entre ellas la Teledermatología, ha permitido el acercamiento entre la Atención Primaria y la Especializada con un impacto significativo en la accesibilidad del paciente con cáncer de piel a los servicios especializados.

De la misma forma, las sociedades científicas, en este caso la Academia Española de Dermatología y Venereología, ha promovido campañas de prevención y diagnóstico precoz del melanoma entre las que destaca la campaña anual Euromelanoma.

También durante la última década se han introducido técnicas diagnósticas en el campo de la dermatología, como la dermatoscopia, orientadas a mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de melanoma, y con un impacto potencial sobre el diagnóstico precoz del melanoma.

Sin embargo hasta la fecha no se ha estudiado el impacto que estos avances en el área de salud puedan tener en el pronóstico inicial del MC y por tanto en la mejora de la supervivencia de los pacientes con MC. Por este motivo surge el proyecto TEDIMEL, ya que al aglutinar un tamaño muestral lo suficientemente grande se puede valorar la efectividad de estos cambios en la práctica clínica.

## [1.- Aspectos clínico-patológicos del MC.](#)

### **Factores pronósticos y mortalidad**

#### **Características del tumor primario.**

**Índice de Breslow(T).** Se mide en milímetros con un micrómetro ocular, desde la capa granulosa o, si hay ulceración, desde la base de ésta, hasta la máxima profundidad identificable que alcancen las células del melanoma. En muchos casos es necesaria la realización de técnicas de inmunohistoquímica (melan A, HMB- 45) para determinar con exactitud el nivel de invasión.

El sistema de estadificación actual TNM de 2009 incluye los siguientes intervalos de espesor tumoral ( $\leq 1\text{mm}$ , de 1,01 a 2mm, de 2,01 a 4mm y  $>4\text{mm}$ )

(tabla 5). El espesor de Breslow representa un indicador indirecto de masa tumoral, fácilmente reproducible.<sup>15</sup>

**Índice mitótico.** La nueva versión del TNM de 2009 incluye el recuento de mitosis como el segundo factor predictor de supervivencia más potente, después del espesor de Breslow, en el paciente con melanoma, sustituyendo además al nivel de Clark en la definición de estadio T1a vs T1b (tabla 5). El umbral de mitosis que presentó una correlación pronóstica más significativa fue de al menos 1 mitosis/mm<sup>2</sup>, umbral que queda establecido para la definición de estadio clínico IB. Además, se ha demostrado una correlación intensamente significativa entre un índice mitótico creciente y un descenso de las tasas de supervivencia.

**Niveles de Clark.** Aunque este marcador pronóstico ha sido reemplazado de la nueva clasificación TNM de 2009, mantiene su interés en aquellos pacientes en los que no pueda ser medido el índice mitótico para la clasificación de melanomas T1. El nivel de Clark califica el espesor del tumor primario en función de la invasión de cada una de las capas anatómicas de la piel. Ha resultado un indicador de interés en áreas de piel fina (pabellón auricular, cuello, etc.), en las que un melanoma fino, con Breslow inferior a 1mm (T1), puede alcanzar un nivel V de Clark.

**Ulceración histológica.** Definida como la ausencia de epidermis sobre el melanoma primario, se mantiene en la nueva clasificación de la AJCC de 2009 como factor pronóstico independiente en el paciente con enfermedad localizada, influyendo también en el pronóstico incluso en los casos con afectación ganglionar regional; se trata, por tanto, de la única característica del tumor primario que tiene un efecto en el pronóstico del paciente con



enfermedad en estadio III. Las tasas de supervivencia de los pacientes con melanoma ulcerado son proporcionalmente inferiores a las de los pacientes con tumores no ulcerados con el mismo T, pero muy similares a la de los pacientes con tumores no ulcerados de T inmediatamente superior.

### **Estatus ganglionar (N)**

En la nueva clasificación de la AJCC, tanto el número de ganglios linfáticos metastásicos como el tamaño de dichas metástasis son considerados factores predictores del pronóstico. A mayor número de ganglios linfáticos metastásicos en una región ganglionar el estadio clínico será más avanzado.

Respecto al tamaño de las metástasis, la presencia de macrometástasis detectables clínicamente y confirmadas mediante PAAF o biopsia ganglionar predice un peor pronóstico que la demostración de micrometástasis mediante biopsia del ganglio centinela. Dentro del concepto de macrometástasis se incluyen aquellos ganglios metastásicos que aun no siendo clínicamente detectables presentan en el estudio histopatológico rotura de la cápsula y extensión extracapsular, habiendo presentado estos pacientes una supervivencia inferior a los casos con micrometástasis.

### **Metástasis a distancia (M)**

En cuanto al paciente con metástasis a distancia se han definido varios subgrupos pronósticos en función de la localización de la metástasis, resultando en un mejor pronóstico aquellos pacientes con metástasis no viscerales (piel, tejido celular subcutáneo o ganglios a distancia). Los pacientes con metástasis viscerales han demostrado un acortamiento significativo de la supervivencia. Dentro de los pacientes con metástasis viscerales, aquellos con

metástasis pulmonares presentan un mejor pronóstico que los pacientes con metástasis en otros órganos.

Partiendo se estos factores pronósticos la revisión de 2009 de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) mantiene la definición de un estadio clínico en función de las características clínico-patológicas del tumor primario (T), de los ganglios regionales (N) y de la enfermedad a distancia (M) (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 (figura 1).

Tabla 1. Clasificación TNM del melanoma cutáneo (AJCC 2009)

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	Nº 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

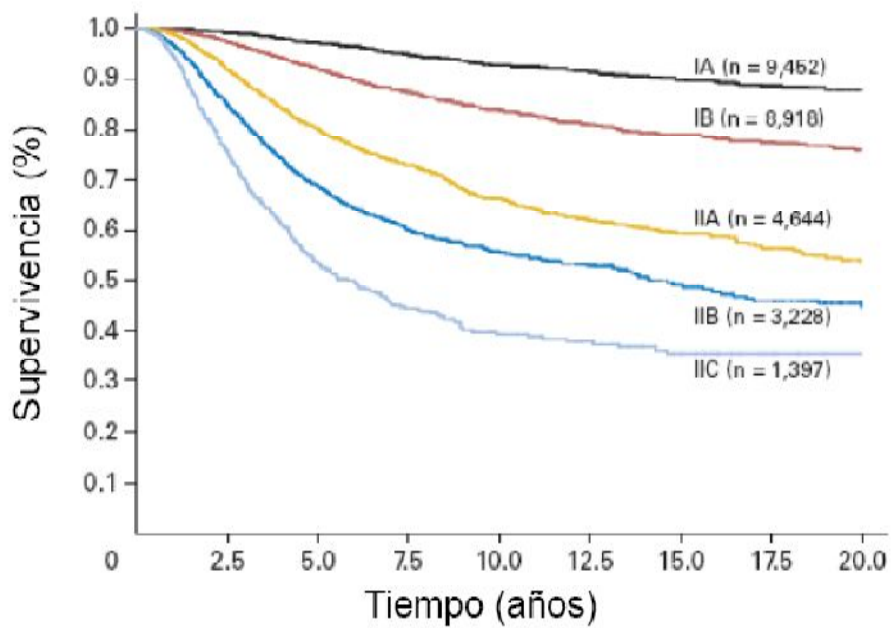
\*\*Metástasis clínicamente detectables y confirmadas histopatológicamente

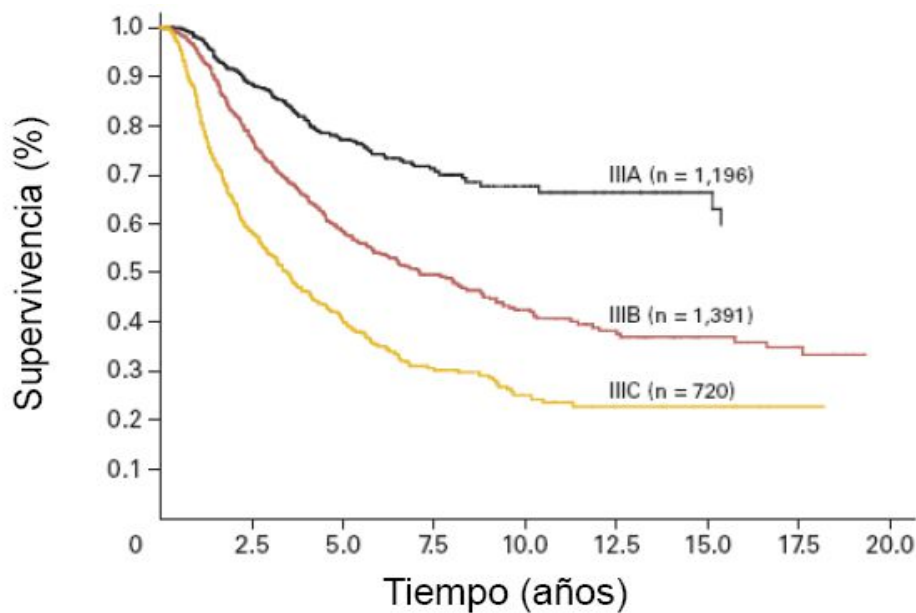
Tabla 2: Estadíos clínicos del MC (AJCC 2009)

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

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Figura 1: Curvas de supervivencia de los pacientes con MC (AJCC 2009)





### Otros factores pronósticos.

**Localización.** Aunque en algunos estudios se ha comprobado como factor pronóstico independiente, esta no se incluye en el sistema de estadificación TNM. Los pacientes con lesiones localizadas en las extremidades, excepto en manos y pies, presentan un mejor pronóstico que cuando el melanoma se localiza en el tronco y polo cefálico. Globalmente, las localizaciones que revisten un peor pronóstico son las manos, pies, y el cuero cabelludo. Los melanomas axiales y acrales (manos y pies) han demostrado también un peor pronóstico que los melanomas en localizaciones no acrales de las extremidades.

**Edad.** Aunque no es un factor considerado en el sistema de clasificación TNM de la AJCC, varios estudios han demostrado una influencia de la edad del paciente sobre el pronóstico final, estableciendo que los pacientes mayores de

65 años, especialmente varones muestran un peor pronóstico que los pacientes más jóvenes. Además, en los pacientes de edad avanzada la presencia de metástasis a distancia es más frecuente que en jóvenes, los cuales desarrollan con más frecuencia enfermedad locorregional. La inmunodepresión, propia de la edad avanzada, probablemente sea la causa de la rápida progresión de la enfermedad en estos casos.

**Sexo.** Los resultados de los diferentes estudios son contradictorios, aunque parece que las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor, ya que suelen presentar melanomas más finos, localizados en las extremidades y no ulcerados. En los varones son algo más frecuentes los melanomas del tronco, gruesos y ulcerados. Algunos estudios demuestran que el sexo es una variable independiente y que los varones tienen peor pronóstico.

**Sociodemográficos:** Recientemente se ha publicado que existen factores externos al tumor que influyen en el retraso en el diagnóstico del melanoma cutáneo y por tanto en un empeoramiento importante del pronóstico, como son: vivir solo o tener un bajo nivel educativo y socioeconómico, (Clinical and Sociodemographic Characteristics Associated With Thick Melanomas A Population-Based, Case-Case Study in France).

**Tasa de crecimiento:** Tejera et al. evaluaron la tasa de crecimiento (TC) de los melanomas y su asociación con varios factores clínicos y patológicos y su utilidad como marcadores pronósticos de los melanomas cutáneos primarios invasivos. Para ello la TC de los melanomas se calculó como la relación entre el grosor del tumor a tiempo de desarrollo, tal como se obtiene de la historia clínica (en milímetros por mes), mostrando una asociación

significativa entre los melanomas con una TC superior a 0,4 mm por mes y una edad de 65 años o más, el sexo masculino, el melanoma nodular, el grosor del tumor, el grado de invasión, la presencia de ulceración y un alto índice mitótico. La TC resultó ser estadísticamente significativa (  $p = 0,024$  ) como factor pronóstico independiente para la supervivencia global.

## **2.- Aspectos epidemiológicos del MC.**

### **2.1.- Tendencia del MC a nivel nacional y regional**

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos. Su incidencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, situándose entre los 10 tumores más frecuentes a nivel mundial, y uno de los tumores malignos más frecuentes en adultos jóvenes<sup>1</sup>, siendo, por tanto, un problema sanitario de gran magnitud. Este aumento en la incidencia de melanoma se está produciendo mayoritariamente a expensas de la población mayor de 50 años y principalmente en mujeres.

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 regiones determinadas de la geografía española, obligando a la extrapolación de dichos datos.

Según los datos publicados por el centro nacional de epidemiología (Instituto de Salud Carlos III), la incidencia anual de melanoma en España se sitúa en

una tasa anual ajustada a la población europea de 6,14 en hombres y 7,26 en mujeres por 100.000 habitantes. Aunque se ha observado en las últimas 2 décadas un aumento importante en la incidencia del tumor en los registros de cáncer de países como Australia, Nueva Zelanda o Estados Unidos no disponemos de datos globales que muestren la verdadera magnitud del problema en España. Los resultados de los estudios realizados en diferentes zonas geográficas españolas muestran que nuestros datos podrían también diferir de los de países europeos.

El aumento de las tasas de incidencia observado varía entre el 3 y el 7%, siendo uno de los cánceres que más ha aumentado en los últimos años.

En España se contabilizan 14 registros de base poblacional generales en pleno funcionamiento: Albacete, Asturias, Canarias, Cantabria, Cuenca, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, La Rioja, Tarragona y Zaragoza. Sin embargo, dado que se trata de registros generales de cáncer, los datos referidos al melanoma son incompletos. No recogen información sobre factores de riesgo, características de la enfermedad y tratamientos recibidos por los pacientes, pues su objetivo principal es la vigilancia epidemiológica en términos de incidencia, prevalencia y supervivencia global y libre de enfermedad. El registro nacional de melanoma cutáneo (RNMC) se creó en el año 1997 con el objetivo de conocer la incidencia del tumor en España, y sus características clínico-patológicas y pronósticas en el momento del diagnóstico. Sirve de ayuda en el control epidemiológico y la orientación de las campañas preventivas que organiza periódicamente la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV). Se trata de un registro muy sencillo, flexible y muy bien aceptado por los clínicos participantes. La comunicación

anual de casos se sitúa en torno a 900 casos, cifra que se ha mantenido homogénea durante el periodo de 1997 hasta 2011. Para mantener su funcionamiento ha sido muy importante la implicación de los diferentes coordinadores que han participado en la difusión del RNMC y de sus resultados durante estos 14 años. El éxito de los resultados ha llevado a la ampliación del proyecto con el objetivo de observar la evolución de nuestros pacientes, y estudiar la efectividad de los tratamientos de los que actualmente disponemos. Esta segunda fase se inició el pasado mes de junio de 2012, tras su comunicación a los académicos de la AEDV en el Congreso Nacional de Dermatología (Oviedo, 2012).

Una estimación de la incidencia a nivel nacional la podemos obtener del proyecto GLOBOCAN (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>). El objetivo del proyecto GLOBOCAN es proporcionar estimaciones contemporáneas de la incidencia de la mortalidad y la prevalencia de los principales tipos de cáncer a nivel nacional para 184 países del mundo. Las estimaciones GLOBOCAN se presentan para 2012, por separado para cada sexo, están disponibles para la población adulta los datos de prevalencia a 5 años. (sólo mayores de 15 años en adelante) Tenga en cuenta que:

1. Estas estimaciones se basan en los datos más recientes disponibles en la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) y en la información a disposición del público en Internet, pero las cifras más recientes pueden estar disponibles directamente de fuentes locales.
2. Debido a que las fuentes de datos están mejorando continuamente en la calidad y alcance, se debe tener cuidado al comparar estas

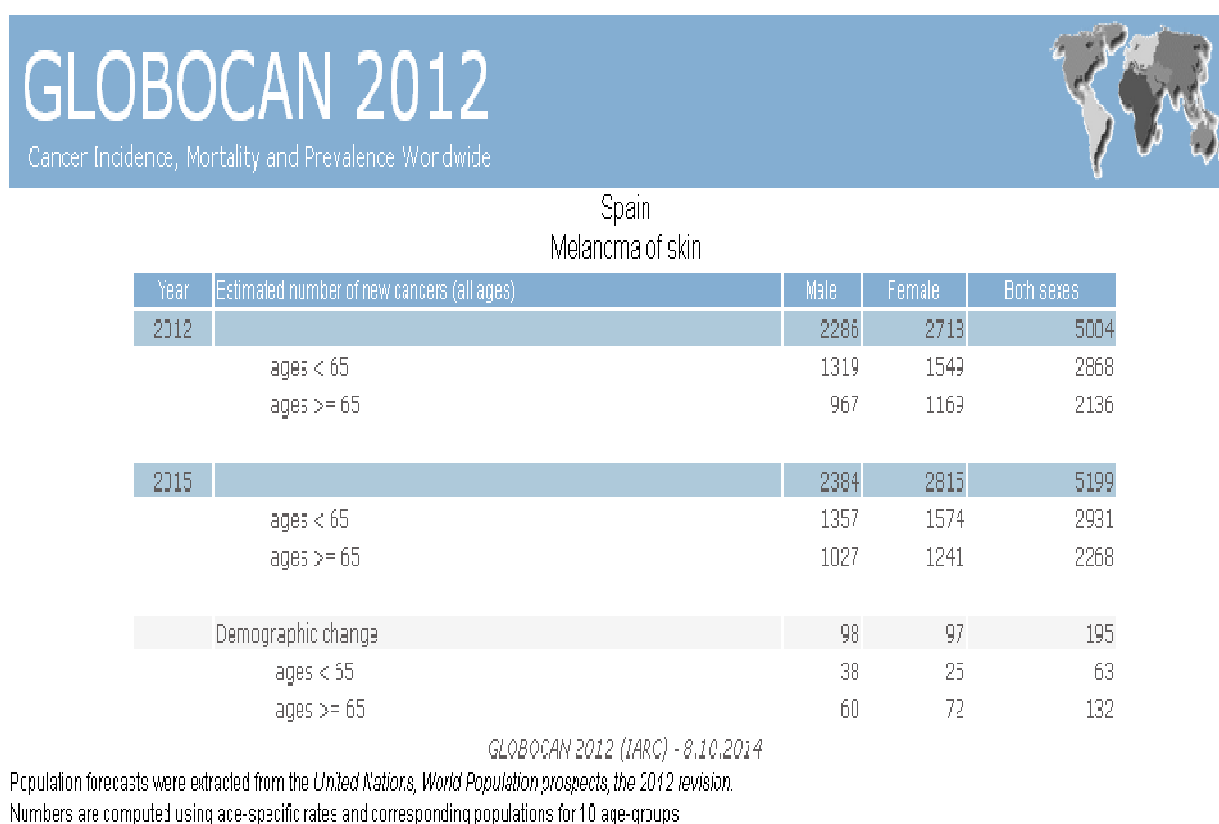


estimaciones con los publicados anteriormente. Las diferencias

observadas pueden ser el resultado de un cambio en la metodología.

Los datos que nos aporta globocan son unos 5.000 casos de MC en España en el años 2012 y 5.200 en el año 2014, con una mayor número de casos en mujeres menores de 65 años (figura 2).

Figura 2: Datos de la incidencia de MC en España en 2012 según GLOBOCAN



A nivel regional, en Andalucía, Tejera et al analizaron las tendencias en la distribución del melanoma, principalmente en función de su espesor en el Servicio de Dermatología del HU Virgen de la Victoria (Málaga) presentando un total de 459 casos de melanoma entre 1990 y 2005 , ambos inclusive . Las lesiones fueron estratificados de acuerdo al año de diagnóstico ( 1990-1996 y

1997-2005) , el sexo , la edad ( 0-49 , ≥50) , el grosor ( 0 a 0,99 , 1,00 a 1,99 , y ≥2 mm) y el subtipo histológico (lentigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma lentiginosoacral). Los resultados de este estudio mostraron un aumento de nuevos casos de en un 92% entre los dos periodos de estudio (1990-1996 y 1997-2005). Sin embargo, el número de nuevos casos de melanoma grueso se mantuvo casi constante durante los dos períodos, asociándose con las personas mayores de 50 años de edad ( 65,1 % vs 64,3 % ) y con los hombres que tienen la mitad de la casos ( 48,4 % vs 47 % ) . La proporción de los melanomas nodulares dentro del grupo melanomas gruesos fue alta en ambos períodos (36,5% y 39,3%, respectivamente). Este estudio muestra que a pesar del gran aumento de nuevos casos de melanoma, el diagnóstico de melanomas gruesos se ha mantenido constante, principalmente en las personas mayores de los 50 años de edad, con un aumento relativo de los hombres.

## **2.2.- Tendencia del MC a nivel internacional**

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.

En Estados Unidos, a pesar de que la incidencia del cáncer ha disminuido anualmente, la incidencia del melanoma ha aumentado rápidamente en los últimas décadas. En 1973, la incidencia de melanoma en los Estados Unidos fue de 6,8 por 100.000 personas; de 2003 a 2007, la incidencia aumentó a 20,1 por 100.000 personas. Se estima que en 2014 se diagnosticarán más de 76.000 MC en EEUU y habrá más de 9.000 muertes por MC. La incidencia del MC ha crecido por encima que cualquier otro tumor, calculándose el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida en 2,67% en los hombres y de 1,79% en mujeres. Se ha creído que el aumento de la incidencia se debía sobre todo a un aumento del screening, pero el hecho de que el mayor aumento de MC se dé en niveles socioeconómicos bajos sugiere que no se debe solo a un aumento del screening.

### [3.- Estrategias de diagnóstico precoz MC](#)

#### **3.1- Prevención primaria**

Dado que la investigación sugiere que la exposición a la luz UV contribuye al desarrollo de cáncer de piel, podemos asegurar que limitando la exposición a la luz UV podríamos prevenir el desarrollo de estos tumores.<sup>76, 77</sup> Por ello tanto desde la atención médica primaria como a nivel de especialista, como en campañas publicitarias estatales, se debería insistir al paciente en medidas de protección como el uso diario de fotoprotectores, evitar la exposición solar en horas centrales del día, el uso de fotoprotección física (camisetas, gorros...) en caso de niños o fototipos bajos, etc.

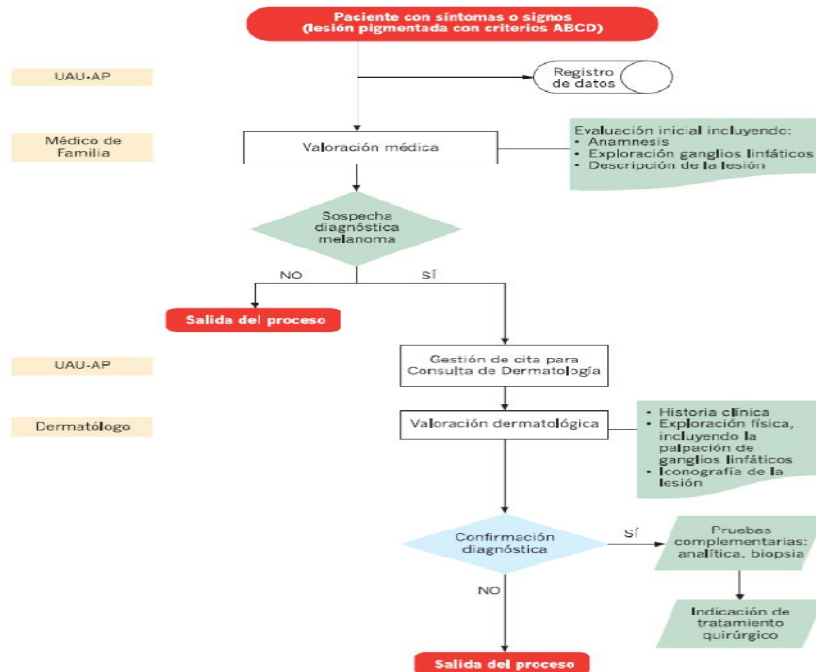
Se han estudiado varios medicamentos en la prevención primaria del melanoma, como antilipemiantes, antiinflamatorios no esteroideos o retinoides, así como productos naturales que incluyen el resveratrol, selenio, té verde o ginsen. La mayoría de estos suplementos no han mostrado disminuir el riesgo de melanoma, pero los estudios de casos y controles han descubierto que la vitamina D y los suplementos de vitamina E puede estar asociada con una reducción en la gravedad de la enfermedad.

### 3.2.- Prevención secundaria

Durante la última década se han iniciado y consolidado en el territorio nacional y en la Comunidad Autónoma de Andalucía diversas actuaciones de prevención secundaria del melanoma, y por tanto dirigidas al diagnóstico precoz de este tipo tumoral. Desde las instituciones sanitarias (Consejería de Salud), se han implantado:

- **Proceso Asistencial Cáncer de Piel**: Conjunto de actividades destinadas a la prevención, al diagnóstico precoz y al tratamiento integral (médico, quirúrgico y de apoyo) del cáncer de piel en pacientes procedentes de atención primaria (consultas médicas y pediátricas, servicios de urgencias) y/o atención especializada. Para ello se establece un protocolo de actuación ante la presencia de un paciente con sospecha de cáncer de piel (carcinoma basocelular, espinocelular y melanoma).

Algoritmo 1. Proceso integral de cáncer de piel ante un paciente con sospecha de melanoma cutáneo.



- **Mejora de la accesibilidad a la consulta de especialidad:** Desde marzo de 2004 en el Sistema Sanitario Público de Andalucía se reconoce el derecho de la ciudadanía a la garantía de plazo de respuesta en primeras consultas de asistencia especializada y procedimientos diagnósticos [Decreto 96/2004, de 9 de marzo, por el que se establece la garantía de plazo de respuesta en procesos asistenciales, primeras consultas de asistencia especializada y procedimientos diagnósticos en el SSPA.](#) Se entienden por primeras consultas de asistencia especializada aquellas consultas programadas en régimen ambulatorio de las especialidades cuando sean solicitadas

por un médico de atención primaria para un facultativo especialista y no tengan consideración de revisión. Y se entienden por procedimientos diagnósticos aquellos procedimientos que sean solicitados por facultativos que desempeñen sus funciones en consultas programadas ambulatorias de un centro de atención primaria o especializada del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Los plazos que se garantizan son 60 días para la realización de las primeras consultas de especializada, derivadas de atención primaria y 30 días para la realización de un procedimiento diagnóstico. Además mediante orden de la Consejería de Salud se regula el registro (en el que deben incluirse a todos los pacientes) y se establecen las normas y los procedimientos administrativos para garantizar la atención en los plazos establecidos o su atención en un centro privado sin que ello le suponga coste alguno al paciente.

