

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio de la curva de aprendizaje del uso de la microscopía confocal de reflectancia en un grupo de observadores noveles para el diagnóstico de lesiones cutáneas equívocas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Virginia Velasco Tamariz

DIRIGIDA POR

Reyes Gamo Villegas

Pablo Luis Ortiz Romero

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA CURVA DE APRENDIZAJE DEL USO DE LA MICROSCOPIA
CONFOCAL DE REFLECTANCIA EN UN GRUPO DE OBSERVADORES NOVELES
PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES CUTÁNEAS EQUÍVOCAS

PROGRAMA DE DOCTORADO
D9BF-DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

VIRGINIA VELASCO TAMARIZ

DIRECTORES

REYES GAMO VILLEGAS
PABLO LUIS ORTIZ ROMERO

AGRADECIMIENTOS

A mi grupo de confocalistas: Ana, Uxúa, Reyes, Salvador, Ángel...por vuestra generosidad y entrega y por hacer que los viernes sea el mejor día de la semana.

A mi servicio de dermatología del Hospital 12 de Octubre, jefes, adjuntos, residentes, enfermeras y auxiliares, por ser más que compañeros, una gran familia.

A todos los residentes y médicos adjuntos de mi servicio que participasteis en este estudio de forma desinteresada.

A mis pacientes, por haberme enseñado que lo más importante de la medicina no está en los libros.

A mi familia, especialmente a mis padres, Fernando y Ana y mi hermana Paula.

A Carlos, el agradecimiento no cabe en estas páginas. Gracias por ser ejemplo, compañero y apoyo infinito.

ÍNDICE

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	7
ÍNDICE	9
RESUMEN	13
ABSTRACT	17
ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE TABLAS	27
ÍNDICE DE GRÁFICOS	31
LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	33
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1 CÁNCER CUTÁNEO	36
1.2 ESTADO ACTUAL- INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PIEL	38
1.3 CONTROVERSIAS: SOBREDIAGNÓSTICO	40
1.4 TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL CÁNCER CUTÁNEO	43
1.4.1 DERMATOSCOPIA.....	44
1.4.2 DERMATOSCOPIA DIGITAL	46
1.4.3 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	51
1.4.4 ECOGRAFÍA DE ALTA FRECUENCIA	52
1.4.5 MICROSCOPÍA CONFOCAL DE REFLECTANCIA.....	53
1.5 MICROSCOPÍA CONFOCAL DE REFLECTANCIA	53
1.5.1 TÉCNICA	54
1.5.2 REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA	58
1.5.3 PRINCIPALES INDICACIONES	60
1.5.4 PRINCIPALES LIMITACIONES.....	62
1.5.5 CARACTERÍSTICAS DE LA PIEL NORMAL EN MCR	64
1.5.7 PATRONES	74
1.5.8 LESIONES MELANOCÍTICAS EN MCR.....	91
1.5.9 MELANOMA EN MCR	95
1.5. 10 LESIONES NO MELANOCÍTICAS	105
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	123
2.1 EVIDENCIAS PREVIAS	123
2.1.1 Curva de aprendizaje.....	123
2.1.2 Confianza y manejo tras MCR	124
2.1.3 Identificación de estructuras.....	125
3. JUSTIFICACIÓN	129
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	131

5. OBJETIVOS.....	133
6. MATERIALES Y MÉTODOS	135
6.1. DEFINICIÓN DEL ESTUDIO	135
6.2. PARTICIPANTES	135
6.3 PACIENTES: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	136
6.4. DETERMINACIÓN DEL DIAGNÓSTICO	138
6.4.1 CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS:	138
LESIONES BENIGNAS.....	138
LESIONES MALIGNAS.....	138
6.5 DETERMINACIÓN DEL MANEJO DE CADA LESIÓN	140
6.6. DETERMINACIÓN DE LA CONFIANZA EN EL DIAGNÓSTICO	140
6.7 DETERMINACIÓN DEL ANÁLISIS DE PATRONES MCR	141
6.7 EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA LESIÓN	147
6.8. FORMACIÓN DE LA IP Y DE LOS OBSERVADORES NOVELES.....	150
6.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	150
7. RESULTADOS.....	153
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES ANALIZADAS	153
7.2 RESULTADOS DE LA INVESTIGADORA PRINCIPAL	157
7.2.1 EVALUACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS CORRECTOS.....	157
7.2.2 EVALUACIÓN DE LA CONFIANZA DIAGNÓSTICA.....	161
7.2.3 EVALUACIÓN DEL MANEJO DE LAS LESIONES	161
7.2.4 EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA	162
7.2.5 EVALUACIÓN DE LA CURVA DE APRENDIZAJE.....	165
7.3 RESULTADOS DE LOS OBSERVADORES NOVELES	169
7.3.1 EVALUACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS CORRECTOS.....	169
7.3.2 EVALUACIÓN DE LA CONFIANZA DIAGNÓSTICA.....	172
7.3.3 EVALUACIÓN DEL MANEJO DE LAS LESIONES	172
7.3.4 EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA	173
7.3.5 EVALUACIÓN DE LA CURVA DE APRENDIZAJE.....	175
7.4 EVALUACIÓN DEL ANÁLISIS DE PATRONES	179
7.4.1 ANÁLISIS DE PATRONES POR PARTE DEL GRUPO EXPERTO	179
7.4.2 ANÁLISIS DE PATRONES POR PARTE DE LA INVESTIGADORA PRINCIPAL.....	186
7.4.3 ANÁLISIS DE PATRONES POR PARTE DE LOS OBSERVADORES NOVELES	196
8. DISCUSIÓN	201
8.1. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA	201
8.1.1 RESULTADOS EN PRECISIÓN DIANÓSTICA IP.....	202
Lesiones en los que no hubo concordancia entre el diagnóstico MCR y el anatomopatológico por parte de la IP:	207
8.1.2 RESULTADOS DE LOS OBSERVADORES NOVELES	241
EVALUACIÓN DE LOS PATRONES Y ESTRUCTURAS POR OBSERVADORES NOVELES-EXPERTOS/IP	248
8.4 CONFIANZA	258
8.5 MANEJO	262

8.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	270
9. CONCLUSIONES	275
10. BIBLIOGRAFÍA.....	277
11. ANEXOS.....	289

RESUMEN

Introducción

La Microscopía Confocal de Reflectancia (MCR) es una técnica diagnóstica innovadora no invasiva que permite la visualización en tiempo real de epidermis y dermis superficial con una resolución similar a la histológica. Múltiples estudios han evaluado el uso de la MCR para el melanoma y cáncer cutáneo no melanoma y han demostrado una sensibilidad y especificidad elevadas para personal experto en la interpretación de MCR. En los próximos años, se espera la integración progresiva de la MCR en la práctica clínica habitual. Sin embargo, existe un escaso número de profesionales médicos con formación en la interpretación de la técnica.

Objetivos

En este estudio nos proponemos analizar la curva de aprendizaje, validez diagnóstica, concordancia interobservador y potenciales errores diagnósticos de observadores novel en MCR para el diagnóstico de los distintos tipos de cáncer cutáneo. Estos datos son clave para poder diseñar herramientas de entrenamiento en MCR, necesarias para la integración de la técnica en el manejo diario del cáncer cutáneo.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Se analizaron consecutivamente las lesiones cutáneas con diagnóstico clínico/dermatoscópico equívoco. Estas lesiones fueron analizadas por un observador principal (investigador principal o IP) con menos de 1 año de experiencia en MCR, un grupo de 10 observadores noveles sin experiencia en la técnica así como por un grupo de expertos con más de 5 años de experiencia en MCR y analizadas histopatológicamente por un dermatopatólogo experto cuyo diagnóstico se estableció como patrón oro. Todos los participantes (IP, grupo de observadores noveles y expertos) propusieron un diagnóstico y una confianza en el mismo, así como el manejo a realizar antes y después de leer las imágenes de MCR. Durante el estudio, se formó a los observadores noveles en el análisis de la técnica.

Resultados

Se analizaron un total de 175 lesiones, 112 de las cuales eran benignas (64 %), mientras que 63 eran malignas (36 %).