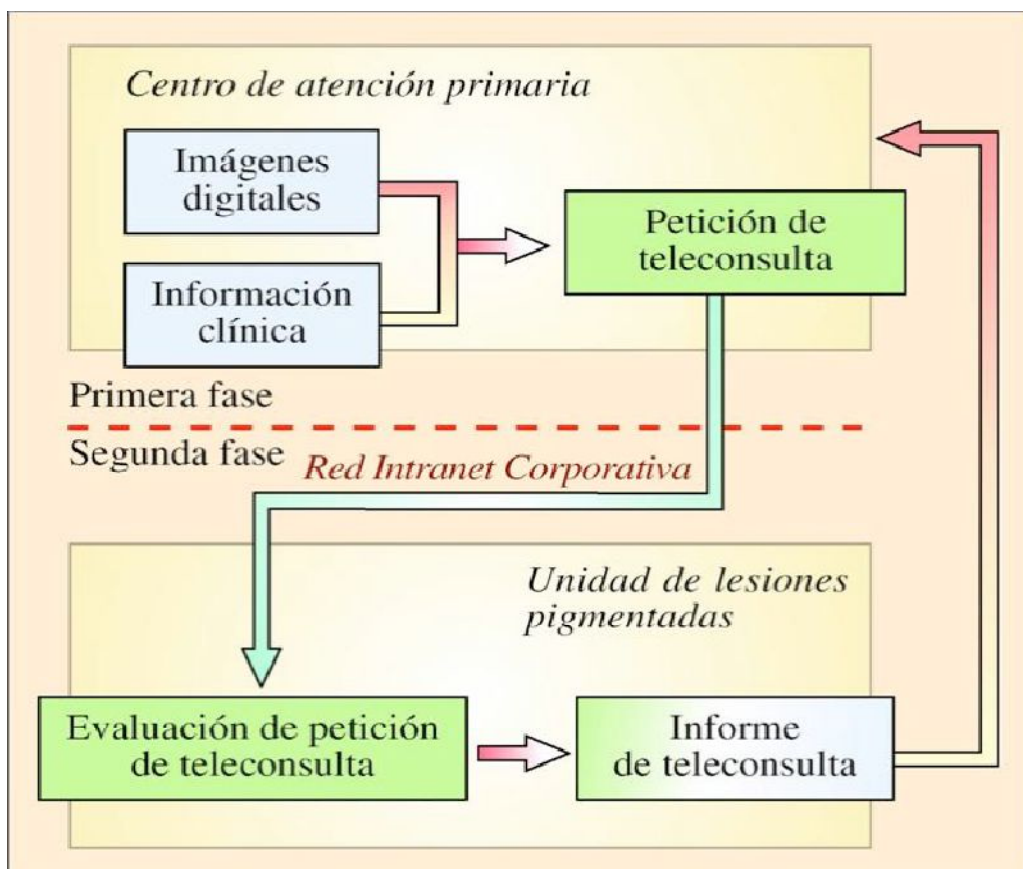
- **Tele dermatología (TD):** Las características especiales de la dermatología hacen que la telemedicina sea una herramienta muy útil para ofrecer una atención dermatológica en áreas donde no se realiza una atención médica especializada, ya que a través del envío de imágenes e historia clínica detallada se puede realizar una consulta adecuada a distancia. Además, el cáncer de piel ofrece ventajas añadidas para la teledermatología, ya con una pequeña historia clínica es suficiente para tomar una decisión terapéutica y suelen ser lesiones únicas que se captan con una imagen de alta resolución. El uso de la telemedicina en el cáncer de piel presenta unos niveles de evidencia Ib-IIa y una fuerza de recomendación A-B.

Las experiencias más numerosas se encuentran los sistemas de TD diferida, asincrónica o *store-and-forward* (“almacenaje y envío”). La TD diferida consiste en la recogida de información clínica e imágenes del paciente, su almacenamiento y transferencia posterior para su evaluación por un dermatólogo remoto. En general, esta transmisión puede llevarse a cabo mediante correo electrónico, con un modelo de historia clínica, junto con las imágenes de las lesiones cutáneas en archivos adjuntos. Otra opción que ha ido sustituyendo el correo electrónico consiste en el desarrollo de entornos web consistentes en plataformas de manejo sencillo, y en las que se presenta la información clínica en formularios estándar o incluso con campos de texto abierto a la descripción de historias clínicas resumidas; la inserción de imágenes se lleva a cabo directamente mediante vínculos presentados en las pantallas de la plataforma. La teledermatología como herramienta para el triage de los pacientes con cáncer de piel ha sido objeto de una profunda evaluación, en términos de eficacia como sistema de referencia, del rendimiento diagnóstico de imágenes transmitidas del cáncer de piel y desde el punto de vista económico. Se ha comprobado como los tiempos de espera para ser evaluado por un especialista en dermatología son sensiblemente menor en teledermatología que en el sistema convencional de consulta presencial (entre 2-50 días frente a 88-137).

Uno de los hospitales pioneros en este sistema fue el HUV Macarena, en cual desde el año 2003 se implantó un sistema de teledermatología en el que participan 31 centros de salud cubriendo una población de

550.000 habitantes. Este mismo hospital publicó recientemente un estudio en el que se puede comprobar la ventaja de la TD en paciente con melanoma con respecto a los pacientes vistos por consulta convencional. Moreno-Ramírez y cols. demostraron, con una OR significativa, como los melanomas derivados mediante el sistema de TD presentaban un mejor pronóstico inicial que aquellos vistos en consulta convencional.

Algoritmo 2. Funcionamiento del sistema de TD diferida.

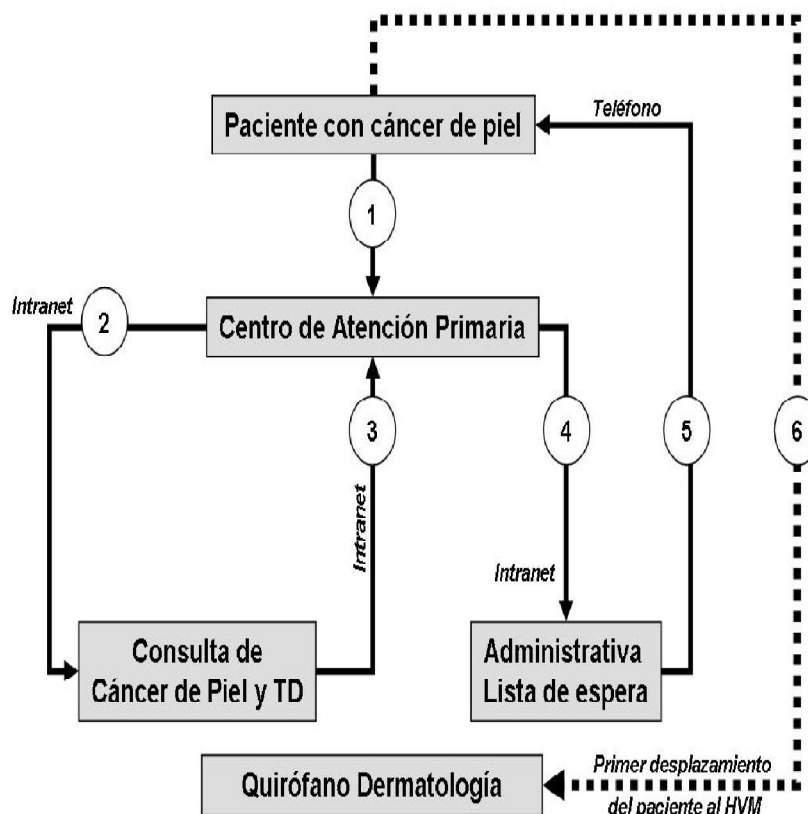


Una modalidad dentro de la teledermatología es la teledermatología quirúrgica, que consiste en derivar directamente a un



paciente visto a través de teledermatología convencional que presente una lesión clara de cáncer de piel (melanoma o no melanoma) a quirófano para la extirpación de dicha lesión. Esta opción evita el paso por la consulta de Dermatología por lo que acorta considerablemente los plazos de espera para de la intervención.

Algoritmo 3. Circuito asistencial de la teledermatología prequirúrgica.



1. El paciente con sospecha de cáncer de piel consulta en su Centro de Atención Primaria.
2. Envío vía correo electrónico corporativo de **petición de teleconsulta** del paciente.
3. Evaluación de la petición y envío de **informe de teleconsulta** con diagnóstico y protocolo terapéutico.
4. Envío de datos personales del paciente mediante correo electrónico a la administrativa del área quirúrgica.
5. Contacto de la administrativa con el paciente para información del día y hora de la intervención.
6. El paciente acude a quirófano de la 3ª planta del hospital. Se procede, en el despacho del antequirófano, a la anamnesis del paciente, revisión de analítica de tiempos de coagulación (realizados en su CAP) y firma de consentimiento informado. Intervención del paciente si procede.

**-Campañas de prevención:** el principal factor de riesgo modificable para la prevención del melanoma cutáneo es la exposición a radiaciones ultravioletas A y B (UVA y UVB) tanto solares como de las cabinas de bronceado. Dentro de las actividades de prevención se incluyen reducir los niveles ambientales de exposición solar, reducir la exposición comunitaria mediante planes estructurales, así como reducir la exposición individual mediante cambios en los hábitos de vida y uso de protectores solares. Además se deben evitar otras fuentes de radiación UV como las cabinas de rayos UVA (recientemente prohibidas en Australia).

Dentro de los programas de prevención secundaria del melanoma cutáneo hay que destacar los llevados a cabo en Australia, en concreto en el estado de Victoria (6 millones de habitantes), donde se llevó a cabo uno de los programas de prevención del melanoma más exitosos hasta la fecha. En 1980 lanzaron una campaña de educación pública con el eslogan "*Slip (on a shirt), Slop (onsuncreen), Slap (on a hat)*" que traducido sería "ponte la camiseta, ponte crema protectora y ponte un gorro". La experiencia de más de 25 años de prevención del cáncer de piel en Australia muestra que programas de educación pública multifacéticos de amplia base pueden tener un impacto en la mejora de las conductas de protección solar de una población y la reducción de las quemaduras solares, un marcador corto plazo del riesgo de cáncer de piel. Así se ha comprobado cómo la población que ha tenido más acceso a las campañas de protección solar ("*SunSmartprogram*") como por ejemplo los niños a través de campañas televisivas o realizadas en las

escuelas presentan hábitos mucho más saludables con respecto a la exposición solar, ya que el uso de cremas protectoras y gorros era mucho más alto que en aquella población a la que se había tenido menos accesos con dichas campañas. Este aumento de la protección frente a las radiaciones UV en Australia se ha hecho tangible en un aumento menos marcado del melanoma en adultos jóvenes desde 1995.

En España son las sociedades científicas, en este caso la Academia Española de Dermatología y Venereología, las que han promovido campañas de prevención y diagnóstico precoz del melanoma entre las que destaca la campaña anual Euromelanoma, que es una campaña a nivel europeo que tiene como objetivo aportar información sobre la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento del cáncer de piel. Esta campaña se inició en Bélgica en 1999 y posteriormente se ha extendido a 29 países de Europa, y está liderada por un grupo de dermatólogos europeos que trabajan de forma altruista para la prevención y diagnóstico precoz del cáncer de piel. Esta campaña consiste en un examen completo de la piel anual, para lo cual el paciente debe realizar un test a través de la página web (<http://aedv.es/euromelanoma/cuestionario/index.php>) y, si es una persona de riesgo, podrá acceder a una revisión gratuita por parte de un dermatólogo. Además de estas campañas anuales existe a disposición de cualquier usuario de forma permanente información sobre el cáncer de piel: las formas más frecuentes, cómo reconocerlo y cómo prevenirlo. (<http://www.euromelanoma.org/spain/home>)

- **Técnicas diagnósticas específicas**: durante la última década se han introducido técnicas diagnósticas en el campo de la dermatología, como la dermatoscopia manual y/o digital, orientadas a mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de melanoma, y con un impacto potencial sobre el diagnóstico precoz del melanoma.

La dermatoscopia es una técnica diagnóstica no invasiva basada en la observación submacroscópica de lesiones cutáneas. Mediante el uso de un sistema óptico (manual o digital) se amplifica la imagen y se elimina la refracción de la capa córnea, pudiendo observar estructuras epidérmicas y dérmicas invisibles para el ojo desnudo. Este sistema nos permite diferenciar entre lesiones melanocíticas y no melanocíticas y posteriormente, en un segundo paso, aumentar la precisión diagnóstica mediante el análisis de patrones observados.

Dentro de los sistemas de dermatoscopia se diferencian:

- **Dermatoscopio**: es un sistema portátil de pequeño tamaño y con visión monocular que proporciona una imagen en dos dimensiones y con pocos aumentos (generalmente 10X)
- **Dermatoscopia digital**: es un procedimiento diagnóstico no invasivo que consiste en la observación indirecta “in vivo” de las lesiones pigmentadas cutáneas con una cámara de vídeo de color de alta resolución adaptada para la dermatoscopia y conectada a un sistema informático. La utilización de un software y de una computadora permite guardar un gran número de imágenes que pueden ser manejadas con facilidad para su monitorización. Es una herramienta espléndida para el desarrollo del diagnóstico asistido por computadora como complemento en la práctica

clínica y también una magnífica instrumentación para la investigación en el campo del diagnóstico automatizado. Además esta herramienta está teniendo un impacto real en áreas concretas de la epidemiología y la etiopatogenia del melanoma y de las lesiones pigmentadas a partir del desarrollo de estudios prospectivos relacionados con la evolución natural, la influencia de la radiación UV, y la progresión de nevos comunes o atípicos.

Todo este interés por la mejora en el diagnóstico precoz del melanoma reside en que es precisamente la detección y tratamiento quirúrgico precoz lo que va a proporcionar al paciente con melanoma el mayor beneficio pronóstico. El predictor pronóstico independiente más importante en el melanoma es la invasión en profundidad que el tumor presenta en el momento del diagnóstico, y medido en términos de espesor de Breslow. Pacientes con un espesor de Breslow inferior a 1mm cuentan con una supervivencia global a los 5 años del 90%-96%, mientras que aquellos pacientes con melanoma con espesor de Breslow superior a 4mm, la supervivencia a 5 años desciende por debajo del 50%.

Es por ello, que el diagnóstico del melanoma “fino”, con Breslow inferior a 1mm, representa el objetivo fundamental de las estrategias orientadas al diagnóstico precoz del melanoma. En el paciente con melanoma ninguna acción terapéutica posterior a la exéresis precoz del tumor primario ha demostrado beneficio alguno sobre la supervivencia.

## Justificación del proyecto TEDIMEL-A

La creación del proyecto TEDIMEL se realizó por dos premisas fundamentales:

- 1.- Ausencia de registros reales de melanoma en la Comunidad Autónoma Andaluza y en España.
- 2.- Ausencia de medidas de impacto de campañas de prevención implantadas o estrategias sanitarias para mejorar el diagnóstico precoz y pronóstico del melanoma.

En los últimos años se han implantado una serie de medidas para la mejora en el diagnóstico del melanoma cutáneo, pero realmente se desconoce si estas acciones se han traducido en una mejora final, cuantificable, en el diagnóstico precoz del melanoma. Por lo tanto, la literatura actualmente disponible sobre este tema no permite dar respuesta a la siguiente pregunta: *¿Tienen impacto las estrategias de prevención secundaria puestas en marcha durante la última década sobre la mejora del diagnóstico precoz del melanoma? ¿Tienen impacto los determinantes demográficos y de provisión de servicios sanitarios sobre el diagnóstico precoz del melanoma en las poblaciones?*

El abordaje de estas preguntas requiere una premisa esencial desde un punto de vista metodológico: la aglutinación de un tamaño muestral adecuado que aporte la potencia estadística necesaria para que las conclusiones sean robustas. La baja incidencia relativa del melanoma, con respecto a otros tipos tumorales, convierte al abordaje multicéntrico en la única posibilidad real de completar una muestra representativa. La aproximación multicéntrica permitirá además extraer información y emitir conclusiones sobre un ámbito territorial

más amplio mediante la participación de centros de cada área geográfica y tipo de hospital, analizar las posibles diferencias en cuanto a diagnóstico precoz del melanoma derivadas de determinantes demográficos y de factores relacionados con la provisión de servicios sanitarios en diferentes áreas sanitarias de una misma red sanitaria pública. En el ámbito del cáncer cutáneo, no existen antecedentes de estudios multicéntricos que proporcionen información sobre la situación epidemiológica de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

## Objetivos de proyecto TEDIMEL-A

### Objetivo general

- Analizar el impacto de determinantes clínicos, demográficos y asistenciales sobre el diagnóstico precoz del melanoma cutáneo en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

### Objetivos específicos

- Descripción de la tendencia en el diagnóstico precoz del melanoma en la población andaluza durante la década 2000-2009.
- Análisis de la asociación de factores clínico-patológicos con el diagnóstico precoz del melanoma.
- Análisis del impacto de factores demográficos sobre el diagnóstico precoz del melanoma.
- Análisis del impacto de factores relacionados con la provisión de servicios sanitarios sobre el diagnóstico precoz del melanoma.
- Análisis del impacto de las estrategias de prevención secundaria sobre el diagnóstico precoz del melanoma.

La consecución de resultados válidos permitirá extraer conclusiones de interés estratégico y proponer mejoras en las acciones institucionales orientadas al diagnóstico precoz del melanoma.



### 1.- Diseño del estudio

TEDIMEL-A es un estudio transversal multicéntrico desarrollado en unidades de Dermatología y Anatomía Patológica de hospitales pertenecientes a la red del Sistema Sanitario Público de Andalucía. TEDIMEL-A se basa en el reclutamiento de casos incidentes consecutivos de melanoma cutáneo primario (CIE-9 M8720/3) para la evaluación del impacto de determinantes clínicos, demográficos y relacionados con la prestación de servicios sanitarios sobre el diagnóstico de melanoma en estadio precoz (espesor de Breslow menor a 1mm).

Para cumplir los objetivos planteados en el proyecto TEDIMEL-A el estudio se diseñó en las dos fases siguientes:

- 1. Estudio observacional descriptivo** de la tendencia del diagnóstico de melanoma con pronóstico inicial favorable durante los 10 años de estudio (2000-2009).
- 2. Estudio observacional analítico transversal** para la identificación de variables explicativas demográficas, clínicas y de prestación de servicios sanitarios asociadas al diagnóstico de melanoma con pronóstico inicial favorable.

### 1.1.- Período del estudio, sujetos y grupos

Los centros participantes de TEDIMEL-A reclutaron la totalidad de los casos de melanoma primario diagnosticados entre el 1 de enero del año 2000 y el 31 de diciembre de 2009 que cumplieron los siguientes **criterios de inclusión**:

1. Melanoma primario *in situ* o invasivo.
2. Diagnóstico anatomopatológico emitido por una unidad de Anatomía Patológica participante en TEDIMEL-A.
3. Fecha de emisión del informe de Anatomía Patológica entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009.

Además, el reclutamiento requirió comprobar la ausencia de los siguientes **criterios de exclusión**:

1. Segundo melanoma primario.
2. Ausencia de información sobre el espesor de Breslow en el informe de Anatomía Patológica. El registro de un espesor de Breslow=0mm se consideró equivalente al diagnóstico de melanoma *in situ*.
3. Melanoma primario diagnosticado por una unidad de Anatomía Patológica participante pero no extirpado en los centros participantes en TEDIMEL-A. Se trataría de biopsias remitidas a las unidades de Anatomía Patológica de TEDIMEL-A para revisión por parte de un dermatopatólogo experto en lesiones pigmentadas. Por tratarse de casos potencialmente procedentes de poblaciones diferentes a la de referencia de TEDIMEL-A estos casos fueron excluidos del estudio.

Para la fase analítica se procedió a diferenciar los siguientes dos grupos de

estudio definidos de acuerdo con el sistema de estadificación del Melanoma Cutáneo del American Joint Committee on Cancer (Tumor Node Metastasis - TNM) (Tabla 1)

1. **Tis-T1.** En este grupo se incluyeron los casos de melanoma diagnosticados como melanoma in situ (Tis) o con espesor de Breslow <1 mm (T1).
2. **T2-T4.** En este grupo se incluyeron los casos de melanoma diagnosticados con un espesor de Breslow  $\geq 1$  mm (T2, T3 y T4).

## **2.2.- Ámbito del estudio y centros participantes**

TEDIMEL-A pretende extraer conclusiones sobre los determinantes del diagnóstico precoz de melanoma en la Comunidad Autónoma de Andalucía. Por ello, los centros participantes fueron seleccionados en base a su representatividad geográfica, poblacional y con respecto a la provisión de servicios sanitarios, después de cursar invitación de participación a las unidades de Dermatología y Anatomía Patológica de cada uno de los centros (Tabla 3).

**Tabla 3.** Centros participantes en el estudio TEDIMEL-A

<b>Código</b>	<b>Centro</b>	<b>Localidad</b>	<b>Tipo Hospital</b>	<b>Población</b>
H1	Hospital Universitario Carlos Haya	Málaga	Regional	597.367
H2	Hospital Costa del Sol	Marbella-Málaga	Especialidades	331.415
H3	Complejo Hospitalario de Jaén	Jaén	Especialidades	333.078
H4	Hospital Infanta Elena	Huelva	Comarcal	128.640
H5	Hospital Infanta Margarita	Cabra-Córdoba	Comarcal	120.492
H6	Hospital de Jerez de la Frontera	Jerez de la Frontera	Especialidades	269.085
H7	Hospital Punta de Europa	Cádiz	Comarcal	226.150
H8	Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba	Regional	538.225
H9	Hospital Torrecárdenas	Almería	Especialidades	336.777
H10	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla	Regional	547.642
H11	Hospital Clínico Universitario San Cecilio	Granada	Especialidades	373.701
H12	Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Granada	Regional	444.647
H13	Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla	Regional	825.590
H14	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria	Málaga	Especialidades	350.076
				<b>5.422.885</b>

## 2.- Variables de estudio

### 2.1.- Variables de estudio demográficas y clínico-patológicas

**Tabla 4.** Variables demográficas y clínico-patológicas recogidas en el estudio

Variable	Naturaleza	Categorías
<b>Variables de información demográfica</b>		
<b>Edad</b>	Cuantitativa	
	Cualitativa politómica	0-29 años, 30-59 años, ≥60 años
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Mujer, hombre
<b>Centro</b>	Cualitativa politómica	H1 H2 H3 H4 H5 H6 H7 H8 H9 H10 H11 H12 H13 H14
<b>Provincia</b>	Cualitativa politómica	Almería, Cádiz, Córdoba, Granada, Huelva, Jaén, Málaga, Sevilla
	Cualitativa dicotómica	Conversión a variables <i>dummy</i>
<b>Población de referencia</b>	Cuantitativa	
<b>Variables de información clínico-patológica</b>		
<b>Año de diagnóstico</b>	Cualitativa politómica	2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009
	Cualitativa dicotómica	2000-2005, 2005-2009
<b>Espesor de Breslow</b>	Cuantitativa	
<b>Estadio tumoral</b>	Cualitativa politómica	Tis, T1, T2, T3, T4
	Cualitativa dicotómica	Tis-T1, T2-T4

A continuación se describen las condiciones para la recogida de las variables descritas, así como otros aspectos de interés relacionados con las mismas:

- **Espesor de Breslow.** El espesor de Breslow, o invasión en profundidad del melanoma en la dermis, mide mediante un micrómetro ocular los milímetros desde la capa granulosa o, o desde la base de la ulceración, hasta la célula de melanoma identificable de localización más profunda. El espesor de Breslow continua representando el factor pronóstico más relevante en el melanoma primario no metastásico, proporcionando información sobre el pronóstico inicial de supervivencia del paciente (REF). El conocimiento del espesor de Breslow es un elemento fundamental para la toma de decisiones

terapéuticas y de estadificación del paciente con melanoma (FIGURA X-PROTOCOLO-). La ausencia de invasión en profundidad puede ser registrada en el informe de Anatomía Patológica como Breslow=0mm, descriptor este que es considerado equivalente al diagnóstico de melanoma in situ.

- **Estadio tumoral -T-**. Actualmente, el sistema de estadificación aceptado en el paciente con melanoma es el sistema TNM del American *JointCommitteeonCancer*, que cuenta con una última edición publicada en diciembre de 2009 (REF). Este sistema se basa en el estudio de la invasión en profundidad del tumor primario o espesor de Breslow (T), así como del estatus ganglionar (N) y de la existencia de metástasis a distancia (M) (tabla T).

En ausencia de metástasis ganglionar o a distancia, los tumores con estadios T1 son considerados de pronóstico favorable, los T2 de pronóstico intermedio y los T3 y T4 son considerados de pronóstico desfavorable.

La definición del estadio T incorpora, además del espesor de Breslow, la presencia o no de ulceración tumoral y mitosis, permitiendo una subclasificación de los tumores en estadio T1 en T1a (tabla 1). Para los fines de este estudio se consideraron los tumores con estadio T en su globalidad en base al espesor de Breslow que presentaron.

El estadio tumoral T puede considerarse la categorización de la variable cuantitativa espesor de Breslow. No obstante, para los fines de este estudio ambas variables, espesor de Breslow como variable cuantitativa y estadio tumoral como variable cualitativa han sido registrados, descritos y analizados.

## 2.2.- Variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios sanitarios

### Identificación de variables

Debido a la escasez de antecedentes en la literatura en cuanto a la influencia de indicadores de provisión de servicios de salud en la detección precoz de melanoma, las variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios de salud aplicadas a este estudio fueron identificadas mediante la metodología denominada **Metaplán**.

El Metaplán consiste en una metodología desarrollada en los años 70 orientada a la identificación de propuestas, soluciones, recomendaciones, hipótesis, etc. mediante dinámicas grupales caracterizada por la generación de un alto nivel de participación (REF). Desde el punto de vista de procedimiento, la metodología Metaplán puede resumirse en las siguientes fases:

1. Propuesta de ideas por los participantes. Consiste en un proceso de *brainstorming* estructurado que permitirá, mediante la descripción en cartulinas, la aportación de ideas de cada uno de los participantes.
2. Ordenación de ideas y priorización de las mismas mediante debate del grupo. La totalidad de las ideas aportadas por los participantes son posteriormente expuestas y ordenadas en un mural.

Selección de las propuestas priorizadas y debatidas. Finalmente, las ideas expuestas son priorizadas, seleccionadas o descartadas por el grupo mediante discusión abierta.

Debido a que las variables y/o indicadores seleccionados para ser incluidos en el diseño del estudio serían analizados mediante modelos univariantes y multivariantes binarios, que precisarían la generación posterior de variables *dummy*, se decidió limitar el número de variables seleccionadas a un total de 10 al objeto de facilitar el análisis e interpretación de resultados.

Los elementos esenciales de la metodología Metaplán son los siguientes:

- **Moderador o facilitador**, el cual debe ser un profesional con amplio conocimiento sobre el tema a debatir y con capacidad para dinamizar la participación activa de un grupo de profesionales.
- **Participantes**, los cuales deben contar con amplia experiencia en el tema a debatir, así como capacidad para una participación efectiva en dinámicas grupales.
- **Herramientas**. Un elemento clave del Metaplán es la posibilidad de visualización, ordenación y priorización de ideas. Para ello, resulta esencial el uso de cartulinas sobre las que se explicitarán las ideas bajo la premisa de “una idea una cartulina”, promoviendo el moderador que cada participante aporte el mayor número posible de ideas. Esas cartulinas se complementan con el uso de un mural de papel adhesivo sobre el que se ordenarán y priorizarán las ideas.
- **Pregunta de investigación**. El éxito del Metaplán, de la misma forma que cualquier otra dinámica de grupo, depende en gran manera de que la pregunta o solicitud que motiva el debate quede bien formulada por el moderador y sea entendida por la totalidad de los participantes. En este caso, la solicitud formulada a los participantes fue la siguiente: “*Escriba en las cartulinas aquellas variables, factores o indicadores de estructura*”



*(dotación de recursos técnicos, físicos o humanos) y proceso (procedimientos) que considere que pueden influir en la posibilidad de diagnosticar precozmente un melanoma”*. Una vez formulada la solicitud por el moderador, la totalidad de los participantes confirmaron el entendimiento de la misma.

Dentro de las metodologías de trabajo grupal, se considera el Metaplán como una de las que proporciona resultados de forma más rápida y eficiente.

El Metaplán desarrollado como fase inicial del Proyecto TEDIMEL-A incluyó un total de 7 participantes (LFP, MTM, RRV, ANG, MAA, TZD, TOV), investigadores colaboradores del proyecto, seleccionados por su perfil de experiencia profesional en el ámbito del melanoma y en dinámicas de grupo, con la moderación del investigador principal del Proyecto TEDIMEL-A (DMR).

La tabla 5 describe las variables propuestas en una primera vuelta y las seleccionadas después de la fase de ordenación y priorización, así como la traducción de las mismas para su incorporación al material y métodos del estudio (tabla 5). Estas variables fueron incorporadas al diseño del estudio como variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios de salud.

**Tabla 5.** Procedimiento de identificación y selección de variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios de salud mediante metodología

**Metaplan**

Primera Fase PROPUESTA		Segunda Fase SELECCION-PRIORIZACIÓN	Variables explicativas incluidas en el diseño del estudio
Indicadores y/o variables propuestos	n veces que se proponen	Decisión sobre la selección y orden de prioridad	Nomenclatura de la variable seleccionada
Complejidad del hospital	1	No seleccionada	
Número de camas del hospital	1	No seleccionada	
Tipo de hospital	6	5°	Tipo de hospital: regional, de especialidades, comarcal
Complejidad de la Unidad de Dermatología	2	No seleccionada	
Población de referencia	4	No seleccionada. Se considera incluida en la variable "Ratio de dermatólogos por 100.000 habitantes"	
Área geográfica: costa, rural, urbana	5	No seleccionada. Debido a la adscripción de las áreas de referencia de los centros hospitalarios se considera difícil la extracción de información válida	
Dotación de facultativos de Dermatología	7	4°	Ratio de dermatólogos por 100.000 habitantes
Dotación de Especialistas Internos Residentes de Dermatología	3	No seleccionada	
Frecuentación-demanda de consultas externas	5	10°	Ratio de primeras visitas por 100.000 habitantes
Demora para la atención a la primera visita solicitada desde el Centro de Atención Primaria	7	1° Debido a la entrada en vigor del Decreto 96/2004 se considera esta variable evaluada con la variable proxy "Año de diagnóstico"	Año de diagnóstico
Posibilidad en el centro para la exéresis quirúrgica de lesiones benignas	4	No seleccionada	
Disponibilidad de dermatoscopia digital	6	6°	Disponibilidad de seguimiento mediante dermatoscopia digital
Circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma	7	3°	Existencia de circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma
Participación u organización de campañas de prevención primaria de melanoma	5	8°	Participación activa en campañas de prevención primaria o secundaria de melanoma
Participación u organización de campañas de prevención secundaria de melanoma	5	9°	
Formación de los profesionales de Atención Primaria en diagnóstico precoz de melanoma	4	No seleccionada	
Existencia de Unidad de Melanoma	4	No seleccionada	
Existencia de Comité de Melanoma	4	No seleccionada	
Existencia de consulta de lesiones pigmentadas	4	No seleccionada	
Adaptación del Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Piel	5	No seleccionada	
Disponibilidad de <i>screening</i> de cáncer de piel mediante tele dermatología	7	7°	Disponibilidad de tele dermatología

## Conceptos y definiciones

Se describen a continuación las definiciones, y conceptos de interés para la comprensión de las variables explicativas incluidas en el estudio. La tabla B describe la naturaleza y categorías definidas en cada una de las variables relacionadas con la provisión de servicios sanitarios (tabla 6). En aquellas variables politómicas y con el objetivo de aplicar modelos de regresión binaria se procedió a la generación de variables artificiales *-dummy-*. Para cada variable politómica se generaron n-1 categorías variables *dummy* dicotómicas en las que la categoría de referencia queda registrada como “1” y es interpretada como presencia del indicador.

**Tabla 6.** Variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios sanitarios recogidas en el estudio

Variable	Naturaleza	Categorías
Tipo de centro	Cualitativa politómica	Regional, especialidades, comarcal
	Cualitativa dicotómica	Conversión a variables <i>dummy</i>
Ratio de dermatólogos por 100.000 habitantes	Cualitativa dicotómica	Ratio <2 dermatólogos/100.000hab Ratio ≥2 dermatólogos/100.000hab
Ratio de primeras vsitas	Cualitativa dicotómica	Ratio <3.197 PV/100.000hab Ratio ≥3.197 PV/100.000hab
Seguimiento mediante dermatoscopia digital	Cualitativa dicotómica	Disponible No disponible
Circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma	Cualitativa dicotómica	Disponible No disponible
Participación en campañas de prevención primaria y/o secundaria de melanoma	Cualitativa dicotómica	Participación activa No participación
Tele dermatología aplicada al <i>screening</i> de cáncer de piel	Cualitativa dicotómica	Disponible No disponible
Año de diagnóstico	Cualitativa dicotómica	2000-2004 2005-2009

*Se señalan en negrita las categorías de referencia para las odds ratios univariantes y multivariantes*

**Tipo de centro.** En el Servicio Andaluz de Salud los centros hospitalarios quedan tipificados dentro de una de las siguientes categorías:

1. **Hospital regional.** Centros con cartera de servicios completa, dotados con el máximo nivel de complejidad y que actúan como centros de referencia para toda la región.
2. **Hospital de especialidades.** Centros con cartera de servicios intermedia, dotados con un nivel de complejidad intermedio entre el hospital regional y el comarcal. El ámbito de la población de referencia es provincial.
3. **Hospital comarcal.** Centros dotados con la cartera de servicios básica de centros hospitalarios. El ámbito de referencia está representado por los núcleos de población más próximos, situados a isócronas máximas de 1 hora.

Actualmente la prestación de servicios de Dermatología está incorporada plenamente en los 3 tipos de hospitales del Servicio Andaluz de Salud.

**Ratio de dermatólogos.** La dotación de especialistas de dermatología ajustada a la población de referencia de cada unidad fue considerado un indicador de estructura válido para la evaluación de la provisión de servicios de salud en dermatología. Para el cálculo de la ratio se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{Ratio Dermatólogos} = \frac{\text{n}^\circ \text{ dermatólogos de la Unidad}}{\text{Población de referencia del centro}} \times 100.000$$

La Ratio Dermatólogos fue calculada como variable cuantitativa continua (tabla 7). El umbral para la dicotomización de las variables se estableció en la ratio promedio del conjunto de centros participantes y conversión a variable discreta. De esta forma, el conjunto de unidades de dermatología de TEDIMEL-A presentó una ratio de 1,70 dermatólogos/100.000habitantes, por lo que la variable se dicotomizó como “ratio <2 dermatólogos/100.000hab” y “ratio ≥2

dermatólogos/100.000hab”.

**Tabla 7.** Ratio de Dermatólogos por 100.000 habitantes y de Primeras Visitas por 100.000 habitantes en los centros participantes

Centro	Ratio dermatólogos/100.000hab	Ratio Primeas Visitas/100.000hab
H1	1,51	2.185,09
H2	3,02	4.812,40
H3	1,20	2.413,85
H4	1,55	4.644,75
H5	1,66	4.971,28
H6	1,49	2.789,45
H7	1,77	3.329,65
H8	1,11	2.253,15
H9	1,19	2.860,05
H10	1,83	3.090,71
H11	2,41	3.647,84
H12	1,35	2.133,15
H13	1,57	3.411,02
H14	2,57	5.540,80
<b>Total</b>	<b>1,70</b>	<b>3197,62</b>

**Ratio de primeras visitas.** El número de consultas solicitadas desde los centros de Atención Primaria ajustado a la población de referencia fue considerado un indicador de proceso que podría reflejar el nivel de demanda de la población en cuanto a problemas dermatológicos. Para el cálculo de la ratio se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{Ratio Primeras Visitas} = \frac{\text{n}^\circ \text{ primeras visitas anuales}}{\text{Población de referencia del centro}} \times 100.000$$

La Ratio de Primeras Visitas fue calculada como variable cuantitativa continua (tabla C). El umbral para la dicotomización de la variables se estableció en la ratio promedio del conjunto de centros participantes. El conjunto de unidades de dermatología de TEDIMEL-A presentó una ratio de 3.197,62 primeras visitas/100.000habitantes, por lo que la variable se dicotomizó como “ratio <3.197 primeras visitas/100.000hab” y “ratio  $\geq$ 3.197 primeras visitas/100.000hab” (tabla 8).

**Seguimiento mediante dermatoscopia digital.** El seguimiento de los pacientes con nevos clínicamente atípicos y otros factores de riesgo de melanoma ha demostrado mejorar el diagnostico precoz del melanoma (REF). En las unidades de dermatología participantes se registró la disponibilidad de equipos de dermatoscopia digital, así como la existencia de una agenda de consulta para la realización programada de esta exploración y de un conjunto de criterios para la inclusión de pacientes en seguimiento (tabla 8). Para la validación de esta variable se estableció como requisito su disponibilidad durante los últimos 4 años del período de estudio (2006-2009).

**Circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma.** Las normas de calidad establecidas en el Proceso Asistencial Integrado Cáncer de Piel (demora máxima para la atención del paciente con melanoma <15 días) obligaron al diseño e implantación de nuevos circuitos asistenciales entre Atención Primaria y Hospitalaria que permitieran el acceso de aquellos pacientes con lesiones sospechosas de melanoma dentro de este periodo máximo (REF). Para la validación de esta variable de proceso se estableció como requisito la Implantación Local del PAI

Cáncer de Piel (A4) con anterioridad al año 2006 (tabla 8).

**Tele dermatología.** La disponibilidad de aplicaciones de tele dermatología entre los centros de Atención Primaria y la unidad de dermatología para el cribado de lesiones sospechosas de cáncer de piel también representa un indicador de proceso para el diagnóstico precoz del melanoma. Para la validación de esta variable se requirió la disponibilidad de tele dermatología en al menos el 80% de los centros de Atención Primaria del área de referencia de cada unidad e implantación anterior a 2006 (tabla 8).

**Participación en campañas de prevención primaria y/o secundaria de melanoma.** La participación en campañas que promuevan hábitos saludables de protección solar (prevención primaria) así como orientadas al diagnóstico precoz del melanoma (prevención secundaria) fue considerada como un indicador de proceso potencialmente asociado a la mejora del pronóstico inicial del melanoma. Para la validación de esta variable las unidades aportaron evidencias en cuanto a su participación en campañas nacionales y/o internacionales promovidas por organismos e instituciones oficiales (por ejemplo, Euromelanoma, promovida por la Academia Española de Dermatología, y la Asociación Española Contra el Cáncer), así como sobre intervenciones locales y regionales motivada por las unidades de dermatología y dirigida a grupos de población específica (por ejemplo, a los estudiantes de la escuela o campañas realizadas a pie de playa). La validación requirió participación activa en al menos 4 campañas desarrolladas durante el período de estudio (2000-2009) (tabla 8).



### 3.- Fuentes de información

La Tabla 8 describe las fuentes de información utilizadas en el proyecto TEDIMEL-A para la recogida de información de las variables de estudio .

**Tabla 8.** Ratio de Dermatólogos por 100.000 habitantes y de Primeras Visitas por 100.000 habitantes en los centros participantes

Variable	Fuente de Información	Comentario
<b>Variables de información demográfica</b>		
Edad	Informe de Anatomía Patológica Historia Clínica	Las unidades de Anatomía Patológica participantes contaban con sistemas electrónicos de información departamentales (Novopath® o similares) para la gestión (elaboración, archivo y explotación) de informes de Anatomía Patológica.
Sexo		
Centro		
Provincia		
Año de diagnóstico		
Población de referencia	Memoria Anual Servicio Andaluz de Salud	El Servicio Andaluz de Salud publica anualmente una memoria corporativa en la que se describe información general sobre la estructura, recursos así como indicadores de actividad asistencial globales
<b>Variables de información clínico-patológica</b>		
Espesor de Breslow	Informe de Anatomía Patológica	
Estadio tumoral		
Localización anatómica		
<b>Variables relacionadas con la provisión de servicios sanitarios</b>		
Tipo de hospital	Memoria Anual Servicio Andaluz de Salud	
Ratio de dermatólogos por 100.000 habitantes	•Cuestionario estructurado cumplimentado en Cuaderno Electrónico de Recogida de Datos •Inforcoan	Inforcoan es el sistema de Información de Contabilidad Analítica del Servicio Andaluz de Salud. Inforcoan es un sistema de acceso abierto a profesionales con responsabilidades en gestión y proporciona información sobre producción asistencial y presupuestaria
Ratio de primeras visitas por 100.000 habitantes	•Cuestionario estructurado cumplimentado en Cuaderno Electrónico de Recogida de Datos •Anuarios estadísticos del SAS (INFHOS)	El Servicio de Producto Sanitario del Servicio Andaluz de Salud publica anualmente los anuarios estadísticos "Actividad asistencial en atención hospitalaria". Estos informes proporcionan información comparativa intercentros basadas en el sistema de información INFHOS. <a href="http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listado.asp?mater=7">http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/publicaciones/listado.asp?mater=7</a>
Disponibilidad de seguimiento mediante dermatoscopia digital	Cuestionario estructurado cumplimentado en el Cuaderno Electrónico de Recogida de Datos	
Existencia de circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma		
Participación activa en campañas de prevención primaria o secundaria de melanoma		
Disponibilidad de teledermatología		



#### 4.- Cuaderno de recogida de información

Los investigadores de TEDIMEL-A registraron la información solicitada mediante cuestionarios estructurados presentados en un cuaderno electrónico de recogida de datos (CeRD) en entorno web accesible en la URL [www.tedimel.es](http://www.tedimel.es) , accesible mediante claves de usuario para cada uno de los perfiles de investigadores (participante, gestor de datos, investigador principal).

La interfaz del CRDe se estructuró en 2 bloques: “Datos del Hospital” y “Datos del Servicio”. En cada uno de estos bloques se cumplimentó la información relativa a la estructura y procesos tanto del centro hospitalario como de la unidad de Dermatología y Anatomía Patológica participantes (figura 3).

A la finalización de la cumplimentación los investigadores procedían al cierre del CRDe momento a partir del cual los mismo podían se explotados por los perfiles “gestor de datos” e “investigador principal”.

El CRDe permitía la exportación de la información recogida por centros y agrupada de la totalidad de los centros a formatos Excel® .

Figura 3. Documento Excel generada por la aplicación.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
1 Tedimel-A	Exportado el 09/05/2013									
2 Usuario	Teresa Ojeda Vila (investigador, tere328@hotmail.com)									
3 Centro	H13 - Hospital Universitario Virgen Macarena									
4 Envíado	No									
5 Preguntas										
6 Datos hospital										
7 Tipo hospital	Especialidades									
8 Camas hospitalarias										
9 Complejidad hospital										
10 Complejidad Unidad de Dermatología										
11 Población de referencia	250000	250000	250000	250000	250000	250000	250000	250000	250000	250000
12 Área geográfica	mixta									
13 Niveles 2 vs 3	3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles 3 Niveles									
14 Datos del servicio										
15 Facultativos de Dermatología	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
16 Edad media dermatólogos	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
17 Número de hombres	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
18 Número de mujeres	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
19 Residentes	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
20 Ratio dermatólogos/habitante	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
21 Facultativos de Anatomía Patológica										
22 Ratio patólogos/habitante	645	645	645	645	645	645	645	645	645	645
23 Primeras visitas										
24 Demora primera visita										
25 Demora quirúrgica										
26 Demora atención paciente con sospecha de Melanoma Cutáneo										
27 Demora media exéresis-biopsia melanoma primario	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
28 Tratamiento quirúrgico de lesiones pigmentadas benignas	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
29 nº consultas externas/mes										
30 Sesiones quirúrgicas semanales										
31 Formación dermatoscopia										
32 Formación continuada de dermatólogos en melanoma y/o lesiones	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
33 Dermatoscopio digital	2006									
34 Actividad dermatoscopia digital										
35 Dermatoscopio manual	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
36 Circuitos espejales para MM	2002									

## **5.- Medidas de resultados**

### **5.1.- Medidas de resultado del estudio observacional descriptivo**

Las principales medidas de resultados evaluadas en el estudio observacional descriptivo fueron las siguientes:

1. **Frecuencia de casos de melanoma** diagnosticados a lo largo del período de estudio.
2. **Evolución del espesor de Breslow medio** a lo largo del período de estudio.
3. **Evolución de la proporción de melanomas en cada uno de los estadios tumorales** (Tis, T1, T2, T3 y T4) a lo largo del período de estudio.
4. **Evolución de la proporción de tumores con estadio Tis-T1 y T2-T4** a lo largo del período de estudio.

### **5.2.- Variables de respuesta del estudio observacional analítico**

#### **Análisis univariante**

1. **Espesor de Breslow medio** en cada una de las categorías de las variables de estudio demográficas:
  - 1.1. Espesor de Breslow medio en función del sexo.
  - 1.2. Espesor de Breslow medio en cada uno de los grupos etarios definidos.
  - 1.3. Espesor de Breslow medio en cada una de las provincias de procedencia.
2. **Proporción de melanomas con estadio Tis-T1 y T2-T4** en cada una de las categorías de las variables de estudio demográficas, clínicas y relacionadas con la provisión de servicios sanitarios.
3. **Proporción de melanomas con estadio Tis-T1 y T2-T4 en función del**

año de diagnóstico.

**4. Odds ratios de asociación entre las variables explicativas demográficas y la variable de respuesta “proporción de tumores con estadio Tis-T1”:**

4.1. Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de los grupos de edad (0-29 años, 30-59 años, ≥60 años).

4.2. Odds ratio univariate de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función del sexo (mujer, hombre).

**5. Odds ratios de asociación entre las variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios sanitarios y la variable de respuesta “proporción de tumores con estadio Tis-T1”:**

5.1. Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función del año de diagnóstico (2000-2004 vs 2005-2009).

5.2. Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la provincia de procedencia mediante las siguientes variables *dummy*: Sevilla, Granada, Málaga vs otras.

5.3. Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función del tipo de hospital mediante las siguientes variables *dummy*: regional vs otros, especialidades vs otros, comarcal vs otros.

5.4. Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la ratio de dermatólogos por 100.000 habitantes (<2 dermatólogos/100.000hab vs >2 dermatólogos/100.000hab).

- 5.5. **Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función del tipo de hospital** mediante las siguientes variables *dummy*: regional vs otros, especialidades vs otros, comarcal vs otros).
- 5.6. **Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la disponibilidad de circuitos específicos** (disponible vs no disponible).
- 5.7. **Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la disponibilidad de tele dermatología**(disponible vs no disponible).
- 5.8. **Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la participación en campañas de prevención** (participación activa vs no participación).
- 5.9. **Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la disponibilidad de seguimiento mediante dermatoscopia digital** (disponible vs no disponible).
- 5.10. **Odds ratio univariante de identificación de tumores con estadio Tis-T1 en función de la frecuentación de consultas externas** (<3.197 consultas/100.000hab vs >3.197consultas/100.000hab).
6. **Coefficiente de correlación de “r” Pearson entre el espesor de Breslow y la edad del paciente como variable continua.**

## **Análisis multivariante**

**Odds ratios de asociación** entre las variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios sanitarios con significación estadística en el análisis univariante y la variable de respuesta “proporción de tumores con estadio Tis-T1”.

### **6.- Tamaño muestral**

Según la hipótesis principal de trabajo, era esperable que la frecuencia de melanoma con pronóstico inicial favorable (Tis-T1) se incrementase a lo largo del período de estudio, como así ha sido previamente demostrado en poblaciones distantes de la población en estudio. Usando la aplicación EPIDAT 3.1 para detectar una diferencia estandarizada de la frecuencia de melanoma con estadio Tis-T1 en los dos períodos de estudio comparados (2000-2004 vs 2005-2009) del 5% ( $p=0,05$ ), asumiendo un error alfa de 0,05 y una precisión del 3% ( $i=0,03$ ) se precisan como tamaño muestral mínimo 202 casos de melanoma a lo largo del período de estudio.

La aceptación de la invitación para participar en TEDIMEL-A de 14 centros era esperable que el tamaño muestral mínimo estimado fuera ampliamente superado.

### **7.- Análisis estadístico**

Para el soporte informático de la recogida de información se utilizará el software ofimático Excel<sup>®</sup> para Windows-XP<sup>®</sup>, y paquete estadístico SPSS<sup>®</sup> versión 15.0 para la captación de la base de datos, y completar el siguiente tratamiento estadístico de la información recogida:

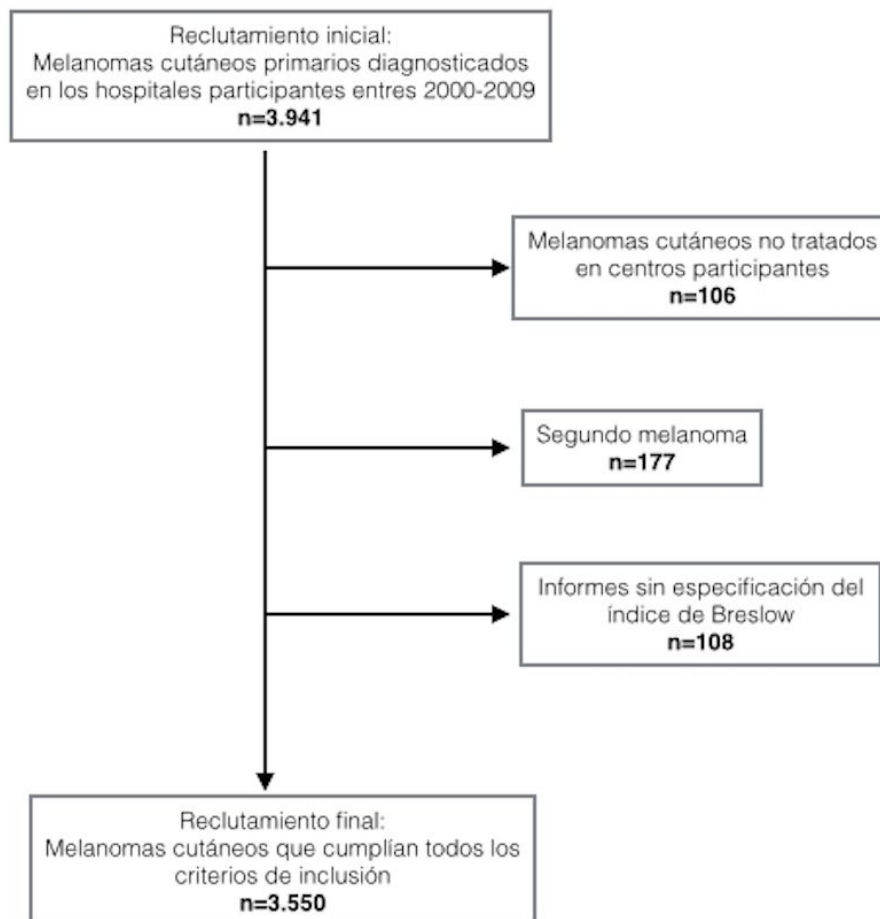
- Análisis descriptivo y de frecuencias de la variable independientes y dependientes con medias de tendencia central, dispersión e intervalos de confianza del 95%.
- Análisis univariante mediante la aplicación del test de la chi-cuadrado y chi-cuadrado de tendencia lineal para las diferencias existentes entre variables cualitativas, y test t-Student y ANOVA para la comparación de variables cuantitativas con test previo de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cualitativas la representación gráfica se basó en histogramas y diagramas de sectores y las comparaciones de medias se representaron gráficamente mediante diagramas de cajas.
- La dirección y fuerza de asociación lineal entre 2 variables cuantitativas fue evaluada mediante el coeficiente de correlación “r” de Pearson con representación gráfica mediante diagrama de dispersión.
- Análisis multivariante para la identificación de variables explicativas del diagnóstico de melanoma con estadio Tis-T1 mediante regresión logística binaria con generación de variables *dummy* en las variables cualitativas politómicas, test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y cálculo del coeficiente de terminación  $R^2$  de Nagelkerke para expresar la proporción de la variación de la variable de respuesta (proporción de melanoma Tis-T1) explicada por las variables explicativas.
- Los resultados de los análisis univariantes y multivariantes se expresaron mediante Odds Ratios con intervalos de confianza del 95% y representación gráfica mediante gráficos *forest-plot*.
- En todas las comparaciones del análisis se consideraran diferencias significativas las estimaciones con  $p < 0,05$  de dos colas para hipótesis

bilaterales y de una cola para hipótesis unilaterales. Serán candidatas a formar parte del modelo de regresión logística aquellas variables independientes con un valor de  $p < 0,25$  en el análisis univariante.

### 1.- Reclutamiento

Durante el período de estudio los 14 centros participantes en TEDIMEL-A reclutaron un total de 3.550 casos de melanoma que cumplieron con los criterios de inclusión. El diagrama de reclutamiento y casos excluidos se describe en la figura 4.

Figura 4. Diagrama de reclutamiento del estudio.



La población total de referencia de los centros participantes fue de 5.196.298 habitantes (INE 2009), lo que representó un 64,18% de la población total de la



Comunidad Autónoma de Andalucía (tabla 9). El número de casos reclutados por cada centro osciló entre 72 y 553 melanomas (tabla 9). El reclutamiento de cada uno de los centros, y la población de referencia se describe en la tabla 9. Los centros participantes fueron igualmente representativos de cada uno de los tipos de centros hospitalario que conforman el Sistema Sanitario Público de Andalucía (regional, de especialidades, comarcal)

**Tabla 9.** Características y reclutamiento de los centros participantes

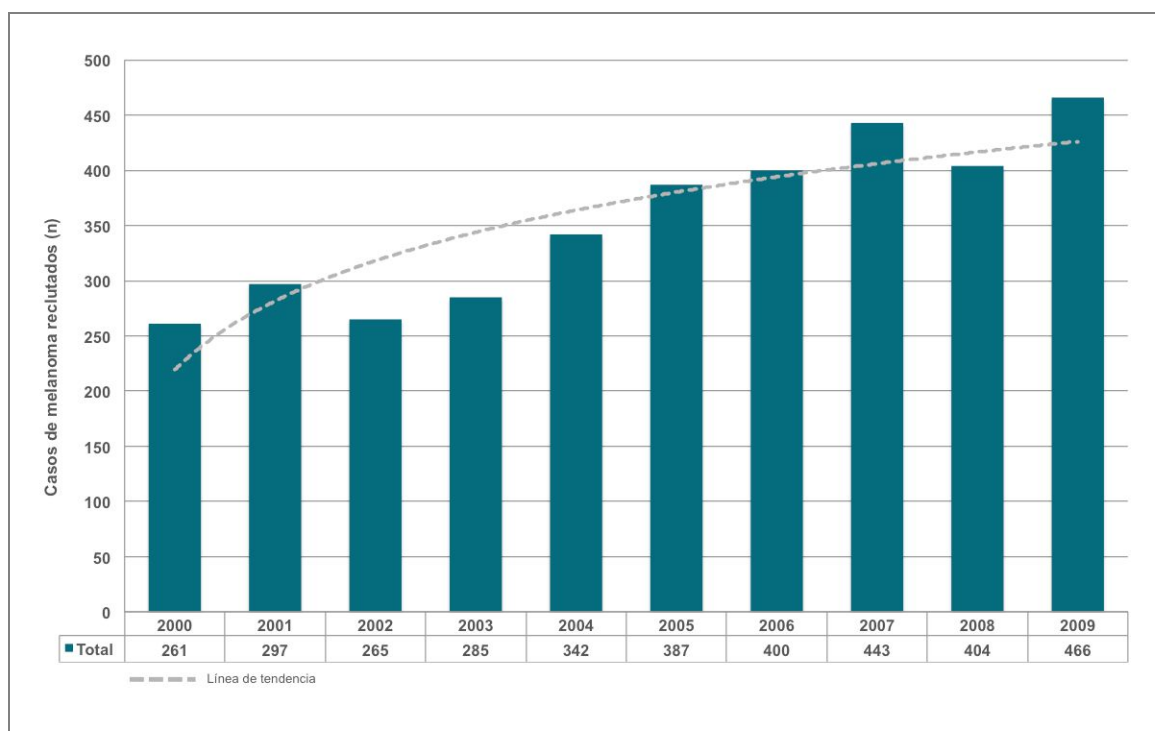
Centro	Tipo Hospital	Población	Pacientes
H1	Regional	597.367	474
H2	Especialidades	331.415	219
H3	Especialidades	333.078	98
H4	Comarcal	128.640	72
H5	Comarcal	120.492	50
H6	Especialidades	269.085	60
H7	Comarcal	226.150	81
H8	Regional	538.225	356
H9	Especialidades	336.777	100
H10	Regional	547.642	364
H11	Especialidades	373.701	553
H12	Regional	444.647	283
H13	Regional	825.590	481
H14	Especialidades	350.076	359
		<b>5.422.660</b>	<b>3.550</b>

## 2.- Estudio descriptivo de las variables explicativas demográficas

En la serie total se observó un predominio del sexo femenino (54,39% mujeres vs 45,61% hombres;  $p=0.01$ ) y una edad media de 55,41 años, sin diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad media de cada grupo de sexo (54,67 vs 56,47 años en mujeres y hombres respectivamente,  $p>0,05$ ).