Resultados del IP: 117 de las 175 lesiones evaluadas (66,9%) fueron valoradas correctamente mediante análisis clínico y dermatoscópico por la IP. Tras la evaluación por MCR, se alcanzó un diagnóstico correcto en 148 lesiones (84,7%) ($p=0,0029$). Estos resultados tuvieron una alta concordancia con los resultados obtenidos por el grupo de expertos, con una kappa del 84,1% ($p<0.001$). La

sensibilidad y especificidad para la detección de malignidad fueron del 96,8% y 89,3% (100% y 92,1% para melanoma, respectivamente). La confianza en el diagnóstico se modificó de un valor medio de 7 puntos (DS 1,19) mediante la evaluación clínico-dermatoscópica, a un valor medio de 9,04 (DS 0,86) tras la evaluación por MCR ($p < 0.0001$). El manejo propuesto por el IP tras la evaluación por MCR se modificó en 65 de las lesiones (37% de las lesiones en total).

La tasa de acierto de la IP se modificó a lo largo de la evolución del estudio. Esta mejoría mostró una evolución significativa siendo mayor la probabilidad de acierto a medida que avanzaban las lesiones (Tau de Kendall 0,1127; $p = 0.049$). Analizando los resultados del diagnóstico mediante MCR en cada uno de los cuartiles, se encontró que esta tasa evolucionó de forma positiva pasando desde 79,5% en el Q1, 86,4% en el Q2, 77,3% en el Q3, hasta 95,3% en el Q4. Esta evolución general, se presentó también en el diagnóstico del grupo de MM y CBC, pero no apareció a nivel del diagnóstico de nevus.

Resultados de los observadores noveles: en el análisis clínico/dermatoscópico, los observadores noveles mostraron una tasa de precisión del 46,9%, que se incrementó utilizando la MCR hasta el 57,3%, siendo este aumento estadísticamente significativo ($p = 0.0337$). Esta técnica también aumentó la confianza diagnóstica y modificó el manejo en el 28% de los casos. La sensibilidad y la especificidad para la detección de malignidad fueron del 71,4% y el 82,4% (62,4% y 87,9% para el melanoma, respectivamente).

La tasa de acierto de los observadores noveles mostró una evolución positiva ligera pero significativa (Tau de Kendall 0,0158; $p < 0.0001$). La tasa de aciertos en cada cuartil evolucionó de forma positiva pasando desde el 58% en el Q1, 57,6% en el Q2, 51,8% en el Q3, hasta 61,6% en el Q4, de nuevo significativamente ($p = 0.018$).

Conclusiones

- 1.- La precisión diagnóstica aumenta al utilizar MCR, tanto en la IP como en observadores noveles.
- 2.- La curva de aprendizaje con MCR en observadores noveles muestra una tendencia positiva significativa en los primeros 12 meses de experiencia con la técnica.
- 3.- La confianza diagnóstica aumenta al utilizar MCR, incluso en observadores noveles.
- 4.- El uso de la MCR por observadores noveles modifica el manejo habitual en la práctica clínica.

ABSTRACT

Introduction

Reflectance Confocal Microscopy (RCM) is an innovative non-invasive diagnostic technique that enables real-time visualization of the epidermis and superficial dermis with histologic-like resolution. Numerous studies have assessed the use of RCM for melanoma and non-melanoma skin cancers, demonstrating high sensitivity and specificity when interpreted by skilled personnel. In the coming years, RCM is expected to be progressively integrated into routine clinical practice. However, there is a limited number of medical professionals trained in interpreting RCM, and there is a lack of data on the diagnostic validity of novice observers.

Objectives

This study aims to analyze the learning curve, diagnostic validity, interobserver agreement, and potential diagnostic errors of novice observers (with limited experience) in RCM for diagnosing various types of skin cancer. These data are crucial for designing effective training tools for RCM, necessary for its integration into the daily management of skin cancer.

Material and methods

A prospective observational study was conducted at the Hospital Universitario 12 de Octubre. Skin lesions with equivocal clinical/dermatoscopic diagnoses were consecutively analyzed. These lesions were evaluated by a principal observer (the principal investigator, or PI) with less than one year of experience in RCM, a group of 10 novice observers with no experience in the technique, and a group of expert observers with over five years of RCM experience. Histopathological analysis was performed by a dermatopathologist, whose diagnosis was used as the gold standard. All participants (PI, novice observer group, and experts) provided a diagnosis and rated their confidence in the diagnosis and proposed treatment before and after reviewing the RCM images. During the study, novice observers received training in RCM image analysis.