La frecuencia de casos de MC diagnosticados e incluidos en el estudio fue creciente a lo largo de los 10 años de estudio con un rango de 261 casos reclutados en 2001 hasta 466 casos de MC incluidos en 2009, último año de estudio, lo que representó un incremento del 78,54% en el diagnóstico de melanoma durante la década 2000-2009 (figura 5).

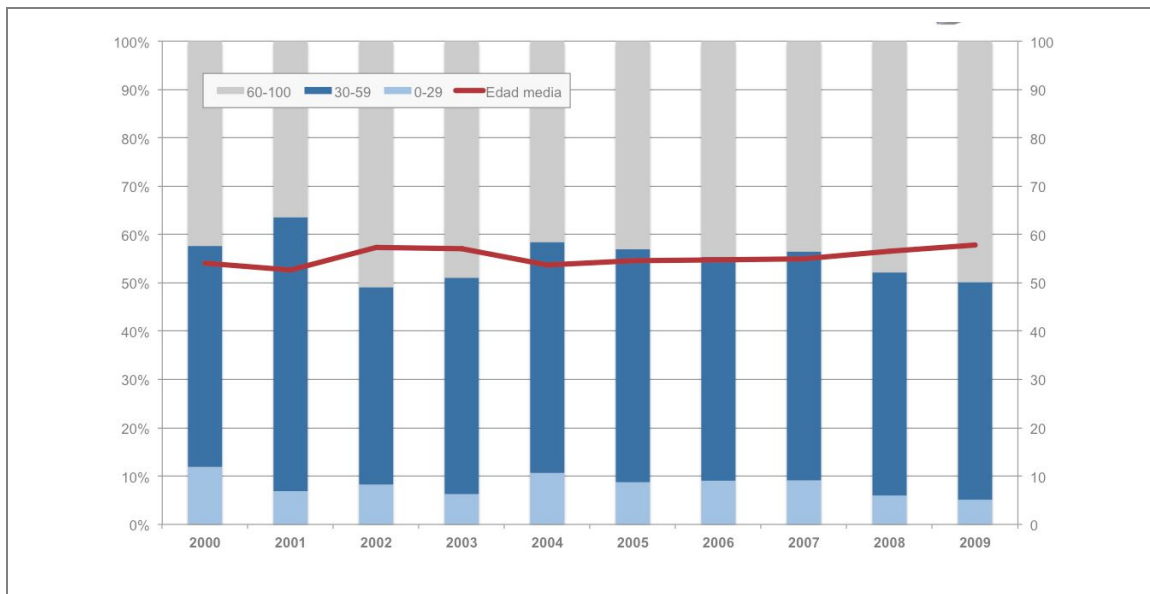
**Figura 5.** Inclusión de casos de melanoma durante el período de estudio



La edad media de los pacientes con MC no se modificó de forma significativa a lo largo del período de estudio, con una edad media de 54,06 años en el año

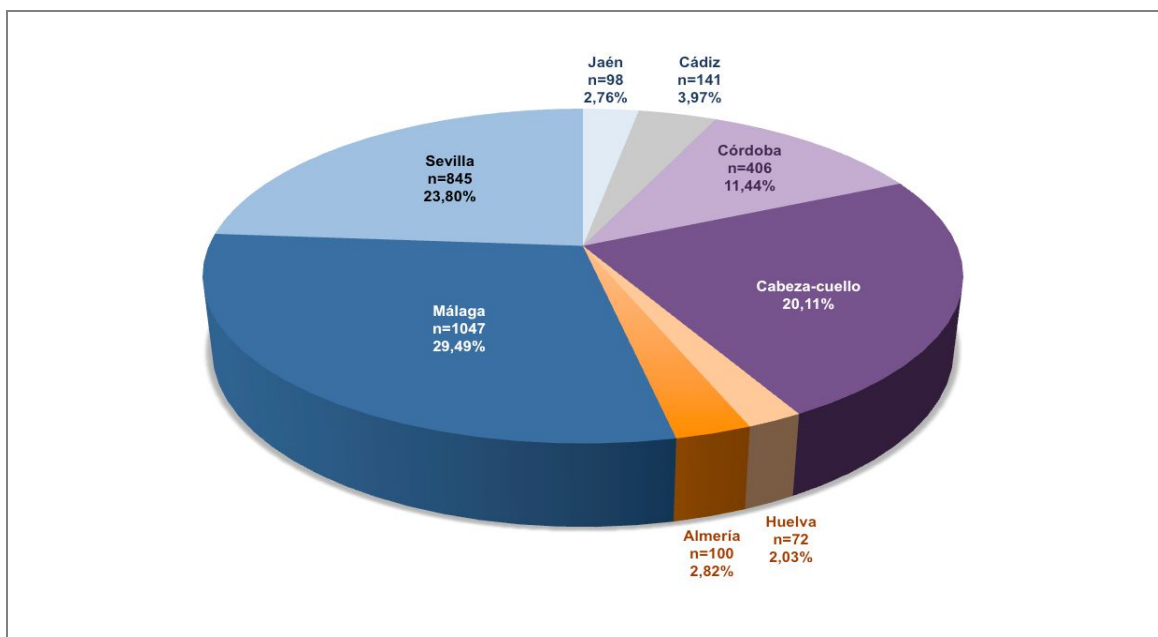
2000 y de 57,81 en el año 2009 ( $p>0,05$ ). El porcentaje con MC en el grupo de edad de 0-29 años osciló entre el 5,12% y el 11,90%, sin diferencias estadísticamente significativas a lo largo del curso del estudio ( $p>0,05$ ) (figura 6).

**Figura 6.** Evolución de la edad al diagnóstico del melanoma durante el período de estudio



El reclutamiento de casos por cada una de las 8 provincias participantes de la Comunidad Autónoma de Andalucía osciló entre los 72 casos incluidos por el único hospital de la provincia de Huelva participante en el estudio y los 1.047 casos incluidos por los centros de Málaga (figura 7).

**Figura 7.** Distribución de los casos de melanoma en función de las provincias participantes



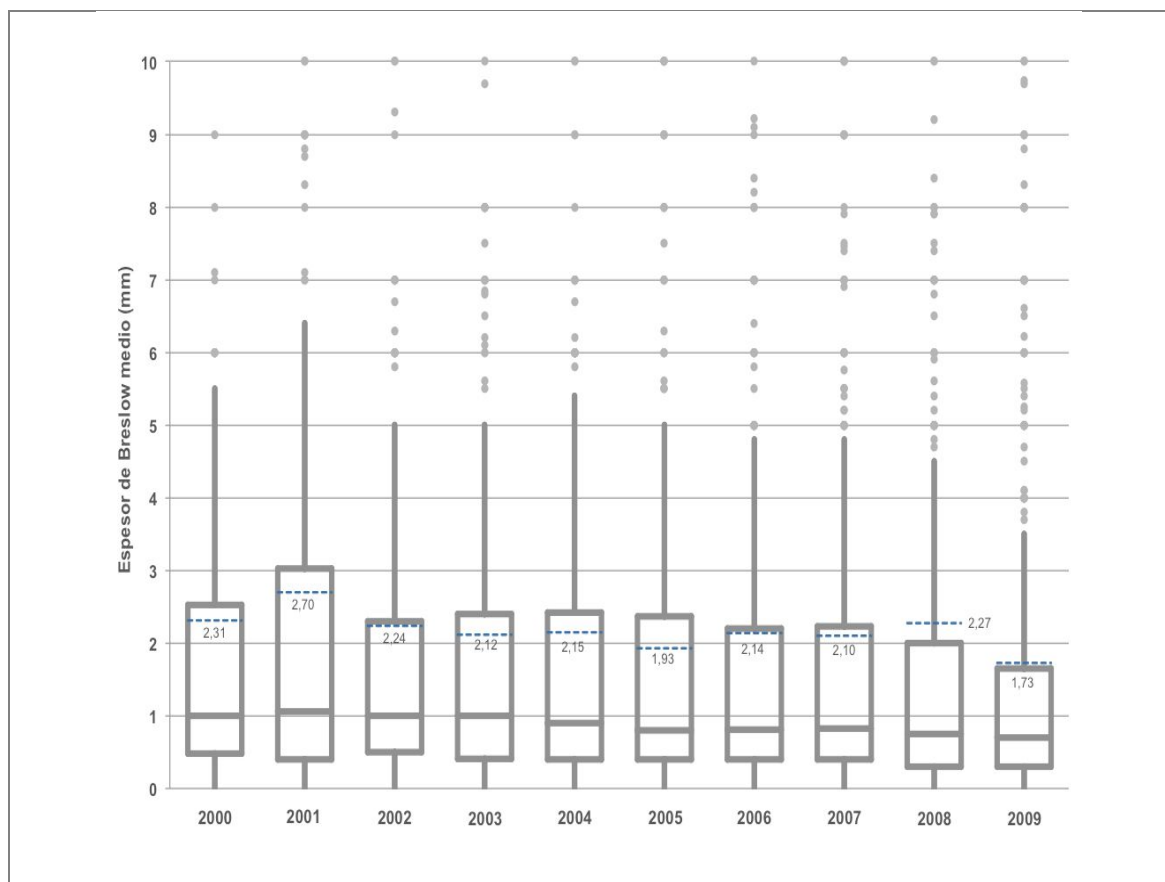
### **3.- Estudio descriptivo de las variables clínico-patológicas**

El espesor de Breslow medio de la totalidad de la serie de casos fue de 2,13mm (IC9% 2,00-2,26mm), con una evolución decreciente durante el período de estudio que fue estadísticamente significativa entre los años 2000 y 2009 (2,30mm vs 1,72mm, ANOVA-p=0.01) (figura 8).

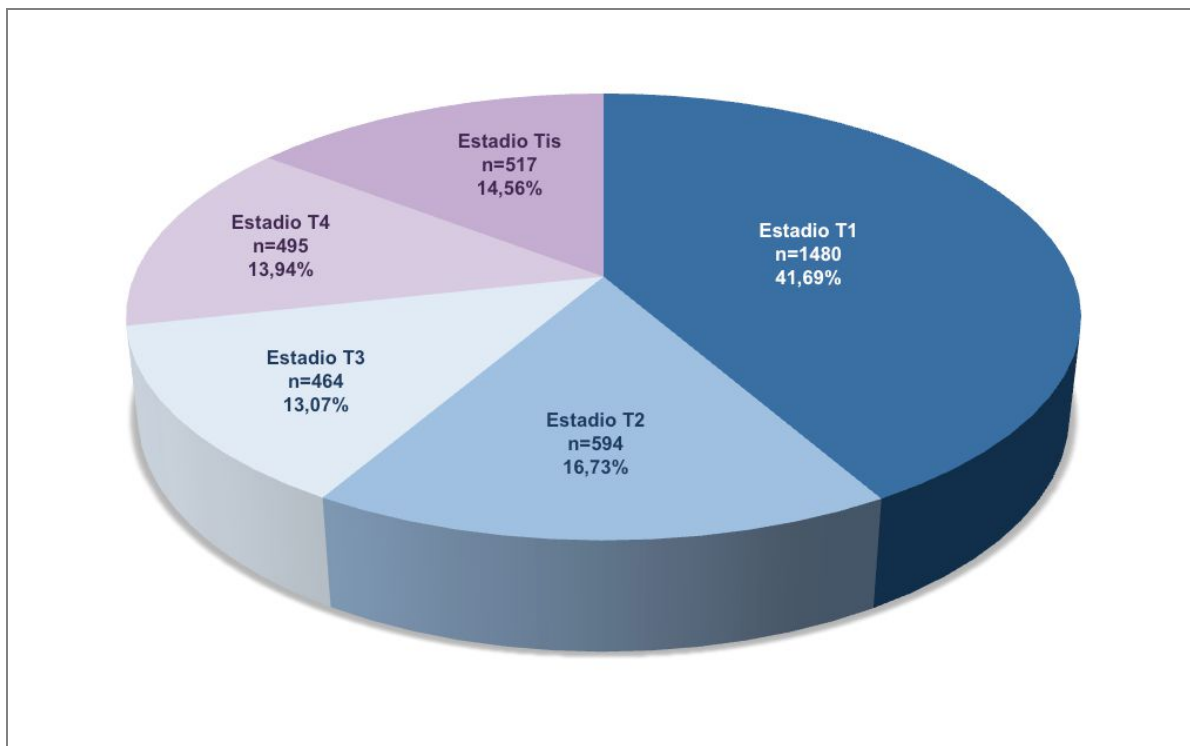
En relación a la distribución por estadios tumorales T, según la clasificación TNM de la AJCC 2009, el 41,69% de los tumores fueron diagnosticados en estadio T1 (n=1480 casos), mientras que el estadio tumoral T3 fue el diagnosticado con menor frecuencia (13,07%, n=464 casos) (figura 9). Los casos diagnosticados con estadio tumoral T1 experimentaron el mayor crecimiento a lo largo del estudio con respecto al resto de estadios tumorales, seguido de los casos diagnosticados como Tis, y con estabilidad del resto de estadios tumorales a lo largo del período de estudio (figura 10).

La localización anatómica predominante en la serie total fue el tronco, en la que se diagnosticaron el 37,71% (n=902), seguida de los melanomas localizados en cabeza-cuello (20,11%, n=481) (figura 11). Excepto por el incremento de los tumores localizados en el tronco a lo largo del período de estudio, el resto de localizaciones anatómicas se mantuvo estable (figura 12).

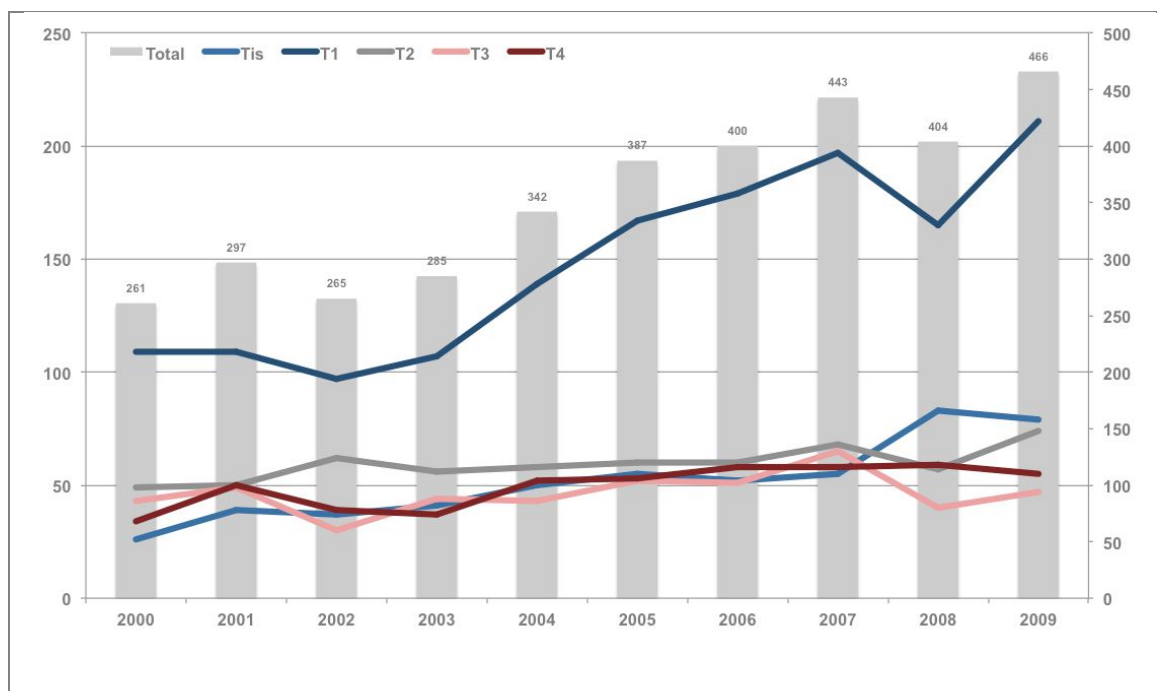
**Figura 8.** Evolución del espesor de Breslow durante el periodo de estudio



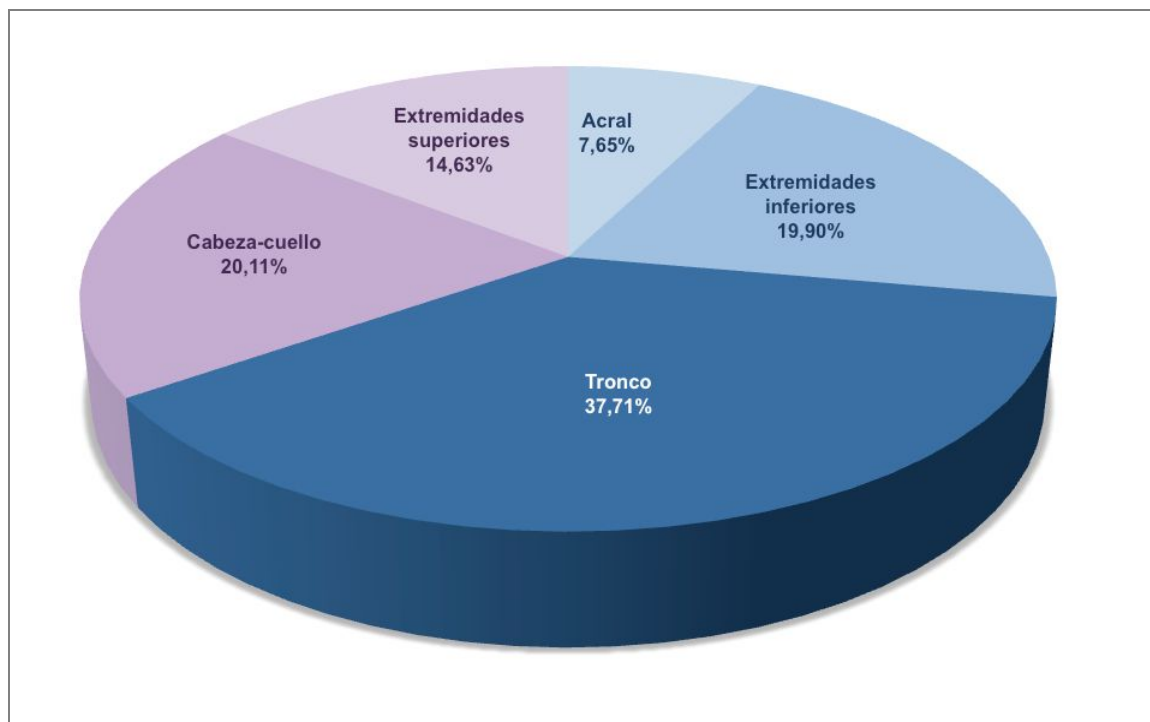
**Figura 9.** Distribución de la serie total en función del estadio tumoral (T)



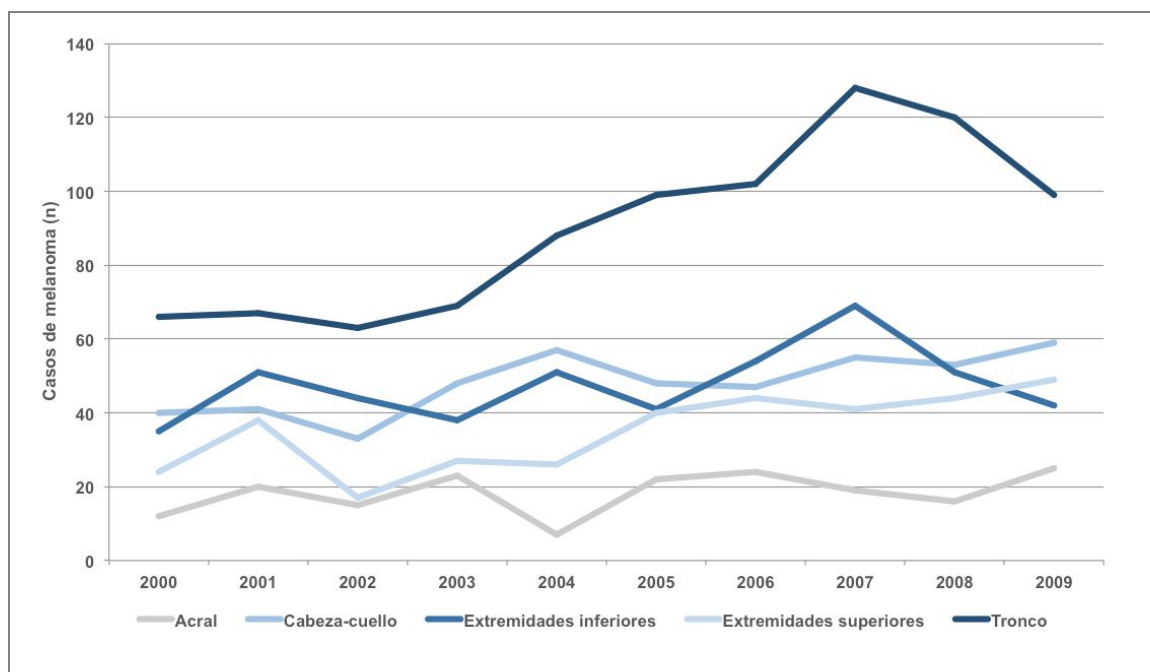
**Figura 10.** Evolución de la frecuencia de los estadios T durante el período de estudio



**Figura 11.** Distribución de la serie total en función de la localización anatómica del melanoma



**Figura 12.** Evolución de la frecuencia de casos en función de la localización anatómica durante el período de estudio



#### 4.- Estudio descriptivo de las variables explicativas relacionadas con la provisión de servicios sanitarios

La tabla 10 describe la frecuencia de casos de melanoma observadas para cada una de las categorías definidas de las variables relacionadas con la provisión de servicios sanitarios (tabla 10). Esta distribución de frecuencias hace referencia a las condiciones bajo las que se recogieron los casos indicados en la tabla 10 (tabla 10). De esta forma, el 55,01% de los melanomas reclutados procedieron de hospitales regionales. El 71,27% de los casos fueron recogidos en centros que contaban con circuitos específicos para la atención de pacientes con sospecha de melanoma, y entre estos circuitos, la tele dermatología estuvo disponible en los centros que reclutaron el 41,32% de los melanomas. La frecuencia de melanoma fue similar independientemente de la frecuentación de consultas externas (50,88% vs 49,12%) (tabla 10).

La ratio de dermatólogos en los centros participantes osciló entre 1,12 y 3,29 dermatólogos/100.000habitantes, con una ratio media de 1,75 dermatólogos/100.000habitantes. La ratio de primeras visitas por población de referencia osciló entre 2.133 visitas/100.000habitantes/año a 5.541 visitas/100.000habitantes/año, con una media de 3.198 visitas/100.000 habitantes/año.

---



**Tabla 10.** Distribución de frecuencias de las variables relacionadas con la provisión de servicios sanitarios

<b>Tipo hospital</b>	<b>n</b>	
Regional	1953	55,01%
Especialidades	1394	39,27%
Comarcal	203	5,72%
<b>Ratio dermatólogos</b>		
≤2/100.000 habitantes	1692	53,01%
>2/100.000 habitantes	1500	46,99%
<b>Circuitos específicos</b>		
Disponible	2275	71,27%
No disponible	917	28,73%
<b>Tele dermatología</b>		
Disponible	1319	41,32%
No disponible	1873	58,68%
<b>Campañas de prevención</b>		
Participación activa	2828	88,60%
No participación activa	364	11,40%
<b>Seguimiento dermatoscopia digital</b>		
Disponible	1291	36,37%
No disponible	2264	63,77%
<b>Frecuentación consultas externas</b>		
≤3.197 consultas/100.000 habitantes	1675	50,88%
>3.197 consultas/100.000 habitantes	1617	49,12%

## 5.- Análisis de la asociación entre variables explicativas demográficas, clínicas y de provisión de servicios sanitarios y las variables de respuesta.

En una segunda fase analítica se investigó la existencia de asociaciones entre las variables explicativas (demográficas y de provisión de servicios sanitarios) y las variables de respuesta (Espesor de Breslow y frecuencia de tumores Tis-T1 y T2-T4).

La tabla 11 describe los resultados del análisis univariante aplicado para la identificación de asociaciones entre las variables explicativas y el estadio tumoral al diagnóstico, expresado como variable dicotómica (Tis-T1 vs T2-T4) (tabla 11).

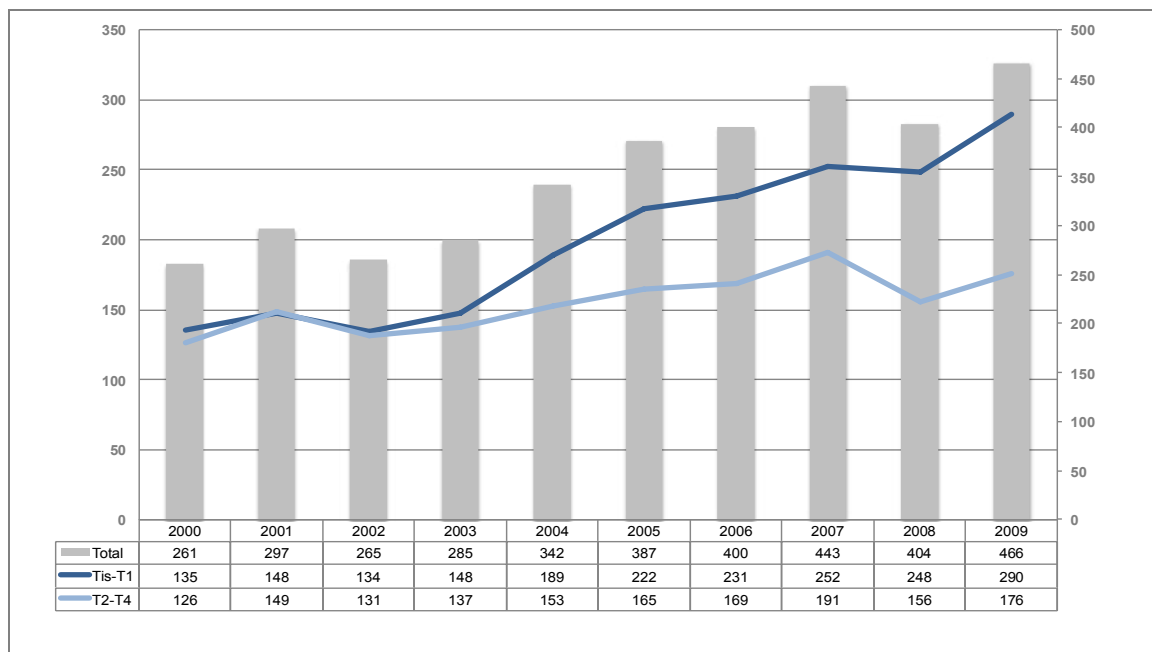
A la finalización del período de estudio se incluyeron 1997 pacientes con melanoma en estadio Tis-T1 (56.25%) y 1553 pacientes con melanoma en estadio T2-T4 (tabla 11). Durante el período de estudio se observó un incremento estadísticamente significativo tanto en la frecuencia como en la proporción de melanomas en estadio inicial Tis-T1, desde el 51,72% en el año 2000 hasta el 62,23% en el año 2009 ( $p=0,005$ ) (figuras 13 y 14). Por el contrario, y a pesar del leve incremento en la frecuencia de casos diagnosticados con estadios T2-T4, la proporción de melanomas T2-T4 descendió desde el 48,28% en el año 2000 hasta el 37,77% al final del período de estudio ( $p=0,005$ ) (figura 14).

---

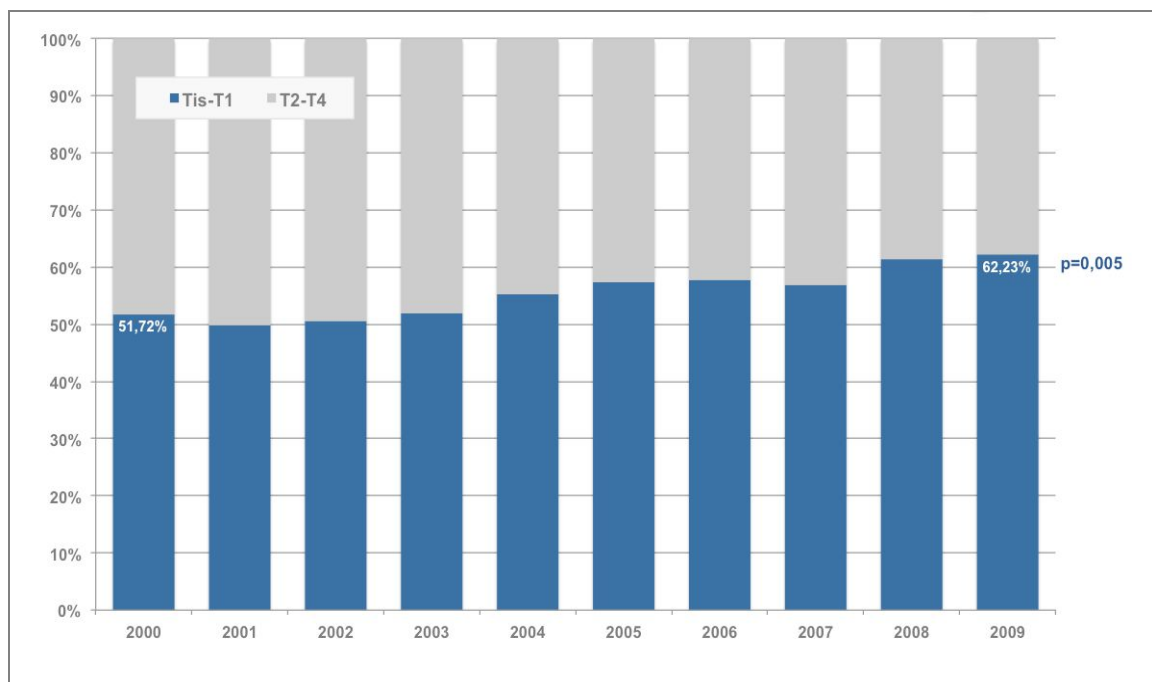
**Tabla 11.** Características basales de los melanomas reclutados y la distribución de las variables de estudio

	<b>Tis-T1</b>	<b>T2-T4</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes</b>	56.43% (1997)	43.75% (1553)	
<b>Edad (media de edad en años)</b>	52.81 years	59.07 years	<0.001
0-29 años	69.26% (169)	30.74% (75)	NS
30-59 años	60.34% (858)	39.66% (564)	
60-100 años	47.92% (655)	52.08% (712)	
<b>Sexo</b>			0.001
Masculino	51.44% (821)	48.56 (775)	
Femenino	60.43% (1150)	39.57% (753)	NS
<b>Localización anatómica</b>			<0.001
Cabeza y cuello	53.43% (257)	46.57% (224)	NS
Tronco	60.31% (544)	39.69% (358)	
Miembro superior	63.43% (222)	36.57% (128)	
Miembro inferior	56.30% (268)	43.70% (208)	NS
Acral	40.44% (74)	59.56% (109)	
<b>Año del diagnóstico</b>			<0.001
2000	51.72% (135)	48.28% (126)	NS
2001	49.83% (148)	50.17% (149)	NS
2002	50.57% (134)	49.43% (131)	NS
2003	51.93% (148)	48.07% (137)	NS
2004	55.26% (189)	44.74% (153)	NS
2005	57.36% (222)	42.64% (165)	
2006	57.75% (231)	42.25% (169)	
2007	56.88% (252)	43.12% (191)	
2008	61.39% (248)	38.61% (156)	
2009	62.23% (290)	37.77% (176)	
<b>Provincia (%)</b>			<0.001
Almería	47.00% (47)	53.00% (53)	NS
Cádiz	49.65% (70)	50.35% (71)	NS
Córdoba	48.03% (195)	51.97% (211)	NS
Granada	56.36% (474)	43.64% (367)	
Huelva	50.00% (36)	50.00% (36)	NS
Jaén	44.90% (44)	55.10% (54)	NS
Málaga	59.22% (623)	40.78% (429)	
Sevilla	60.71% (513)	39.29% (332)	
<b>Tipo de hospital</b>			0.01
Regional	58.53% (1146)	41.47% (812)	
Especialidades	53.73% (749)	46.27% (645)	NS
Comarcal	52.71% (107)	47.29% (96)	NS
<b>Ratio de dermatólogos</b>			0.53
≤2 dermatólogos/100,000 habitantes	57.57% (974)	42.43% (718)	
>2 dermatólogos/100,000 habitantes	56.47% (847)	43.53% (653)	
<b>Sistemas específicos</b>			0.01
Disponible	58.59% (1333)	41.41% (942)	
No disponible	53.22% (488)	46.78% (429)	
<b>Tele dermatología</b>			<0.001
Disponible	61.26% (808)	38.74% (511)	
No disponible	54.08% (1013)	45.92% (860)	
<b>Campañas de prevención</b>			0.35
Centros con participación activa	56.75% (1605)	43.25% (1223)	
Centros sin participación	59.34% (216)	40.66% (148)	
<b>Dermatoscopia digital</b>			<0.001
Disponible	53.21% (687)	46.79% (604)	
No disponible	58.08% (1315)	41.92% (949)	
<b>Ratio de primeras visitas</b>			0.46
≤3,197/100,000 habitantes	56.12% (940)	43.88% (735)	
>3,197/100,000 habitantes	57.39% (928)	42.61% (689)	

**Figura 13.** Evolución de la frecuencia de casos en función del estadio tumoral (Tis-T1 vs T2-T4) durante el período de estudio



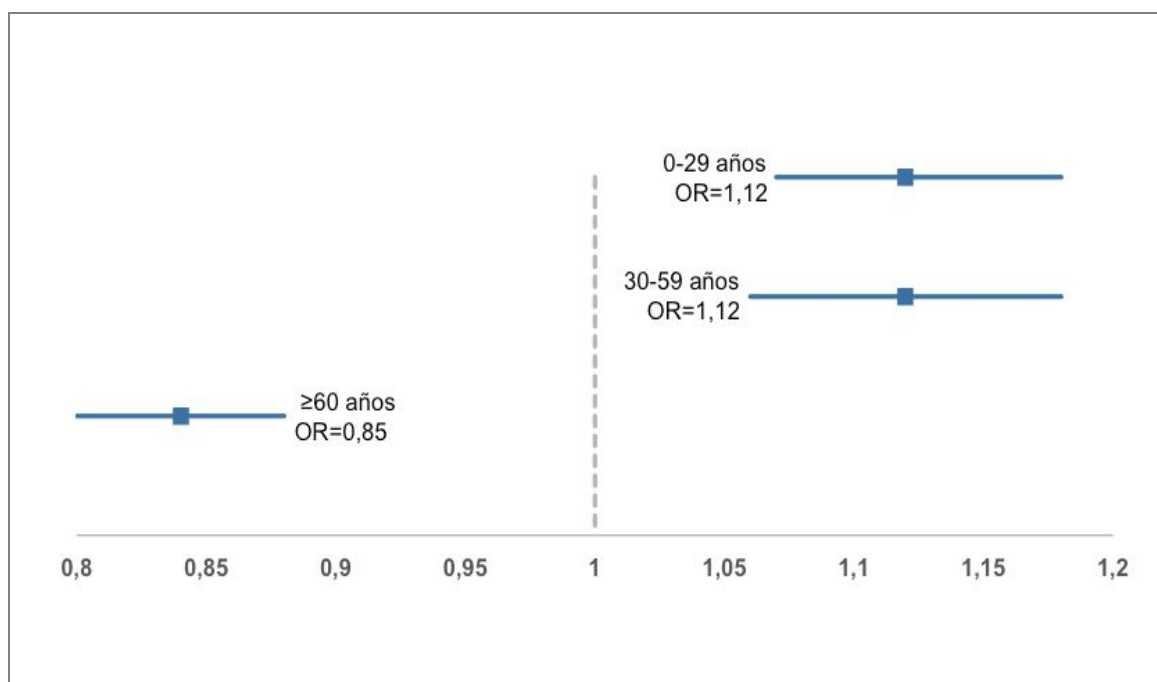
**Figura 14.** Evolución de la proporción de casos en función del estadio tumoral (Tis-T1 vs T2-T4) durante el período de estudio



**6.- Análisis univariante de la asociación entre las variables explicativas clínicas y demográficas y la variable de respuesta “proporción de tumores en estadio Tis-T1”**

Los tumores en estadio Tis-T1 fueron más frecuentes en pacientes pertenecientes al grupo de edad 0-29 años (70,73%), seguido de los pacientes de 30-59 años (60,92%) y de los pacientes con edad  $\geq 60$  años (48,19%) ( $p < 0,001$ ). La OR de identificación de tumores Tis-T1 fue de 1,12 (IC95% 1,07-1,18,  $p < 0,001$ ) en pacientes de 0-29 años, 1,12 (IC95% 1,06-1,18,  $p < 0,005$ ) en el grupo de 30-59 años y de 0,84 (IC95% 0,80-0,88) en los pacientes  $\geq 60$  años. La proporción de tumores Tis-T1 fue superior en mujeres que en hombres (54,65% vs 45,35%,  $p = 0,001$ ), con una OR de identificación de tumores Tis-T1 en mujeres de 1,10 (IC95% 1,05-1,16,  $p = 0,001$ ).

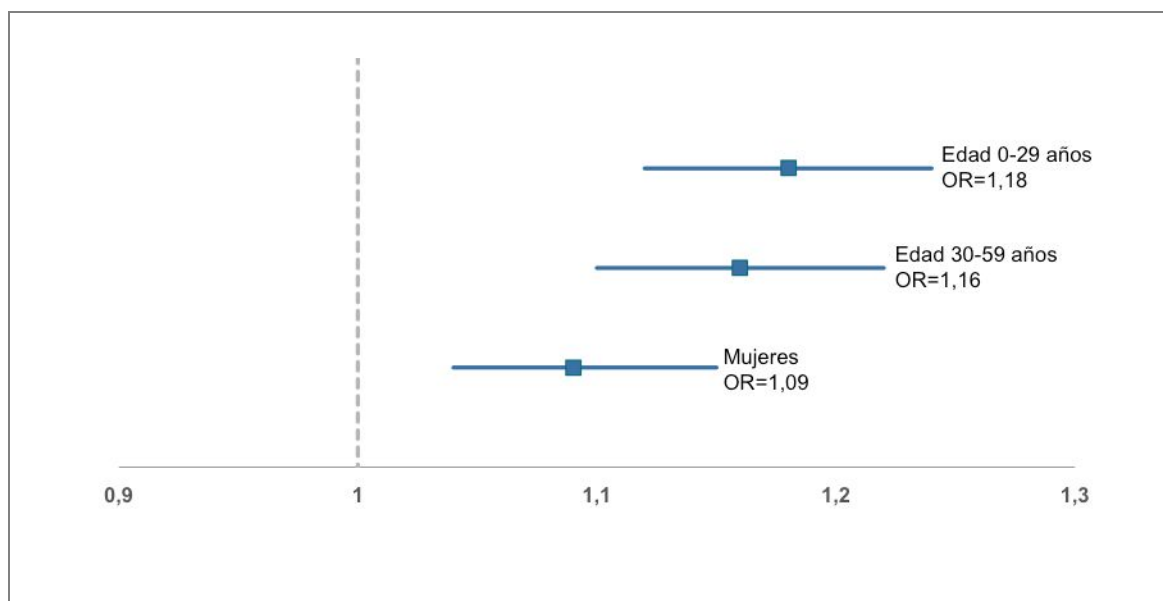
**Figura 15.** Odds ratios univariantes de identificación de tumores en estadio Tis-T1 en función de los grupos de edad (0-29 años, 30-59 años,  $\geq 60$  años)



## 7.- Análisis multivariante de la asociación entre las variables explicativas clínicas y demográficas y la variable de respuesta “proporción de tumores en estadio Tis-T1”

La regresión logística binaria de la edad y el sexo como variables explicativas del diagnóstico de melanoma en estadio Tis-T1 demostró ORs significativa para el grupo de edad 0-29 años (OR 1,18 IC95% 1,12-1,24  $p < 0,001$ ) y 30-59 años (OR 1,16 IC95% 1,10-1,22  $p > 0,001$ ) y para el sexo femenino (OR 1,09 IC95% 1,04-1,15  $p < 0,001$ ) (figura 16). El coeficiente de determinación obtenido fue de  $R^2 = 0,030$  para la edad como variable categórica, y  $R^2 = 0,008$  para el sexo, con un  $R^2 = 0,0364$  para el análisis conjunto de ambas variables (edad y sexo).

**Figura 16.** Odds ratios multivariante de identificación de tumores en estadio Tis-T1 en función de los grupos de edad (0-29 años, 30-59 años,  $\geq 60$  años) y sexo



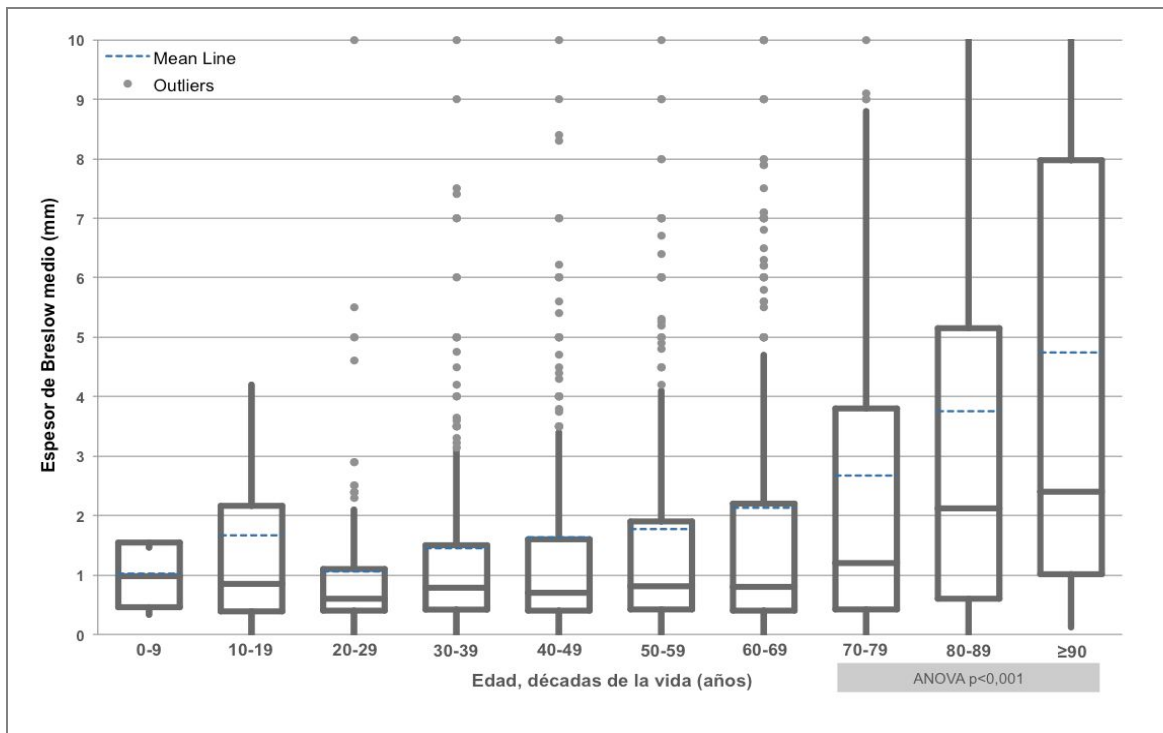
## 8.- Análisis univariante de la asociación entre las variables explicativas clínicas y demográficas y la variable de respuesta “espesor de Breslow”

El espesor de Breslow se incrementó progresivamente a lo largo de las décadas de la vida, con un incremento estadísticamente significativo del espesor de Breslow medio en los pacientes con edad  $\geq 70$  años (ANOVA  $p < 0,001$ ) (figura 17).

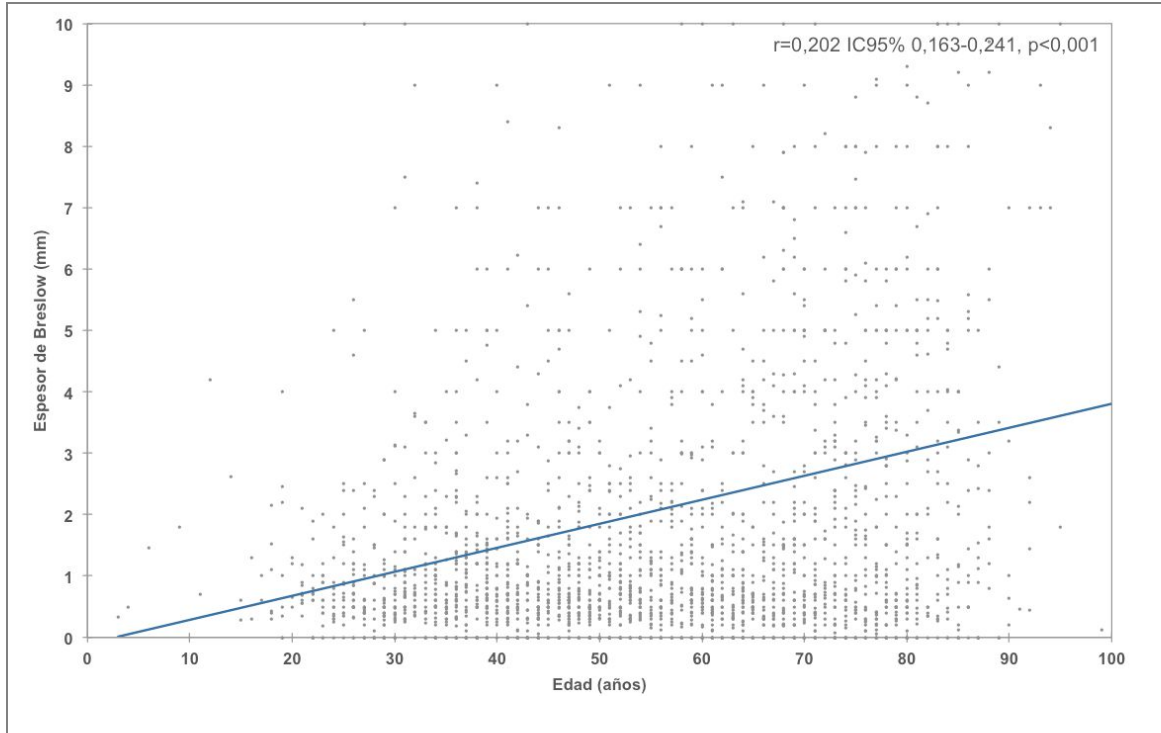
El análisis de correlación y regresión lineal simple demostraron una asociación directa débil entre el espesor de Breslow y la edad del paciente como variable cuantitativa ( $r = 0,202$  IC95% 0,163-0,241  $p < 0,001$ ) (figura 18).

El espesor de Breslow medio en el total de la serie fue significativamente inferior en las mujeres que en los hombres (1,79mm vs 2,38mm,  $p = 0,0001$ ) (figura 19).

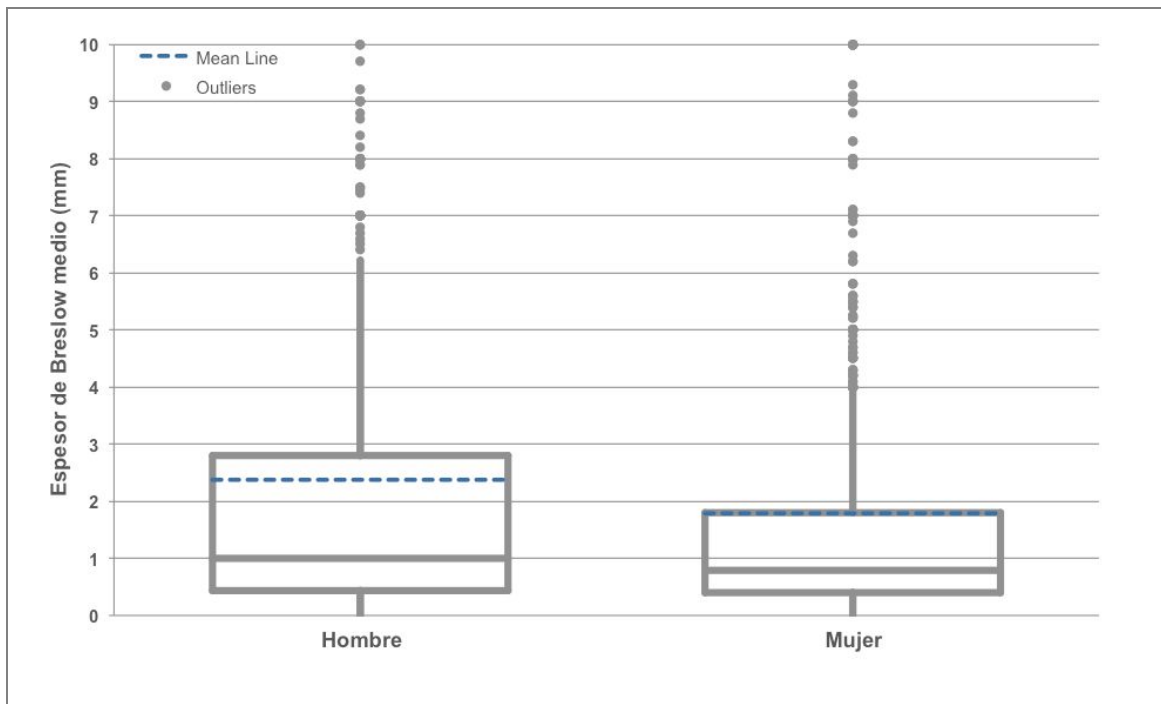
**Figura 17.** Espesor de Breslow medio a lo largo de las décadas de la vida



**Figura 18.** Diagrama de dispersión de la correlación entre el espesor de Breslow y la edad del paciente como variable continua



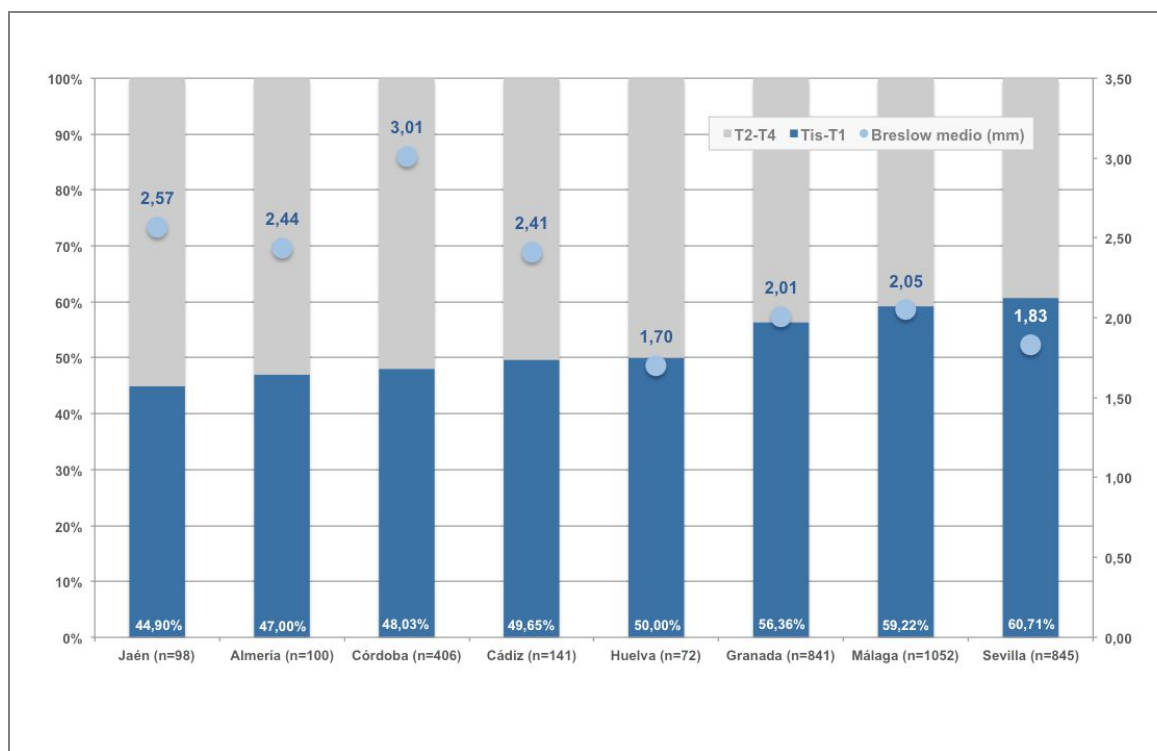
**Figura 19.** Espesor de Breslow medio en función del sexo del paciente





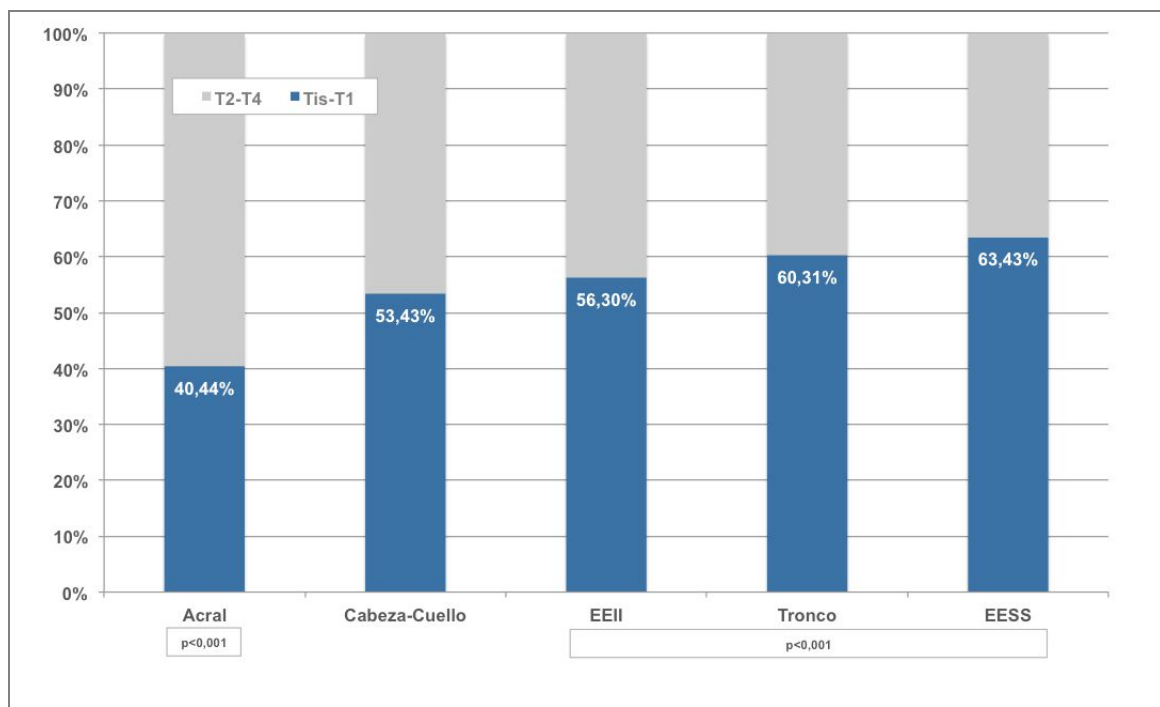
El menor espesor de Breslow medio observado se correspondió con los casos reclutados en la provincia de Huelva (Breslow medio=1,70mm), seguida de la provincia de Sevilla (Breslow medio=1,83mm). El espesor de Breslow medio más profundo se observó en los casos procedentes de la provincia de Córdoba (Breslow medio=3,01mm), seguida de la provincia de Jaén (Breslow medio=2,57mm) (figura 20). Los melanomas diagnosticados en centros de las provincias de Sevilla, Málaga y Granada presentaron proporciones significativamente superiores de estadios Tis-T1 ( $p=0,001$ ). Por el contrario, los melanomas reclutados en la provincia de Córdoba presentaron la menor proporción de estadios Tis-T1 (48,03%,  $p=0,04$ ) (figura 20).