Results

A total of 175 lesions were analyzed, of which 112 were benign (64%) and 63 were malignant (36%).

PI results: Of the 175 lesions evaluated, 117 (66,9%) were correctly assessed by clinical and dermoscopic analysis by the PI. After RCM evaluation, a correct diagnosis was reached in 148 lesions (84,7%) ($p = 0.0029$). These results showed

high concordance with the expert panel, with a kappa coefficient of 84,1% ($p < 0.001$). Sensitivity and specificity for malignancy detection were 96,8% and 89,3%, respectively (100% and 92,1% for melanoma). Diagnostic confidence increased from a mean score of 7 (SD 1,19) with clinical-dermatoscopic evaluation to a mean of 9.04 (SD 0.86) after RCM evaluation ($p < 0.0001$). The management plan proposed by the PI was modified for 65 lesions (37% of the total lesions) following RCM evaluation. The overall accuracy rate showed a significant improvement during the study (Tau Kendall = 0.1127; $p = 0.049$). When evaluating the accuracy by quartile, RCM accuracy improved from 79,5% in Quartile 1, to 86,4% in Quartile 2, 77,3% in Quartile 3, and 95,3% in Quartile 4. This trend was also observed in melanoma (MM) and basal cell carcinoma (BCC) diagnoses but not in nevi.

Novice observer results: Novice observers initially demonstrated an accuracy rate of 46,9% in clinical/dermatoscopic analysis, which significantly improved to 57,3% with RCM ($p = 0.0337$). RCM also increased diagnostic confidence and changed management in 28% of cases. Sensitivity and specificity for detecting malignancy were 71,4% and 82,4%, respectively (62,4% and 87,9% for melanoma). The accuracy rate for novice observers showed a small but significant positive trend (Tau Kendall = 0.0158; $p < 0.0001$). Accuracy improved by quartile, from 58% in Quartile 1, to 57,6% in Quartile 2, 51,8% in Quartile 3, and 61,6% in Quartile 4 ($p = 0.018$).

Conclusions

- Diagnostic accuracy improves when using RCM, both for the PI and novice observers.
- The learning curve for RCM in novice observers shows a significant positive trend in the first 12 months of experience with the technique.
- Diagnostic confidence increases with the use of RCM, even in novice observers.
- RCM use by novice observers alters typical clinical management in skin cancer practice.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cámara Sony RX100 VI, utilizada para la fotografía clínica y dermatoscópica en el presente trabajo.....	45
Figura 2. Fotofinder dermoscope®.	48
Figura 3. Ejemplo de paciente en seguimiento en dermatoscopia digital en nuestro centro.	49
Figura 4. Ejemplo de paciente en seguimiento en dermatoscopia digital en nuestro centro.	50
Figura 5. (A). Microscopio confocal in vivo utilizado en nuestro servicio. (B) Pantalla de navegación en la que se utiliza como guía la imagen dermatoscópica..	56
Figura 6. Microscopio confocal in vivo modelo Vivascope 3000® (Lucid Technologies, Henrietta, New York, USA).....	57
Figura 7. (A). Microscopio confocal ex vivo disponible en nuestro centro. (B) Material: portas, tinciones y gel de ecografía.....	58
Figura 8. Adquisición de imágenes con MCR 1500	59
Figura 9. Lesión pigmentada facial de 3 mm en la mejilla derecha de una paciente de 58 años.	61
Figura 10. Lesión rosada hipomelanótica en hombro derecho.....	62
Figura 11. Artefacto: burbuja de gel a nivel del estrato córneo.....	64
Figura 12. Piel normal evaluada mediante MCR.....	67
Figura 13. (A) Folículos pilosos. (B) Nidos tumorales con empalizada en un CBC...	70