**Figura 20.** Proporción de tumores con estadios Tis-T1 vs T2-T4, y espesor de Breslow medio en función de la provincia de diagnóstico del melanoma



En cuanto a la localización anatómica, la mayor proporción de melanomas diagnosticados en estadios Tis-T1 se observó en las extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, mientras que la menor proporción de tumores de pronóstico inicial favorable se observó en las localizaciones acrales (figura 21).

**Figura 21.** Proporción de tumores con estadios Tis-T1 vs T2-T4 en función de la localización anatómica



### 9.- Análisis univariante de la asociación entre las variables explicativas de prestación de servicios sanitarios y la variable de respuesta “proporción de tumores en estadio Tis-T1”

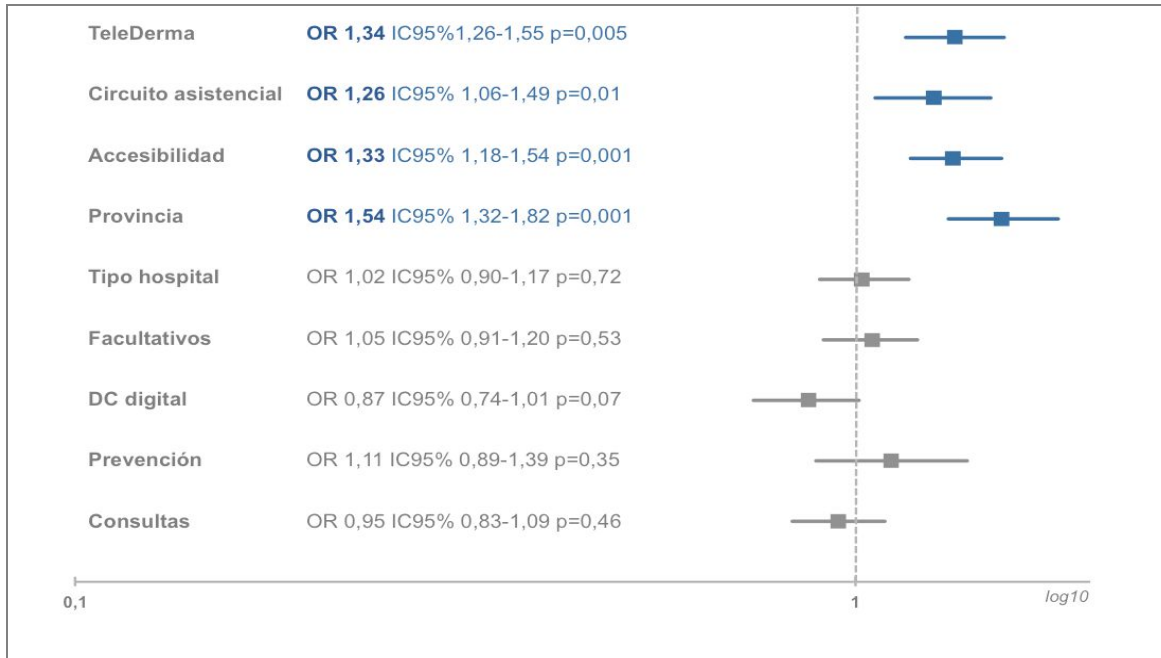
Las *odds ratios* resultantes del análisis univariante de variables de provisión de servicios sanitarios explicativas del diagnóstico de melanoma en estadio Tis-T1 se describen en la tabla 12 (tabla 12). Los casos de melanoma con mayor

probabilidad de ser diagnosticados en estadio Tis-T1 fueron aquellos diagnosticados entre 2005 y 2009, en hospitales regionales de Sevilla y Granada, en unidades de Dermatología con circuitos específicos para la atención de pacientes con sospecha de melanoma, con sistemas de telemedicina aplicada al *screening* de melanoma y en aquellos con disponibilidad de seguimiento dermatoscópico digital (tabla 12, figura 22). La ratio de dermatólogos por habitante ( $p=0,53$ ), la frecuentación de consultas externas ( $p=0,46$ ) y la participación activa en campañas de prevención ( $p=0,35$ ) no presentaron asociación con la posibilidad de diagnosticar melanoma en estadio Tis-T1 (tabla 12, figura 22).

**Tabla 12.** Análisis univariante de las variables de provisión de servicios sanitarios como explicativas del diagnóstico de melanoma en estadio Tis-T1

	OR	IC95%	p
<b>Año de diagnóstico</b>			
2000-2004 vs 2005-2009	1,43	1,24-1,65	<0,001
<b>Provincia</b>			
Seville-Granada-Malaga vs others	1,55	1,32-1,81	<0,001
<b>Tipo hospital</b>			
Regional vs otros	1,22	1,07-1,40	0,003
Especialidades vs otros	0,93	0,80-1,03	0,10
Comarcal vs otros	0,86	0,65-1,14	0,29
<b>Ratio dermatólogos</b>			
<2 derm/100.000hab vs >2 derm/100.000hab	1,05	0,91-1,20	0,53
<b>Circuitos específicos</b>			
Disponible vs no disponible	1,24	1,07-1,45	0,01
<b>Tele dermatología</b>			
Disponible vs no disponible	1,34	1,16-1,55	<0,001
<b>Campañas de prevención</b>			
Centros con participación activa vs no participación	0,90	0,72-1,12	0,35
<b>Seguimiento dermatoscopia digital</b>			
Disponible vs no disponible	1,22	1,06-1,40	<0,001
<b>Frecuentación consultas externas</b>			
<3.197/100.000hab vs >3.197/100.000hab	0,95	0,83-1,09	0,46

**Figura 22.** Análisis univariante de las variables de provisión de servicios sanitarios como explicativas del diagnóstico de melanoma en estadio Tis-T1



**10.- Análisis multivariante de la asociación entre las variables explicativas de prestación de servicios sanitarios y la variable de respuesta “proporción de tumores en estadio Tis-T1”**

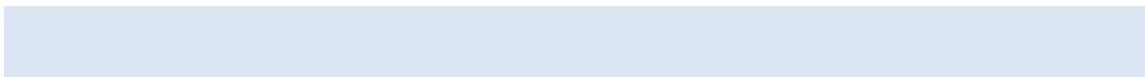
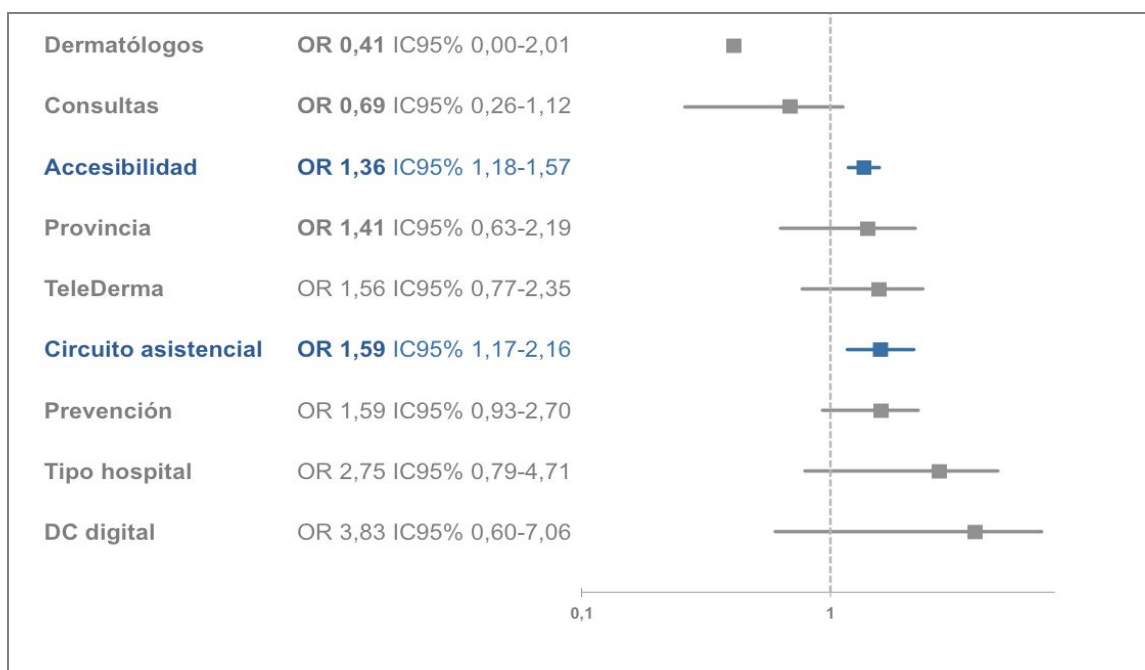
La tabla 13 describe las odds ratios obtenidas mediante regresión logística binaria para la asociación de las variables explicativas con la probabilidad de diagnosticar casos de melanoma en estadio Tis-T1 (tabla 13). Las variables sobre las que no se demostró asociación a la variable de respuesta, junto con las variables demográficas (edad, sexo) y clínicas (localización anatómica) no fueron incorporadas al modelo multivariante. El análisis de regresión logística binaria las variables que explicaron parcialmente la variación observada en la proporción de tumores en estadio Tis-T1 durante el período de estudio fueron

el diagnóstico entre 2005 y 2009 ( $p=0,005$ ), melanoma diagnosticado y tratado en Sevilla, Granada o Málaga ( $p=0,002$ ) y la disponibilidad de circuitos de derivación prioritaria para pacientes con lesiones sospechosas de melanoma ( $p=0,025$ ) (tabla 13, figura 23).

**Tabla 13.** Análisis multivariante de las variables de provisión de servicios sanitarios como explicativas del diagnóstico de melanoma en estadio Tis-T1

	OR	95%CI	p
<b>Año de diagnóstico</b>			
2000-2004 vs 2005-2009	1,36	1,18-1,57	0,005
<b>Provincia</b>			
Seville-Granada-Malaga vs others	1,89	1,24-2,89	0,003
<b>Tipo hospital</b>			
Regional vs otros	1,08	0,69-1,70	0,73
Especialidades vs otros			
Comarcal vs otros			
<b>Ratio dermatólogos</b>			
<2 derm/100.000hab vs >2 derm/100.000hab			
<b>Circuitos específicos</b>			
Disponible vs no disponible	1,59	1,17-2,16	0,025
<b>Tele dermatología</b>			
Disponible vs no disponible	1	0,72-1,37	0,96
<b>Campañas de prevención</b>			
Centros con participación activa vs no participación			
<b>Seguimiento dermatoscopia digital</b>			
Disponible vs no disponible	0,9	0,68-1,19	0,45
<b>Frecuentación consultas externas</b>			
<3.197/100.000hab vs >3.197/100.000hab			

**Figura 23.** Análisis multivariante (regresión logística binaria) de las variables de provisión de servicios sanitarios como explicativas del diagnóstico de melanoma en estadio Tis-T1



TEDIMEL-A ha permitido objetivar el incremento de la frecuencia en el diagnóstico de melanoma cutáneo en Andalucía durante la década 2000-2009, especialmente en relación con el incremento del melanoma con pronóstico inicial favorable (estadios Tis-T1).

Además del interés de los resultados obtenidos, la relevancia del proyecto TEDIMEL-A reside en los siguientes aspectos, los cuales han rodeado el proyecto desde su origen.

En primer lugar merece destacar que TEDIMEL-A ha conseguido, por primera vez en el ámbito de la Dermatología andaluza, configurar un equipo multicéntrico y multiprofesional constituido por 31 investigadores dermatólogos, patólogos y epidemiólogos procedentes de 14 centros de todas las provincias de la comunidad. Esta convergencia de profesionales y centros con un objetivo común, mejorar el conocimiento sobre la epidemiología del melanoma en la población de Andalucía, ha permitido la consecución de un tamaño muestral (3.550 casos de melanoma) y una representatividad poblacional (64,18% de la Comunidad Autónoma de Andalucía) inéditas en el ámbito nacional. En este sentido, el Plan Estratégico de Investigación de la Consejería de Salud 2006-2010, bajo cuya vigencia se desarrolló TEDIMEL-A, plantea entre sus líneas de acción orientadas a incrementar la masa crítica *“...promoviendo la incorporación de nuevos colectivos profesionales a los grupos de I+D+i con un enfoque intersectorial y multidisciplinar que garantice la orientación transversal*

*de las actividades científico-tecnológicas, y tome como punto de referencia los proyectos y no la instituciones”.*

Esta misma prioridad quedó reflejada en la Convocatoria 2010 de Ayudas de la Acción Estratégica en Salud en el Marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011 en el párrafo introductorio *“Una mejor posición de España en el área de investigación en salud sólo vendrá determinada por la posibilidad de ofrecer líneas de investigación en salud, en tecnologías farmacéuticas y en tecnologías y ciencias de la salud de alta calidad, globales, **multidisciplinares e integradas, con colaboración entre investigadores y equipos básicos, clínicos, de salud pública, salud laboral y ambiental, próximos a la realidad asistencial y clínica, orientados a la resolución de problemas.**”* Esta misma convocatoria estableció entre sus objetivos *“Favorecer la investigación... de factores epidemiológicos relevantes para la salud de la población.”* (Artículo 8 Resolución 22 de febrero de 2010. BOE nº58, 8 de marzo de 2010). Este alineamiento del proyecto TEDIMEL-A con las líneas de acción y prioridades de las Instituciones promotoras de la investigación competitiva en España facilitaron la concesión de financiación para el desarrollo del proyecto en dicha convocatoria (PI10-1929) (Anexo 1).

El diseño multicéntrico de TEDIMEL-A, el consecuente tamaño muestral y la validez alcanzada en la interpretación de los resultados han permitido que los resultados principales de TEDIMEL-A hayan sido publicados en la revista *The Journal of the American Academy of Dermatology*, publicación con un factor de impacto 5,004 en 2013 (Anexo 2) y ocupando el tercer lugar entre las 58 revistas de la categoría “Dermatology”, superada por *Journal of*



*Investigative Dermatology* y *Pigmented Cell and Melanoma Research*, ambas orientadas a la difusión de resultados de investigación básica en dermatología.

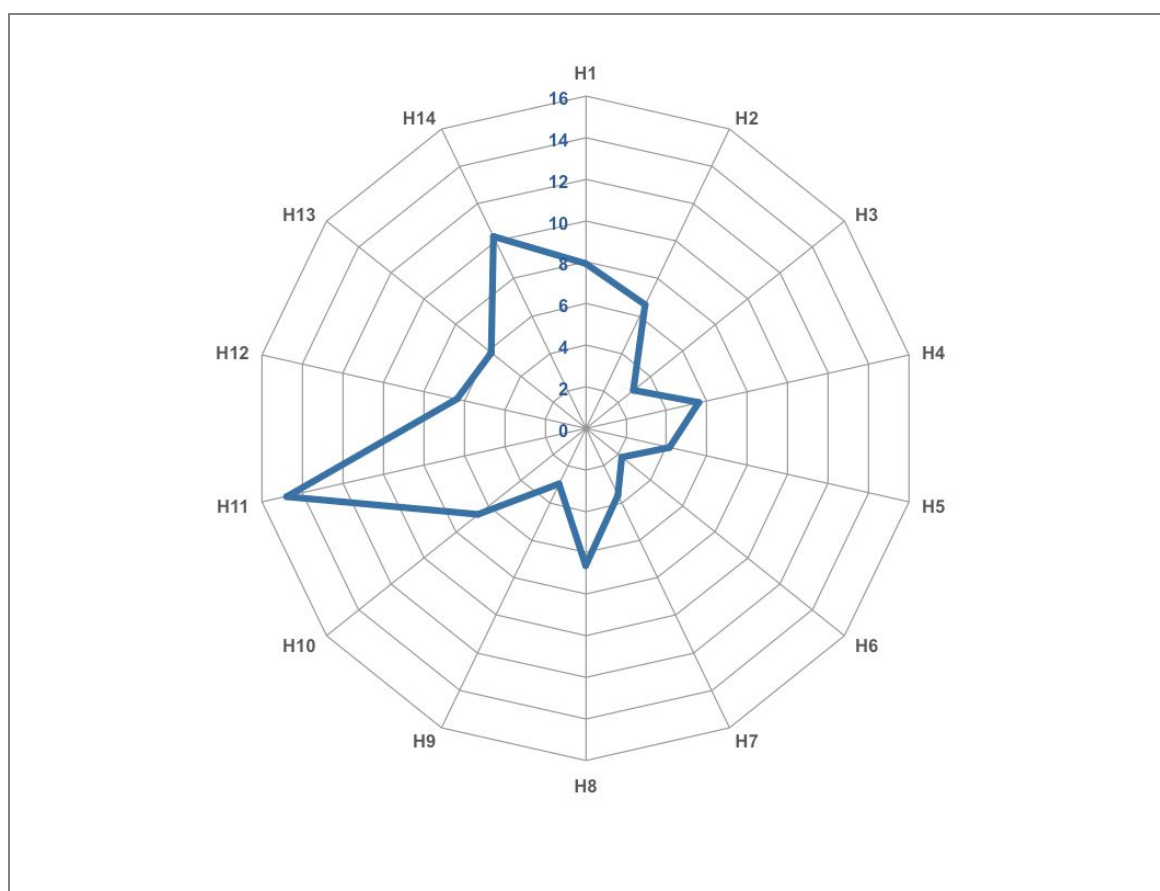
Finalmente, el propio objetivo de la investigación de TEDIMEL-A puede considerarse un aspecto clave de su relevancia. TEDIMEL-A está orientado a la identificación de resultados en salud de las poblaciones y los determinantes de estos resultados. Habitualmente las intervenciones sanitarias son evaluadas en términos de eficacia y efectividad, con una creciente relevancia de la evaluación de la eficiencia en los últimos años. Sin embargo, la evaluación del impacto de las intervenciones en la salud de la población diana representa una última fase de evaluación que se completa en escasas ocasiones debido principalmente a la prolongada latencia que necesita desde la implantación de la intervención así como a unos requisitos de tamaño muestral más exigentes. Los 10 años y más de 3.500 casos de melanoma estudiados en TEDIMEL-A han permitido, por primera en la literatura dermatológica internacional, confirmar el impacto de las actuaciones orientadas a mejorar la accesibilidad de los pacientes con melanoma sobre la salud de estos pacientes, medida en términos de pronóstico inicial del cáncer.

### [Caracterización de la serie de casos de melanoma de TEDIMEL-A](#)

Para la configuración de la muestra definitiva de los 3.550 casos incluidos en TEDIMEL-A los centros participantes contribuyeron de forma heterogénea con un amplio rango en cuanto al reclutamiento de cada uno de los centros (rango=50-553). Esta amplia variabilidad puede justificarse en base a las poblaciones de referencia de cada uno de los centros. En este sentido, el

ajuste del reclutamiento a las poblaciones de referencia de los centros reduce la variabilidad, como se objetiva con un coeficiente de variación  $X=0,54$ , (rango=2,23-14,80 casos/100.000hab/año), inferior al coeficiente de variación del reclutamiento crudo de los centros. Además, el ajuste del reclutamiento por tipo de centro (regional, especialidades, comarcal) y población de referencia alcanza la menor variabilidad ( $X=0,25$ ), con lo que puede interpretarse que el mayor o menor reclutamiento de los centros participantes se debió a las diferencias de población y tipología de centro hospitalario.

**Figura 24.** Ratio promedio de casos reclutados por 100.000 habitantes y año en los centros participantes en TEDIMEL-A



Con respecto a las características demográficas de los pacientes incluidos TEDIMEL-A evidenció un incremento superior en la frecuencia de casos de melanoma en hombres que en mujeres, lo que condicionó una reducción relativa de la frecuencia de casos de melanoma en mujeres con respecto a los casos en hombres. Este hallazgo difiere de los resultados de estudios previos sobre la epidemiología del melanoma. Downing A *et al.* sobre una muestra de 5.135 casos de melanoma primario reclutados en el sur de Inglaterra entre 1993 y 2003 observaron que la incidencia se incrementó durante el período de estudio pero con un incremento más marcado en la incidencia del melanoma en las mujeres (13,1/100.000 habitantes en mujeres frente a 9,3/100.000 habitantes en hombres AL PRINCIPIO O AL FINAL DEL ESTUDIO?). Un estudio similar reclutó en Dinamarca los casos de melanoma primario diagnosticados entre 1978 y 2007 comprobando de nuevo como la incidencia en el sexo femenino era mayor que en el masculino (14,4 por 100.000 en hombres frente a 18,9 por 100.000 en mujeres)(FUGLEDE NB)(INCIDENCIA). En el caso de TEDIMEL-A si bien la frecuencia de casos en las mujeres continúa siendo al final del período superior a la hombres, la elevada frecuencia relativa del melanoma en el sexo femenino en el año 2000 (61,54% en mujeres vs 38,46% en hombres) ha facilitado el incremento relativo de la casuística del melanoma en el sexo masculino.

La edad media de la muestra de TEDIMEL-A fue de 55,41 años. A lo largo del estudio pudimos observar un aumento marcado de MC en el grupo de adultos, principalmente en los pacientes de edad comprendida entre 30 y 59, así como en el grupo de edad más avanzada, de 60 a 100 años. Sin embargo, la

frecuencia de MC en grupos de edades más jóvenes (de 0 a 30) permaneció estable, e incluso con cierta tendencia a la baja al final del estudio. Markovic SN *et al.* comprobaron que la media de edad de los MC en EEUU era de 57 años, y que la mitad de los casos ocurrían en personas entre 35 y 65 años. Ríos L *et al.* publicó en el 2013 los datos obtenidos del registro nacional de MC en España desde 1997 a 2011 con un total de 13.128 melanomas. La edad media de los pacientes de esta serie fue de 57 años (IC 95%: 56,4 a 57), con una mediana de 58 años, resultados muy similares a los de nuestra muestra. Se observó un incremento estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ) de la edad del paciente en el momento del diagnóstico en función del año en el que el paciente se diagnosticó. Por cada año en curso la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico aumentó en 0,333 años (IC 95%: 0,258 a 0,409). Este aumento anual en la edad del diagnóstico inicial se observó tanto en hombres (0,337; IC 95%: 0,226 a 0,448) como en mujeres (0,316; IC 95%: 0,213 a 0,418). Este aumento progresivo de la edad a lo largo del estudio ocurre también en nuestra serie, hecho que llama la atención por ir en contra de la creencia popular de que el MC estaba aumentando en población joven.

### [Mejora del pronóstico inicial del melanoma en Andalucía durante el período 2000-2009](#)

El Proyecto TEDIMEL-A ha permitido documentar un incremento del 78,54% en el diagnóstico del melanoma durante la década 2000-2009. Teniendo en cuenta el leve incremento observado en los tumores con estadios intermedios y avanzados (T2-T4), el ascenso significativo de la frecuencia de melanoma

podría ser explicado principalmente por el incremento en el diagnóstico de los tumores en estadios Tis-T1, de buen pronóstico inicial (figura X).

El incremento de la frecuencia de melanoma, combinado con la estabilización de la mortalidad por este tipo tumoral observada en las últimas décadas, ha generado un intenso debate en la literatura que ha llevado al planteamiento de diferentes hipótesis. Estudios del ámbito de la dermatopatología han sugerido la posibilidad de “sobrediagnóstico” o “sobredeclaración” de melanomas como explicación de este comportamiento epidemiológico (REF 6 JAAD). El incremento significativo y real de melanomas in situ, junto con un posible sesgo de adelanto diagnóstico, y la existencia reconocida de lesiones morfológicamente malignas pero biológicamente benignas han sido consideradas responsables de la disociación entre la frecuencia creciente del melanoma y la estabilización de la mortalidad específica por este tipo tumoral.