Figura 14. Nevus sebáceo.	70
Figura 15. Nevus melanocítico intradérmico en la planta del pie.....	72
Figura 16. Lesión pigmentada atípica en la planta del pie.....	72
Figura 17. Pigmentación en la mucosa vulvar.	74
Figura 18. Patrones epidérmicos.	76
Figura 19. (A) Polarización celular en un CBC. (B) Erosión en un CBC tipo superficial.	78
Figura 20. Células pagetoides.....	79
Figura 21. Patrón global de la UDE de las lesiones melanocíticas en MCR.....	82
Figura 22. (A) Papilas bien delimitadas (<i>edged papillae</i>) en contraposición a (B) papilas mal delimitadas (<i>non-edged papillae</i>) en la UDE.....	83
Figura 23. (A) Papilas de contornos policíclicos. (B) Espacios interpapilares engrosados, y estructuras redondas hiperreflectantes.....	85
Figura 24. (A) Nidos junturales homogéneos. (B) Nidos junturales irregulares/atípicos.....	86
Figura 25. Tipos de nidos de melanocitos en MCR.....	89
Figura 26. Vasos en MCR.	91
Figura 27. Mácula preauricular.	97
Figura 28. Mácula irregular en el miembro superior derecho, en una paciente de 74 años con antecedentes de melanoma y evidente fotodaño.	101
Figura 29. Dermatoscopia y MCR en CBC superficial	108

Figura 30. (A) Dermatoscopia y (B) MCR de un lentigo solar. (C) Dermatoscopia y (D) MCR de una queratosis seborreica. (E) Dermatoscopia y (F) MCR de una queratosis liquenoide	115
Figura 31. Pápula violácea en la cara anterior del muslo correspondiente con un angioqueratoma	117
Figura 32. Placa de consistencia dura de 1 cm en la cara anterior de la pierna derecha en paciente de 31 años, que refería crecimiento en la misma.....	119
Figura 33. Pápula rosada de nueva aparición en la espalda de un paciente con SNA de 69 años.	120
Figura 34. Mujer de 71 años con esta placa rosada en la cara anterior de la pierna.....	211
Figura 35. Varón de 71 años con esta placa rosada en la cara anterior de la pierna.....	212
Figura 36. Mujer de 81 años con esta mácula marrón en la mejilla derecha	213
Figura 37. Varón de 67 años con esta placa rosada en la cara anterior de la pierna izquierda	214
Figura 38. Mujer de 82 años con lesión melanocítica “patito feo” en la espalda, de tiempo indeterminado de evolución	216
Figura 39. Aspecto de la lesión en la MCR	217
Figura 40. El diagnóstico anatomopatológico fue compatible con nevus lentiginoso	218

Figura 41. Varón de 53 años, en la que se advierte esta lesión melanocítica en la espalda con evidente fotodaño	218
Figura 42. Aspecto de la lesión mediante MCR.....	219
Figura 43. El examen histopatológico fue concordante con un nevus lentiginoso, observándose displasia arquitectural sin atipia.....	220
Figura 44. Varón de 71 años, en la que se advierte esta lesión melanocítica en la parte superior de la espalda con evidente fotodaño.....	221
Figura 45. Aspecto de la lesión mediante MCR.	222
Figura 46. Mujer de 61 años con una lesión melanocítica en la cara interna de la pierna izquierda, en la que se detectaron cambios en el seguimiento digital.	223
Figura 47. Aspecto de la lesión mediante MCR.	224
Figura 48. Varón de 43 años en seguimiento en DD.....	225
Figura 49. Aspecto de la lesión mediante MCR.....	226
Figura 50. Mujer de 73 años con antecedente de varios melanomas, en seguimiento digital.	226
Figura 51. Aspecto clínico y dermatoscópico de la lesión.	227
Figura 52. Aspecto de la lesión mediante MCR	228
Figura 53. Mujer de 31 años que consultaba por una lesión en escote	228
Figura 54. Aspecto de la lesión mediante MCR	229
Figura 55. Varón de 54 años con esta lesión melanocítica en área interparietal que le había pasado inadvertida	260
Figura 56. Aspecto de la lesión mediante MCR	261
Figura 57. El examen histopatológico fue concordante con un LM	261