Welch et al. observaron un incremento de 2,4 veces en la incidencia de MC en un estudio de 15 años, incremento que se correspondió exactamente con el incremento de 2,5 veces de la tasa de biopsia de lesiones pigmentadas (REF 7 JAAD). Esto llevó a los autores a sugerir que el incremento de la frecuencia de MC se relacionaba más con el “sobrediagnóstico” de melanomas “finos” que con un incremento real en la incidencia de melanoma (REF 7 JAAD). Sin embargo, un reciente estudio de base poblacional describió una incidencia creciente de MC en todas las categorías de estadificación tumoral (T), incluyendo los melanomas más profundos (T4), hallazgo que no podía ser explicado exclusivamente por la mejora del diagnóstico precoz de melanomas finos mediante el *screening* intensivo (REF 8,9 JAAD).

La frecuencia creciente de tumores con estadios Tis-T1, melanomas “finos” o de pronóstico inicial favorable, podría no ser suficiente para explicar una mejora teórica en el diagnóstico precoz del melanoma. Sin embargo, como se ha observado en el análisis multivariante este incremento en los tumores Tis-T1 observado en las unidades de Dermatología de la Comunidad Autónoma de Andalucía puede explicarse parcialmente por los esfuerzos de las unidades de melanoma y los centros de Atención Primaria para proporcionar circuitos de derivación inmediata para pacientes con lesiones sospechosas de melanoma.

No obstante, y a pesar de la posibilidad de “sobrediagnóstico” y de la existencia de lesiones *borderline*, la mejoría en la accesibilidad a los centros de dermatología han permitido atraer a las unidades de lesiones pigmentadas a pacientes que no hubieran acudido en las condiciones previas de accesibilidad. Se precisan estudios posteriores para comprobar si estas mejoras se reflejarán igualmente en la supervivencia global de los pacientes con melanoma.

Al valorar la evolución del índice de Breslow medio a lo largo del estudio se evidenció un aumento muy marcado de los MC en estadio T1 frente al resto de los estadios de los MC (Tis, T2, T3 y T4) que permanecieron estable a lo largo de los 10 años de estudio, presentando esta diferencia significación estadística. ( $p=0,005$ ). Este dato es muy importante ya que el índice de Breslow es el principal factor de pronóstico independiente en el MC, por lo que podemos decir que el aumento en la frecuencia de MC se ha producido a expensas de los de buen pronóstico por un diagnóstico precoz de la enfermedad. De hecho, al agrupar a los MC en dos grupos (Tis y T1 frente a T2-T4) evidenciamos como el porcentaje de MC del primer grupo en el primer año de estudio era de 51,72% frente a 62,23% en el último año de estudio ( $p=0,005$ ). Ríos L *et al.*

analizan la evolución de tumores gruesos en periodos de 5 años, demostrando que los tumores gruesos mayores de 4mm no han aumentado su proporción en los 14 años de observación, sin embargo los tumores finos sí han aumentado su proporción en función del tiempo, al igual que la proporción de melanomas *in situ*. Estos datos son coincidentes con los observados en otras áreas geográficas de España, como la realizada por Tejera-Vaquerizo *A et al.*, e incluso fuera de España como la realizada por Criscione *V et al.* en EEUU o la de Hunter *HL et al.* en Inglaterra. En todos estudios se vio un aumento marcado de los melanomas de buen pronóstico inicial con estabilización de los melanomas en estadios T2-T4.

### [Papel explicativo de los factores demográficos -edad, sexo- sobre la mejora en el pronóstico inicial del melanoma](#)

El estudio TEDIMEL-A ha demostrado una mayor frecuencia de melanomas con pronóstico inicial favorable en las mujeres con respecto a los hombres (54,65% vs 45,35%), con una diferencia también favorable en cuanto al espesor de Breslow medio en las mujeres incluidas en el estudio (1,79mm vs 2,38mm). Esta ventaja en el pronóstico inicial del melanoma ha sido también observada en pacientes de edad media.

Esta ventaja pronóstica fue también demostrada mediante odds ratios y coeficientes de correlación que confirmaron la existencia de asociación entre el sexo femenino y la edad media del paciente y la posibilidad de identificar el melanoma con un estadio de buen pronóstico. Estos resultados coinciden con estudios previos en los que el pronóstico final del melanoma estaba claramente

determinado por la edad y el sexo del paciente<sup>7</sup>. Mervic et al. confirmaron un a mediana del espesor de Breslow significativamente superior en hombres de edad media comparado con mujeres del mismo grupo de edad (0,83mm vs 0,75mm,  $p < 0,001$ ), una diferencia que no resultó significativa en los grupos de edad más avanzada (1,04mm vs 1,00mm,  $p = 0,47$ ). En la misma serie las metástasis fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (16,80% vs 13,00%,  $p < 0,001$ )<sup>4</sup>. Además, la supervivencia específica por el melanoma y la supervivencia libre de recurrencia fueron significativamente inferiores en los hombres comparado con las mujeres, lo que llevó a los autores a concluir que el sexo era un predictor pronóstico independiente en el paciente con melanoma, con una ventaja de supervivencia para las mujeres jóvenes y de edad media con melanoma<sup>4</sup>.

No obstante, una valoración más detallada de los resultados estadísticos nos proporciona información de interés sobre la fuerza de las asociaciones observadas entre la edad y el sexo y el pronóstico inicial del melanoma, y hasta qué punto estas variables independientes explican las variaciones observadas en los resultados primarios (espesor de Breslow, proporción de tumores Tis-T1). En este estudio, aunque tanto el coeficiente de correlación "r" como el coeficiente de determinación  $R^2$  confirman la asociación significativa y directa entre las variables mencionadas, la fuerza de esta asociación, en base a la magnitud de estos estadísticos, debe considerarse débil. En este sentido, edad y sexo, explicaron en el análisis independiente un 3% y un 1% de la variación observada en la variable de respuesta, respectivamente. En el análisis agregado ambas variables alcanzaron a explicar el 3,64% de la variación observada en la proporción de tumores Tis-T1. Dicho de otro modo, estas



variables demográficas no permitieron explicar el 96% de la variación de la variable de respuesta observada en el estudio. Por ello y a pesar de la demostración de odds ratios y coeficientes de correlación significativas, la debilidad de la asociación debe evitar que estas variables sean consideradas como factores predictores sino como “explicativas” parciales del pronóstico del paciente. Por otro lado, la incorporación de estos estadísticos a los estudios dirigidos a la identificación de predictores o determinantes pronósticos nos ayudará a reducir la posibilidad de sobreestimación de los efectos de las variables explicativas. Esta consideración podría tener también connotaciones desde el punto de vista preventivo. Así, Goldberg y cols. analizaron los datos de *screening* del melanoma al objeto de identificar factores asociados a la identificación de melanoma y a partir de dicho análisis diseñar un modelo preventivo dirigido a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar un melanoma. Entre los factores que incrementaron la posibilidad de melanoma se encontraron la edad >50 años y el sexo masculino de lo que los autores concluyeron que los esfuerzos del *screening* deben redirigirse a estos grupos de pacientes con mayor probabilidad de presentar un melanoma (p. ej. hombres y pacientes con edad >50 años)<sup>8</sup>. En este estudio aunque las odds ratios alcanzaron el umbral de significación estadística no se proporcionó información sobre el potencial explicativo de estas variables sobre la posibilidad de identificar un melanoma.

La explicación de que el sexo femenino constituya un factor de buen pronóstico independiente para el melanoma parece que se debe a las diferencias biológicas existentes entre ambos sexos, aunque todavía no se ha aclarado completamente. En un principio se pensó que esta diferencia de pronóstico en

todos los aspectos de progresión (Breslow, ulceración, localización...) se debía a la acción de los estrógenos sobre el MC, comprobándose posteriormente que en mujeres postmenopáusicas, donde los niveles de estrógenos disminuyen considerablemente, se mantenía el pronóstico favorable frente al sexo masculino. Por ello se piensa que la causa de esta diferencia entre sexos pueda ser multifactorial, influyendo los receptores androgénicos de algunas líneas celulares del melanoma, las diferencias sexuales en el estrés oxidativo (en concreto en el metabolismo la vitamina D) o la existencia de diferencias inmunológicas de base entre ambos sexos.

### [Papel explicativo de los factores relacionados con la provisión de servicios sanitarios sobre la mejora en el pronóstico inicial del melanoma](#)

Las variables explicativas que han demostrado asociación con la probabilidad de diagnosticar melanoma con estadios Tis-T1 han sido el diagnóstico durante el período 2005-2009, la implantación entre las unidades de dermatología y los centros de Atención Primaria de circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma y el diagnóstico de melanoma en las provincias de Málaga, Granada y Sevilla. La única variable que demostrada como explicativa en el análisis univariante que no ha confirmado este papel explicativo del diagnóstico de melanoma con buen pronóstico inicial ha sido la disponibilidad de teledermatología.

## Influencia de la mejora en la accesibilidad a la atención especializada en el diagnóstico de melanoma de pronóstico inicial favorable

La tendencia observada durante los 10 años de estudio en el diagnóstico de melanoma de pronóstico inicial favorable presentó un punto de inflexión significativo a partir del año 2005, con ventaja en cuanto al pronóstico inicial para los melanomas diagnosticados en el período 2005-2009. Este hito temporal coincide como hecho más relevante con la entrada en vigor del Decreto 96/2004 por el que se establece la garantía de plazo de respuesta en procesos asistenciales, primeras consultas de asistencia especializada y procedimientos diagnósticos en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Este Decreto obligó a los centros y unidades del ámbito público a garantizar un plazo máximo para las consultas en Atención Especializada de 60 días desde la solicitud de consulta por parte del médico de Atención Primaria. Esta garantía se acompañó de la implantación de una norma de 15 días como demora máxima para pacientes con lesión sospechosa de cáncer de piel, lo que también obligó a las unidades de dermatología a establecer procedimientos y circuitos ágiles que garantizaran el cumplimiento de esta norma. Durante las últimas décadas otros países del entorno europeo han implantado regulaciones similares con resultados variables. En el Reino Unido, la “regla de las 2 semanas” que obligaba a la atención de cualquier paciente con sospecha de cualquier proceso oncológico con anterioridad a 15 días, no alcanzó los resultados esperados en términos de diagnóstico precoz y detección de cáncer de piel. El 90% de las derivaciones realizadas bajo la “regla de las 2 semanas” se relacionaron con tumores no relevantes en las auditorías completadas.

Los estudios disponibles en la literatura que analizan el impacto de los tiempos de espera hasta el diagnóstico y/o tratamiento del cáncer y la supervivencia del mismo han ofrecido resultados discordantes. La mayoría de los estudios se limitan a describir si los tiempos de espera para el diagnóstico y/o tratamiento superan los umbrales recomendados por las sociedades científicas, con escasos estudios que analicen la asociación entre el retraso diagnóstico y/o terapéutico y la supervivencia del paciente. Además, los escasos estudios que analizan esta asociación enfrentan la demora para el tratamiento quirúrgico del cáncer con la supervivencia sin que hayan demostrado en el cáncer colorrectal y cáncer de mama, entre otros, que esta demora quirúrgica determine el pronóstico de supervivencia del paciente. Ninguno de estos estudios incorpora al análisis el período de tiempo desde la identificación de síntomas o lesiones sospechosas y el establecimiento del juicio clínico o diagnóstico del cáncer en el ámbito de la atención especializada. El interés de incorporar este período de tiempo al análisis reside en que se trata del período de espera que puede presentar una variabilidad más amplia que sí podría tener un efecto sobre el pronóstico del paciente. Es además en este período de tiempo en el que el margen de mejora suele ser habitualmente mayor. Los estudios que analizan las demoras quirúrgicas enfrentan períodos de tiempo de 0-3 meses vs 3-6 meses en el caso de un estudio sobre cáncer de próstata, o de 25-38 días vs 39-62 días en un estudio sobre cáncer de mama. La proximidad de los períodos analizados podría justificar en cierto modo la falta de diferencias. Sin embargo, En la Comunidad Autónoma de Andalucía, con anterioridad a la implantación del Decreto 96/2004 las demoras superiores a 6 meses constituían la norma general, con extremos de espera incluso superiores a 12-

18 meses para la primera consulta en Atención Especializada. Por lo tanto las demoras comparadas en TEDIMEL-A habrían sido de 0-60 días en el período 2005-2009 frente a una demora ilimitada, y en muchos casos superior a 180 días en el período 2000-2004.

Si bien los estudios disponibles no resultan claros en cuanto al impacto de las demoras diagnósticas en la supervivencia del paciente, el incremento de la proporción de tumores con buen pronóstico inicial (Tis-T1) puede proporcionar beneficios en cuanto a la morbilidad asociada al procedimiento terapéutico. En el caso del melanoma, una vez diagnosticado y cuantificado el espesor de Breslow se recomienda la resección de los márgenes de seguridad como intervención quirúrgica adyuvante que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de recurrencia. La amplitud del margen de seguridad a extirpar depende del espesor de Breslow del tumor primario como queda establecido en las recomendaciones actualmente aceptadas (Tabla 14).

**Tabla 14.** Recomendaciones sobre el margen de seguridad a practicar  
en función del espesor de Breslow

<b>Tumor</b>	<b>Margen recomendado</b>
<b>Tis, melanoma <i>in situ</i></b>	<b>0,5cm</b>
<b>T1, Breslow <math>\leq 1,00\text{mm}</math></b>	<b>1cm</b>
<b>T2, Breslow 1,01-2,00mm</b>	<b>1-2cm</b>
<b>T3, Breslow 2,01-3,99mm</b>	<b>1-2cm*</b>
<b>T4, Breslow <math>&gt;4\text{mm}</math></b>	<b>2cm</b>

*\*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.*

Teniendo en cuenta estas recomendaciones y los resultados observados en TEDIMEL-A, al final del período de estudio se ha podido reducir la necesidad de ampliaciones superiores a 1cm en hasta un 10,51% (51,72% de tumores Tis-T1 en 2000 y 62,23% de tumores Tis-T1 en 2009). Las resecciones de márgenes de seguridad superiores a 1cm suelen requerir para su reconstrucción injertos o colgajos locales, técnicas quirúrgicas asociadas a una mayor morbilidad que el cierre directo con que se suelen resolver la práctica totalidad de exéresis de márgenes de seguridad inferiores a 1cm.

Por otro lado, la biopsia selectiva de ganglio centinela como procedimiento de estadificación está indicada en tumores con estadio  $\geq T1b$ , sin que esta técnica deba ser recomendada en pacientes con melanomas Tis y T1a (sin ulceración ni índice mitótico  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>) (tabla 1). Es por ello que el incremento en la frecuencia de melanoma observado en TEDIMEL-A se corresponde con un incremento de la frecuencia de tumores que inicialmente, y en función de la presencia de ulceración o mitosis, no precisarían de BSGC, y por lo tanto con menor probabilidad de presentar morbilidad asociada.

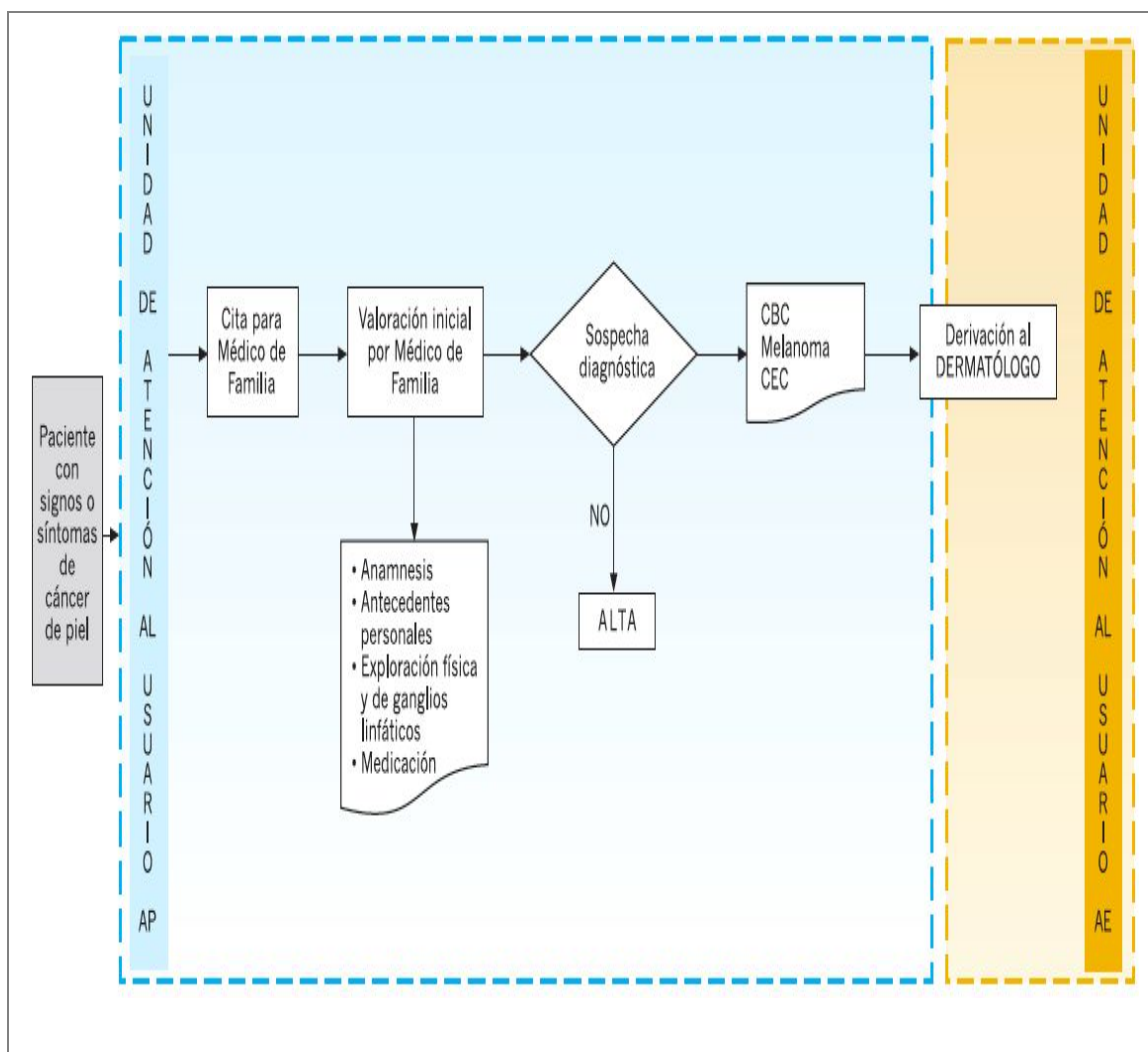
## Circuitos específicos para la atención de pacientes con lesiones sospechosas de melanoma

La entrada en vigor del Decreto 96/2004 se acompañó del desarrollo e implantación de los procesos asistenciales integrados (PAI), estrategia que la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía venía desplegando desde el año 2000 en el marco del Primer Plan de Calidad “Nuevas Estrategias para la Sanidad Andaluza”, y que se consolida y refuerza en los Planes de Calidad 2005-2008 y 2010-2014.

En 2002 se publica la primera edición del PAI Cáncer de Piel, de cuya segunda edición está prevista su publicación en 2014. El objetivo principal de este Proceso Asistencial consistió en definir el *“conjunto de actividades destinadas a la prevención, al diagnóstico precoz y al tratamiento integral (médico, quirúrgico y de apoyo) del cáncer de piel en pacientes procedentes de AP (consultas médicas y pediátricas, servicios de urgencias) y/o AE”*. Se trataba de definir los circuitos, procedimientos y responsables que hicieran posible el diagnóstico y tratamiento precoz del paciente con cáncer. Para ello, el PAI definió las arquitecturas o flujos de pacientes, ámbitos asistenciales para cada actuación y normas de calidad cuyo cumplimiento permitiría garantizar el máximo nivel de calidad en la atención al paciente con cáncer de piel (figura 24).

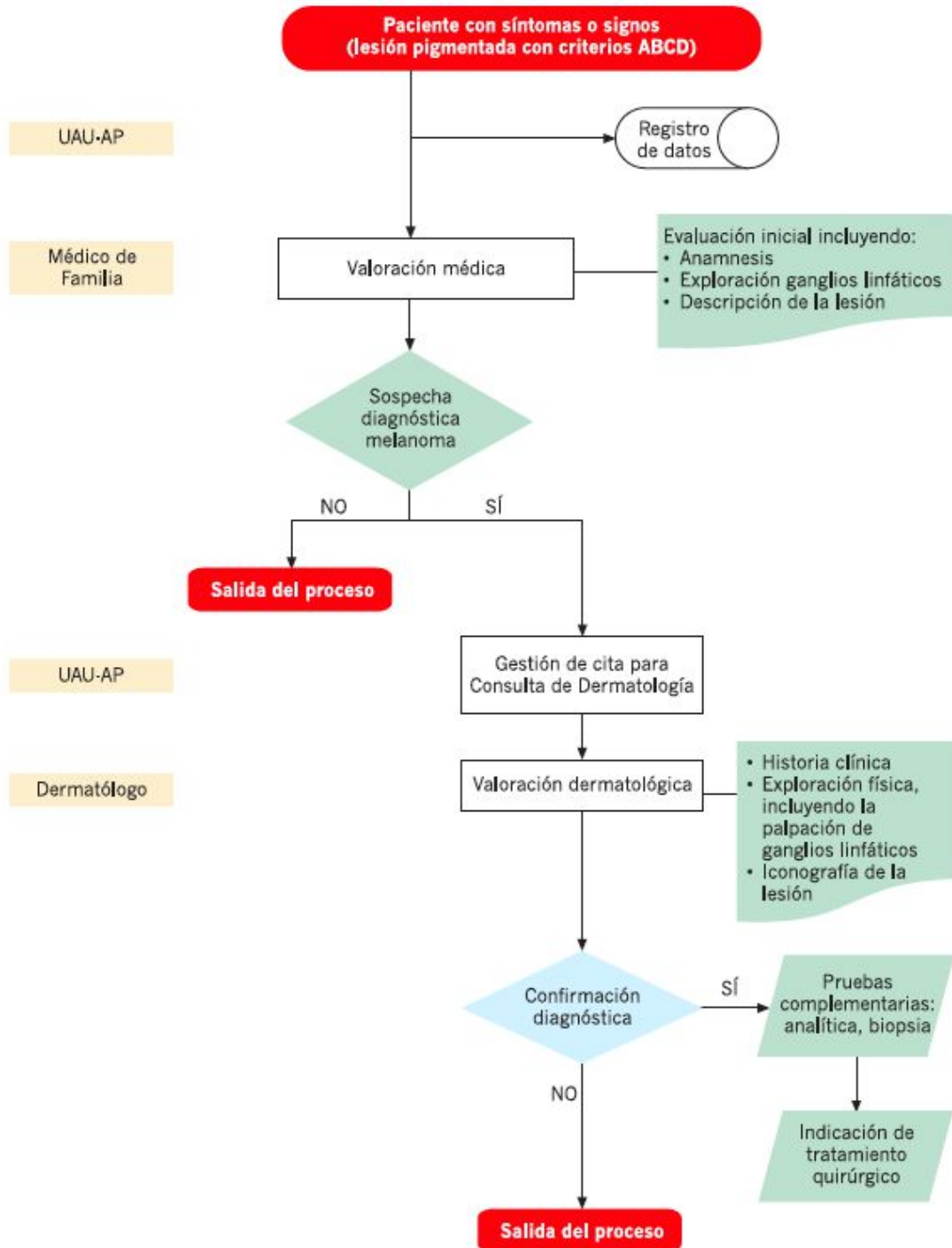
**Figura 24.** Arquitectura del Proceso Asistencial Integrado

Cáncer de Piel (versión 2003).





## ARQUITECTURA DE PROCESOS NIVEL 3, DIAGNÓSTICO DEL MELANOMA



Entre las normas de calidad e indicadores definidos por el PAI Cáncer de piel se incluyeron indicadores relacionados con la accesibilidad a la atención especializada y entre ellos el “*Tiempo de espera desde que se solicita cita desde Atención Primaria para Dermatología inferior a 15 días hábiles*” (figura 25). De la misma forma se recomienda una “demora quirúrgica inferior a 2 semanas” (figura 26).

**Figura 25.** Normas de calidad del Proceso Asistencial Integrado

Cáncer de Piel (versión 2003).

INDICADOR	CRITERIO DE CALIDAD
Cáncer de piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de correlación entre el diagnóstico clínico (dermatológico) e histopatológico superior al 80%.</li> <li>• Tiempo de espera desde que se solicita cita desde Atención Primaria para Dermatología (menos de 15 días hábiles).</li> <li>• Tiempo de emisión de informes anatomopatológicos (menos de 7 días).</li> <li>• Reclamaciones:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lugar, origen.</li> <li>- Número de reclamaciones/pacientes atendidos/año.</li> <li>- Análisis individualizado de reclamaciones.</li> </ul> </li> </ul>

Con estas normas de calidad se contaba ya en el ámbito de la Dermatología con normativa similar a la desarrollada en otros países (p. ej. regla de las 2 semanas británica) y orientada a facilitar el diagnóstico precoz de los pacientes con cáncer. Esta normativa exigió a las unidades de Dermatología una reorganización de los recursos asistenciales dedicados a la atención al paciente con cáncer de piel, y melanoma en particular, que les permitiera implantar localmente las arquitecturas y normas propuestas por el PAI Cáncer de Piel. Esta adaptación local del PAI se llevó a cabo en cada una de las unidades de Dermatología del SSPA mediante la implantación de diferentes procedimientos o circuitos específicos para la atención al paciente con cáncer de piel. La mayoría de las unidades procedieron a generar circuitos diferenciados por los que cualquier médico de Atención Primaria, ante la sospecha de un cáncer de piel, pudiera remitir al paciente de forma directa para su atención en un plazo inferior a las 2 semanas. Esta derivación prioritaria se llevaba a cabo, en función de la unidad, mediante carta de derivación presentada directamente por el paciente en la unidad de dermatología, mediante consulta telefónica entre el médico de Atención Primaria y el dermatólogo, a través de los servicios de atención al usuario y en algunos centros mediante telemedicina (figura 27). La gestión administrativa de estos circuitos requirió la creación de agendas específicas para la atención de estos pacientes, lo que impulsó en nuestro medio la creación de las Unidades de Lesiones Pigmentadas, Unidades de Cáncer de Piel y Unidades de Melanoma en muchos de estos centros.