Figura 58. Lesión en la espalda	262
Figura 59. Aspecto clínico y dermatoscópico de la lesión	265
Figura 60. Aspecto de la lesión mediante MCR	265
Figura 61. El examen histológico fue compatible con un nevus melanocítico compuesto	266
Figura 62. Aspecto clínico y dermatoscópico de la lesión	267
Figura 63. Aspecto de la lesión mediante MCR	268
Figura 64. Lesiones cutáneas faciales	269

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios MCR para el diagnóstico de LM	98
Tabla 2. Algoritmos para el diagnóstico de melanoma mediante MCR	104
Tabla 3. Características dermatoscópicas y MCR del CBC superficial, nodular e infiltrativo	107
Tabla 4. Características dermatoscópicas y MCR del CEC invasivo y CEC in situ.	110
Tabla 5. Criterios de Inclusión y de Exclusión.....	137
Tabla 6. Categorías diagnósticas	138
Tabla 7. Patrones MCR en la epidermis.....	141
Tabla 8. Patrones MCR en la UDE	143
Tabla 9. Patrones MCR en la dermis	144
Tabla 10. Distribución de las lesiones en nuestro estudio	154
Tabla 11. Características de los pacientes evaluados	156
Tabla 12. Tasa de acierto mediante MCR en el investigador principal en lesiones benignas	158
Tabla 13. Tasa de acierto mediante MCR en el investigador principal en lesiones malignas	158
Tabla 14. Exposición de los errores diagnósticos de la IP mediante MCR y su diagnóstico final histopatológico	159
Tabla 15. Medidas de validez interna y externa en la detección de malignidad mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR	162

Tabla 16. Medidas de validez interna y externa en la detección de melanoma mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR	163
Tabla 17. Medidas de validez interna y externa en la detección de nevus mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR	164
Tabla 18. Tasa de acierto mediante MCR en los observadores noveles en lesiones benignas	170
Tabla 19. Tasa de acierto mediante MCR en los observadores noveles en lesiones malignas	171
Tabla 20. Medidas de validez interna y externa en la detección de malignidad mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR en los observadores noveles	173
Tabla 21. Medidas de validez interna y externa en la detección de MM mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR en los observadores noveles	174
Tabla 22. Medidas de validez interna y externa en la detección de nevus mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR por parte de los observadores noveles	175
Tabla 23. Patrones en la epidermis establecidos por el grupo de expertos en la evaluación de las 175 lesiones	179
Tabla 24. Patrones en la UDE establecidos por el grupo de expertos en la evaluación de las 175 lesiones	181
Tabla 25. Patrones en la Dermis establecidos por el grupo de expertos en la evaluación de las 175 lesiones	183

Tabla 26. Patrones en la epidermis establecidos por la IP en la evaluación de las 175 lesiones	186
Tabla 27. Patrones en la UDE establecidos por la IP en la evaluación de las 175 lesiones	189
Tabla 28. Patrones en la Dermis establecidos por la IP en la evaluación de las 175 lesiones	192
Tabla 29. Patrones en la epidermis establecidos por los observadores noveles en la evaluación de las 175 lesiones	196
Tabla 30. Patrones en la UDE establecidos por los observadores noveles en la evaluación de las 175 lesiones.....	197
Tabla 31. Patrones en la Dermis establecidos por los observadores noveles en la evaluación de las 175 lesiones	199
Tabla 32. Resumen de los estudios publicados sobre la precisión diagnóstica de la MCR en melanoma	203
Tabla 33. Resumen de los estudios publicados sobre la precisión diagnóstica en observadores noveles	205
Tabla 34. Lesiones en las que no se alcanzó un acuerdo entre el diagnóstico MCR y el patrón oro (histología)	207
Tabla 35. Precisión diagnóstica (media) en los observadores noveles.....	242
Tabla 36. Comparación en el resultado de análisis de patrones por parte del grupo experto, la investigadora principal y el grupo de los observadores noveles	249
Tabla 37. Distribución de las lesiones por cuartil	251