La implantación o existencia de estos circuitos específicos independientemente del vehículo de comunicación entre los dos niveles asistenciales fue la variable

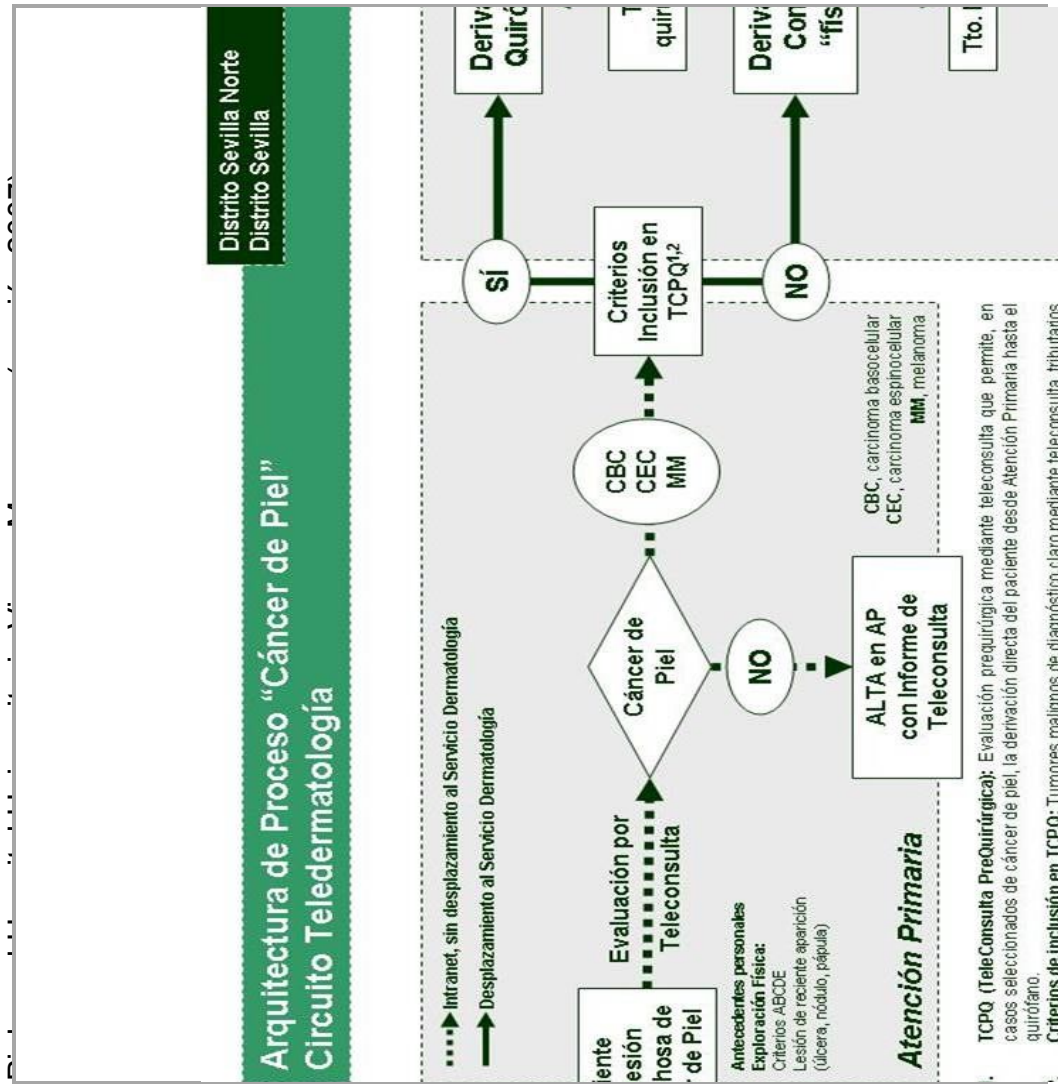
incorporada al estudio TEDIMEL-A, variable que ha demostrado un papel explicativo relevante sobre el pronóstico inicial del paciente con melanoma (OR multivariante=1,59 p=0,0025).

**Figura 26.** Arquitectura del Proceso Asistencial Integrado

Cáncer de Piel (versión 2003).

INDICADOR	CRITERIO DE CALIDAD
<b>Melanoma:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Demora quirúrgica menor de 1 semana.</li><li>• Proporción de informes anatomopatológicos en los que constan:<ul style="list-style-type: none"><li>- Melanoma <i>in situ</i> o infiltrante.</li><li>- Grosor máximo tumoral (índice de Breslow).</li><li>- Existencia o no de ulceración.</li><li>- Nivel de Clark.</li><li>- Existencia o no de metástasis.</li><li>- Número de ganglios afectados.</li></ul></li></ul>

Figura 27. Implantación local del Proceso Asistencial Integrado Cáncer de



Variabilidad geográfica en la frecuencia de diagnóstico de melanoma con pronóstico inicial favorable

A pesar del ámbito geográfico del estudio, TEDIMEL-A identificó diferencias en cuanto al pronóstico inicial del melanoma en función de la provincia en la que el paciente fue atendido. Así, aquellos casos de melanoma diagnosticados y

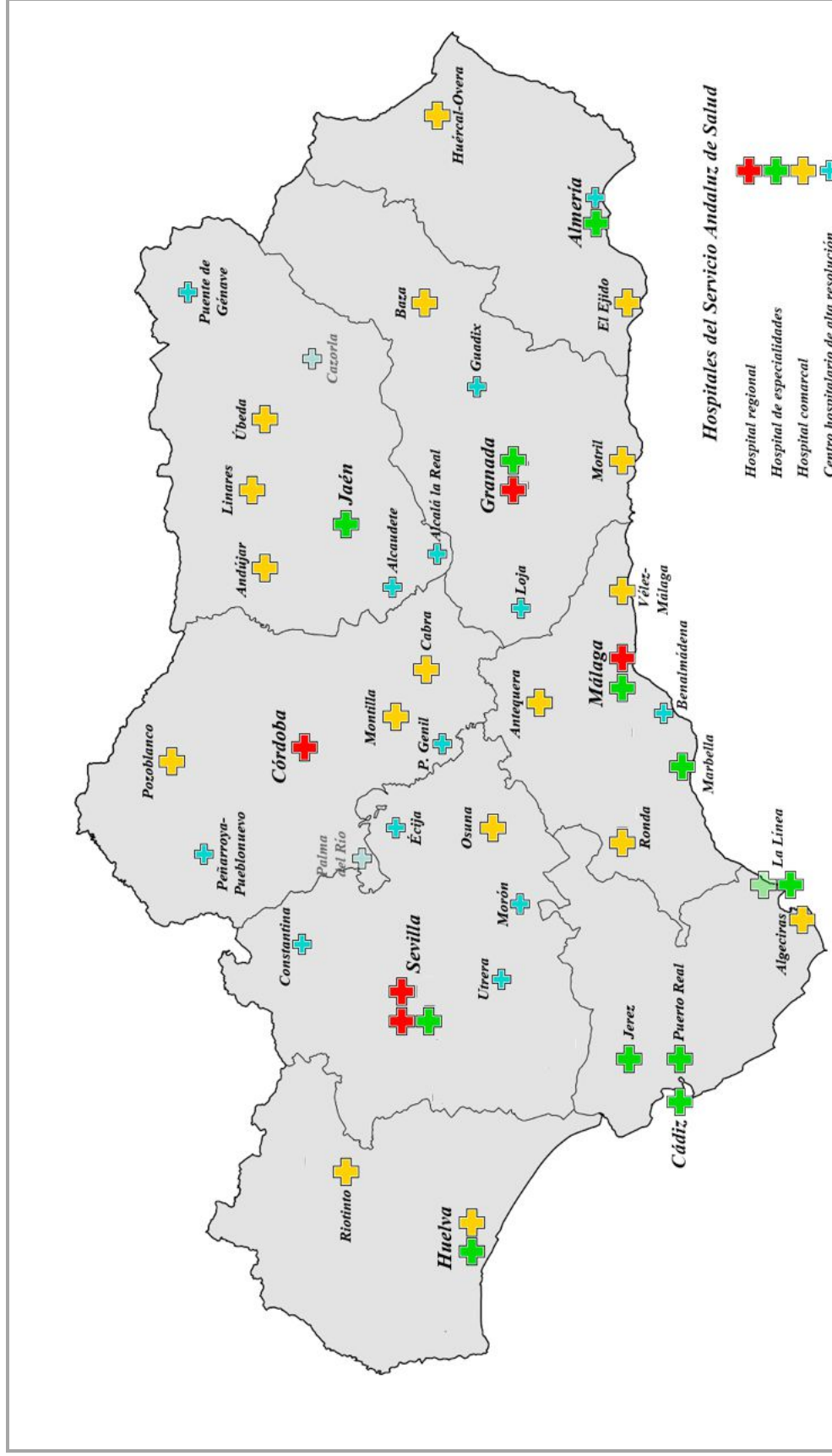
tratados en Málaga, Granada y Sevilla presentaron una OR de diagnóstico de melanoma con pronóstico inicial favorable de 1,89 ( $p=0,003$ ) con respecto al resto de provincias.

Aunque este hallazgo probablemente tenga una justificación multifactorial, y probablemente con implicaciones sociodemográficas, desde el punto de vista de los determinantes relacionados con la provisión de servicios analizados en TEDIMEL-A la única diferencia destacada se refiere a la diferente distribución de hospitales regionales, de especialidades y comarcales en cada una de las provincias (figura 28). El 80% de los hospitales regionales de la Comunidad Autónoma de Andalucía están ubicados en las provincias de Málaga, Granada y Sevilla, provincias en las que se ha demostrado la ventaja pronóstica en los pacientes con melanoma. La posible influencia de la distribución de los centros sobre el papel de la provincia de diagnóstico en el pronóstico del melanoma podría por lo tanto explicarse como factor de confusión de esta asociación. En este sentido, el tipo de hospital fue identificado como variable explicativa en el análisis univariante (OR hospital regional=1,22  $p=0,003$ ), papel que se atenuó hasta hacerse no significativo en el análisis multivariante (OR hospital regional=1,08  $p=0,73$ ), lo que permite concluir que la tipología del centro en el que se diagnostica puede incluirse entre los factores que determinan la variabilidad pronóstica observada en las diferentes provincias de la Comunidad Autónoma.

La variabilidad geográfica en cuanto al pronóstico inicial del melanoma puesta de manifiesto en TEDIMEL-A ofrece una hipótesis de trabajo del máximo interés incluso intersectorial.



Figura 28. Dotación provincial de centros hospitalarios del Servicio Andaluz de Salud.





## Impacto de las campañas de prevención en el pronóstico inicial del paciente con melanoma

En TEDIMEL-A la participación activa u organización de campañas de prevención por parte de las unidades de dermatología participante no demostró un papel explicativo de las diferencias observadas en la frecuencia de melanoma con pronóstico inicial favorable (Tis-T1). Con respecto a las campañas de prevención primaria es probable que un período de 10 años, como el periodo de estudio de TEDIMEL-A, no pueda considerarse un marco temporal suficiente para objetivar el impacto favorable de cambios de conducta de la población con respecto a la protección solar.

Con respecto a las campañas de prevención secundaria, las unidades de dermatología de TEDIMEL-A participaron en campañas globales organizadas por instituciones oficiales y sociedades científicas, como la del Euromelanoma, así como en campañas locales organizadas por las propias unidades y dirigidas a poblaciones diana más específicas. Este es el caso de las campañas desarrolladas por la Unidad de Dermatología del Hospital Costa del Sol, basadas en la promoción del diagnóstico precoz del melanoma en ámbitos poblacionales de riesgo (playas, campos de golf, estudiantes, etc). Aunque las campañas como las del Euromelanoma han demostrado éxito en cuanto a la mejora de la concienciación de la población en cuanto al riesgo de cáncer de piel y su prevención, los beneficios de estas campañas en cuanto a la mejoría del diagnóstico precoz y de pronóstico del melanoma está pendiente de ser estudiada.

## Impacto de la teledermatología en el pronóstico inicial del paciente con melanoma

El análisis univariante aplicado demostró el papel explicativo de la disponibilidad de aplicaciones de teledermatología para el *screening* de lesiones sospechosas de melanoma sobre la frecuencia de melanomas diagnosticados con estadios Tis-T1 (OR=1,34 p<0,001). Sin embargo, este papel explicativo se atenuó en el modelo multivariante aplicado (OR=1,00 p=0,96), en el que la teledermatología fue analizada de forma conjunta con el resto de variables relacionadas con la provisión de servicios sanitarios, entre ellas la disponibilidad de circuitos específicos para la atención de pacientes con sospecha de melanoma. Este efecto de pérdida de la capacidad explicativa de la disponibilidad de teledermatología en el modelo multivariante se justifica por su papel como factor de confusión de la asociación entre la existencia de circuitos específicos y el incremento de la frecuencia de tumores Tis-T1. En efecto, la disponibilidad de teledermatología está asociada con el desenlace, diagnóstico de tumores Tis-T1, independientemente de su asociación con la disponibilidad de circuitos específicos; además, la disponibilidad de teledermatología no es un escalón intermedio obligatorio entre la disponibilidad de circuitos específicos y el diagnóstico de melanomas Tis-T1, con lo que se cumplen los requisitos para la definición del concepto de factor de confusión. Es decir, la teledermatología se encuentra, en algunos de los centros participantes, entre los circuitos específicos puestos en marcha para la atención al pacientes con sospecha de melanoma.

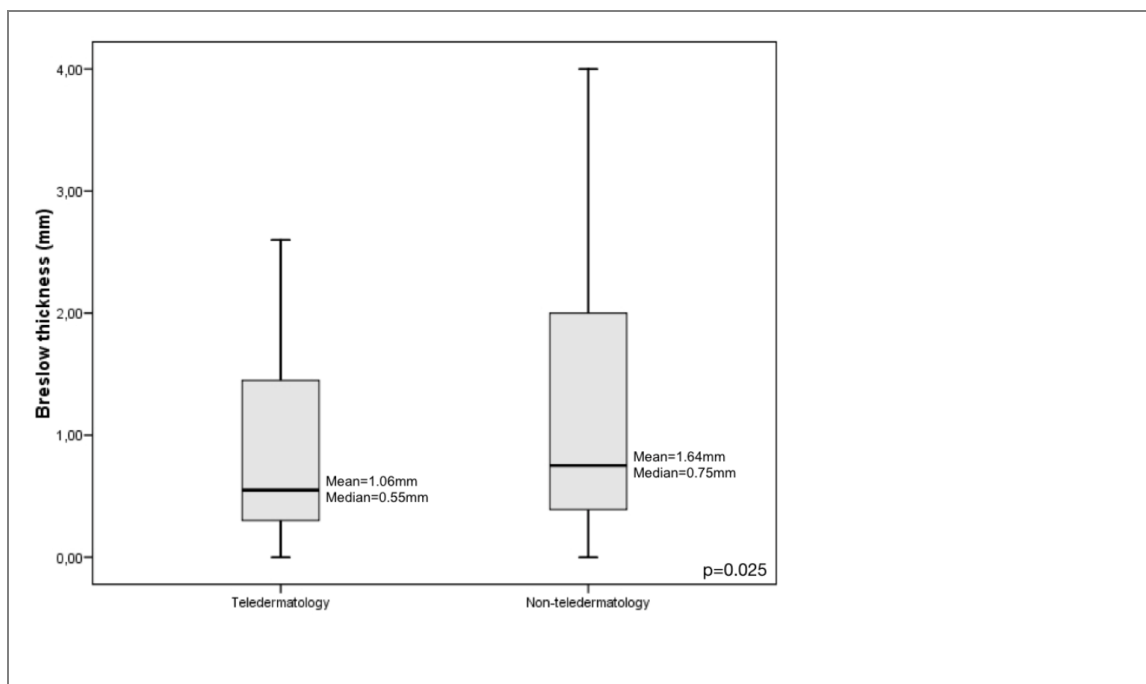
En Andalucía, los centros de Atención Primaria comenzaron la implantación de aplicaciones de teledermatología en 2003 con el objeto de acortar las demoras

para la atención por el especialista de los pacientes con lesiones sospechosas de cáncer de piel. La implantación de la teledermatología no fue homogénea en los centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía a pesar de que los centros en los que la telemedicina se implantó en la práctica clínica habitual mejoraron de forma significativa la accesibilidad de los pacientes con cáncer de piel a las unidades de dermatología. Además, un reciente estudio longitudinal del mismo grupo de investigación de la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario Virgen Macarena ha demostrado que aquellos pacientes diagnosticados de melanoma mediante teledermatología presentaron un espesor de Breslow inferior al de los pacientes atendidos y diagnosticados siguiendo los procedimientos convencionales (espesor de Breslow medio 1,06 vs 1,64  $p=0,03$ ).

Esta ventaja en el pronóstico inicial obtenida por medio de teledermatología puede ser relacionada con el acortamiento demora para la atención por el dermatólogo aunque es necesario mencionar otros factores concurrentes. Los centros de Atención Primaria de la Red de Teledermatología del Área Hospitalaria Virgen Macarena cuentan con formación específica y 10 años de experiencia específica en el diagnóstico del cáncer de piel y del melanoma. En este sentido, el menor umbral de sospecha de melanoma aplicado por los médicos de Atención Primaria de los centros de la Red de Teledermatología y por otra parte la familiarización de la población adscrita a estos centros en cuanto a la disponibilidad de un sistema de consulta rápida ha podido contribuir a la detección de lesiones que en otras condiciones de accesibilidad no hubieran sido consultadas. Por lo tanto, los beneficios de la teledermatología se asociaron no solo con la validez como instrumento diagnóstico de las imágenes

transmitidas sino también, y probablemente de forma más relevante, con la mejora de los conocimientos y habilidades de los médicos de Atención Primaria y la reorganización del acceso de los pacientes y los cambios en los procedimientos de trabajo de los médicos de Atención Primaria y de la unidad de dermatología como consecuencia de la implantación de la teledermatología. En definitiva, los resultados de este estudio representan la primera aportación en la literatura del impacto de la teledermatología sobre un indicador de salud de la población como es la mejora en el diagnóstico de melanoma con pronóstico inicial favorable.

**Figura 29.** Espesor de Breslow medio en los grupos de pacientes diagnosticados mediante teledermatología y procedimientos convencionales. Tomado de *Moreno-Ramirez D y cols. Archives of Dermatology 2012*



La preparación del manuscrito en el que se describe el estudio TEDIMEL-A ha seguido las recomendaciones de la Declaración STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la comunicaciones de estudios observacionales.

Las principales limitaciones potenciales del estudio TEDIMEL-A derivan potencialmente de la naturaleza prospectiva del estudio.

Una segunda limitación potencial se relaciona con las variables de respuesta analizadas (espesor de Breslow y porcentaje de melanomas con estadio Tis-T1) y la ausencia de un análisis de supervivencia. El objetivo de TEDIMEL-A consistía en confirmar si las estrategias de mejora de la accesibilidad a la atención especializada y otras intervenciones orientadas a la mejora del diagnóstico precoz del melanoma han proporcionado resultados en este sentido. El diagnóstico y tratamiento precoz representa la primera y única intervención con posibilidad de mejorar la supervivencia del paciente con melanoma. Además, el concepto de diagnóstico “precoz” debe asociarse necesariamente al diagnóstico en un estadio incipiente que permita un tratamiento con intención curativa. Es por ello que TEDIMEL-A aplica como medidas de resultado el estadio-T como un indicador *proxy* o variable intermedia o subrogada del pronóstico inicial del paciente. En este sentido el espesor de Breslow, y su equivalente como variable cualitativa el estadio T, continúan aceptándose por el *American Joint Committee on Cancer* como los principales predictores del pronóstico del paciente en el momento del diagnóstico y en ausencia de metástasis a distancia; mientras que los

pacientes con tumores en estadios Tis o T1 presentarán una supervivencia superior al 90% a los 10 años, prácticamente similar a personas sin melanoma, aquellos pacientes con estadios T más avanzados se asocian con un pronóstico de supervivencia más desfavorable. Por lo tanto, cualquier intervención que permita diagnosticar y tratar el melanoma con el menor espesor de Breslow, y estadio T, posibles proporcionará un mejor pronóstico de supervivencia para el paciente.

Si bien TEDIMEL-A no incluyó un análisis de supervivencia de los pacientes con melanoma diagnosticados durante la década 2000-2009 sí ha demostrado que el principal factor determinante de esta supervivencia, el espesor de Breslow, sí ha mejorado significativamente durante este período.

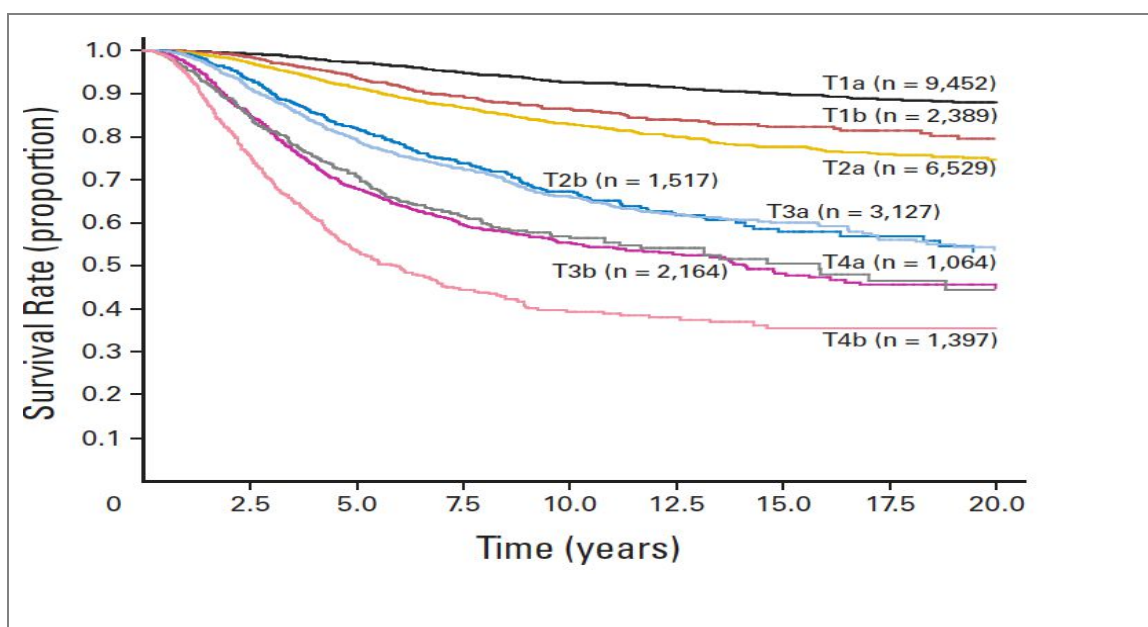
**Una última limitación potencial identificada en el estudio TEDIMEL-A se relaciona con la no inclusión de la presencia de ulceración e índice mitótico en la definición de casos con estadio T1.**

Con respecto al índice mitótico, este factor fue incorporado a la estadificación del melanoma en la última versión de la clasificación TNM de la AJCC en 2009. Por lo tanto, durante la totalidad del período de estudio el índice mitótico no se consideró un factor pronóstico

Con respecto a la ulceración, el grupo coordinador de TEDIMEL-A decidió con posterioridad a la finalización de la recogida de los casos la exclusión de este criterio debido a la ausencia de información relacionada con la presencia o ausencia de ulceración en el 69,40% de los informes de Anatomía Patológica incluidos en TEDIMEL-A. En este sentido, durante los últimos años, y en el caso de la Comunidad Autónoma de Andalucía debido a la inclusión del

informe de Anatomía Patológica entre las normas de calidad del PAI Cáncer de Piel (figura C discusión), se ha avanzado en la estandarización del informe anatomopatológico de los casos de melanoma. Esta estandarización está orientada a reducir al variabilidad en la información descrita en los informes de melanoma, variabilidad que motivó la carencia de información al respecto en la serie de casos de TEDIMEL-A. No obstante, y al objeto de que esta limitación no impida extraer interpretaciones válidas sobre los resultados del estudio, la supervivencia global de los pacientes con estadio T1b (espesor de Breslow  $\leq 1$  mm, con ulceración) a lo largo de la vida queda más próxima a la de los pacientes con melanoma estadio T2a (espesor de Breslow 1,01-2,00 mm, sin ulceración) que a la de los pacientes con estadio T1a (espesor de Breslow  $\leq 1$  mm, sin ulceración) (figura 30).

**Figura 30.** Curvas de supervivencia global del *American Joint Committee on Cancer 2009* de los pacientes con melanoma en función del estadio T (REF).



- 1.- Los resultados obtenidos en el proyecto TEDIMEL-A pueden considerarse representativos y extrapolables al resto de la Comunidad Autónoma de Andalucía en tanto están sustentados en una población de referencia representativa del 65% de la población total de la Comunidad.
- 2.- Se ha producido un aumento en la incidencia de casos nuevos de melanoma cutáneo durante el período de estudio.
- 3.- El aumento de casos se debe principalmente a un aumento de melanomas en estadios precoces (Tis-T1)
- 4.- La edad media del diagnóstico ha permanecido estable a lo largo del estudio.
- 5.- El sexo femenino y la localización en extremidades superiores se relaciona con melanoma de buen pronóstico inicial.
- 6.- Las mejoras en la política asistencial y accesibilidad del paciente a la consulta de dermatología ha demostrado tener un impacto directo en el aumento de melanoma cutáneo con buen pronóstico inicial.
- 7.- El establecimiento de circuitos específicos de atención preferente al paciente con sospecha de melanoma cutáneo, de forma independiente, ha resultado una intervención con impacto favorable sobre el pronóstico inicial del paciente con melanoma cutáneo.



## Bibliografía

Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:679-93.

Salerni G, Teran T, Puig S, Malvehy J, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27: 805-14.

Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Nieto A, Carrasco R, Galdeano R, Bidegain E, et al. Store-and-forward teledermatology in skin cancer triage. Experience and evaluation of 2009 teleconsultations. *Arch Dermatol* 2007;143:479-84.

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.

Spanish National Institute of Statistics web site. Demography and population. Current population 2002-2012. Available at: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_cifraspob.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_cifraspob.htm). Accessed August 29, 2013.

Glusac EJ. The melanoma 'epidemic', a dermatopathologist's perspective. *J Cutan Pathol* 2011;38:264-7.

Welch HG, Woloshin S, Schwartz L. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ* 2005;331:481.

Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009;129:1666-74.

Lee KC, Weinstock MA. Melanoma is up: are we up to this challenge? *J Invest Dermatol* 2009;129:1604-6.

Official Gazette of the Community of Andalusia web site. Decree 96/2004, of March 9th, to establish guaranteed response to healthcare processes, first visits at specialized care, and diagnostic procedures in the Andalusian Public Health System. Available at: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=gr\\_derechosygarantias\\_2](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=gr_derechosygarantias_2). Accessed August 29, 2013.

Health Department of the Regional Government of Andalusia web site. Integrated skin cancer healthcare process. Available at: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p\\_3\\_p\\_3\\_procesos\\_asistenciales\\_integrados/cancer\\_piel/cancer\\_piel.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/cancer_piel/cancer_piel.pdf). Accessed September 3, 2013.

Cox NH. Evaluation of the U.K. 2-week referral rule for skin cancer. *Br J Dermatol* 2004;150:291-8.

Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Perez AM, Carrasco R, Rios JJ, Camacho F. Teledermatology as a filtering system in pigmented lesion clinics. *J Telemed Telecare* 2005;11: 298-303.

Martinez-Garcia S, del Boz-Gonzalez J, Martin-Gonzalez T, Samaniego-Gonzalez E, Crespo-Erchiga V. Teledermatology. Review of 917 teleconsults. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98: 318-24.

Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Martin-Gutierrez FJ, Peral-Rubio F, Rios-Martin JJ, Moreno-Ramirez D. Effect of teledermatology on the prognosis of patients with cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 2012;148:1025-8.

Wartman D, Weinstock M. Are we overemphasizing sun avoidance in protection from melanoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:469-70.

Cokkinides VE, Johnston-Davis K, Weinstock M, O'Connell MC, Kalsbeek W, Thun MJ, et al. Sun exposure and sun-protection behaviors and attitudes among U.S. youth, 11 to 18 years of age. *Prev Med* 2001;33:

Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ, de Vries E, Nagore E, Bulliard JL, et al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against non-melanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol* 2012; 167(suppl 2):99-104.

Stockfleth E, Hinrichs B, Surber C, Christophers E. Prevention initiative for dermatological malignancies: where do we stand? *Br J Dermatol* 2012;167(suppl 2):v-vi.