Tabla 38. Distribución de los errores de la IP por cuartil252

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de las lesiones en nuestro estudio	155
Gráfico 2. Evolución en la tasa de acierto a lo largo del estudio mediante el diagnóstico con MCR por el investigador principal	166
Gráfico 3. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en las evaluaciones realizadas mediante MCR por la IP.....	167
Gráfico 4. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en cada uno de los tipos histológicos estudiados mediante el diagnóstico con MCR por la IP...168	
Gráfico 5. Evolución en el número de aciertos en cada lesión a lo largo del estudio mediante el diagnóstico con MCR por los observadores noveles	176
Gráfico 6. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en cada uno de los tipos histológicos estudiados mediante el diagnóstico con MCR por los observadores noveles	177
Gráfico 7. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en las evaluaciones realizadas mediante MCR por los observadores noveles	178
Gráfico 8. Diagnóstico MCR del ND frente a MM	232

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACC: Acantoma de células claras

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CBC: Carcinoma basocelular

CDKN2A: Inhibidor de quinasas dependiente de ciclina 2A

CEC: Carcinoma espinocelular

DF: Dermatofibroma

DS: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

IP: Investigador principal

LM: Lentigo maligno

LME: Lentigo maligno extrafacial

LMM: Lentigo maligno melanoma

MM: Melanoma

Mis: Melanoma in situ

MCR: Microscopía confocal de reflectancia

MCR1: Receptor de la melanocortina-1

MES: Melanoma de extensión superficial

MLA: Melanoma lentiginoso acral

ND: Nevus displásico

NNT: Número necesario para tratar

PI: *Principal Investigator* (del inglés Investigador Principal)

QA: Queratosis actínica

SNA: Síndrome del nevus con atipia

UDE: Unión dermoepidérmica

UV: Ultravioleta

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo pretende analizar la curva de aprendizaje en observadores noveles (con experiencia nula o escasa) en MCR, una técnica de imagen para diagnóstico en dermatología.

El dermatólogo, en su práctica clínica habitual, se enfrenta a un sinfín de lesiones cutáneas. La mayor parte de estas lesiones son benignas, pero van a representar un motivo de consulta para el paciente por su aspecto, cambio o simplemente por preocupación estética. Para el dermatólogo el reto es diagnosticar aquellas que corresponden a lesiones cancerosas o pre-cancerosas.

Hasta hace unos años el diagnóstico en dermatología se realizaba únicamente con la inspección visual, recurriendo al examen histológico (biopsia) en aquellos casos equívocos. Sin embargo, en la actualidad, no se entiende la práctica clínica habitual de un dermatólogo sin la utilización de técnicas como la dermatoscopia.

Prácticamente la totalidad de las decisiones clínicas se realizan hoy en día tras la inspección clínica y la dermatoscopia. Hay un porcentaje de lesiones que tras esto seguirán suponiendo una duda (lesiones equívocas) y en estos casos el patrón oro para el diagnóstico es el examen histológico. No obstante, hay que tener en cuenta que la realización de una biopsia o extirpación, sobretodo en localizaciones sensibles como la cara, supone un motivo de preocupación para el paciente, no sólo por el propio procedimiento en sí, sino porque inevitablemente va a suponer una cicatriz. La MCR surge en este contexto permitiéndonos una visualización

celular *in situ* y pudiendo alcanzar en muchas de las lesiones un diagnóstico preciso sin necesidad de realizar una biopsia. A pesar de estas ventajas, la MCR no está en la actualidad muy extendida en nuestro país, probablemente por su alto coste, que dificulta su generalización, por el escaso número de profesionales formados en esta técnica y por la falta de inversión en los servicios de dermatología en este tipo de técnica tan útil para la detección de cáncer de piel.

1.1 CÁNCER CUTÁNEO

La detección de cáncer cutáneo es uno de los principales objetivos en la consulta de dermatología. Existen tres tipos principales de cáncer de piel, por orden de frecuencia: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma epidermoide (CEC) o espinocelular y melanoma (MM). Hay otros tipos, como el carcinoma de células de Merkel, dermatofibrosarcoma protuberans, fibroxantoma atípico, entre otros, que por su baja frecuencia no serán detallados.

- El **CBC** es una neoplasia derivada de las células basales de la epidermis. Suele aparecer en personas de edad avanzada, fototipo bajo y en áreas de piel sana. No suele afectar mucosas. Su presentación clínica clásica es una pápula con brillo perlado. Sin embargo, hay formas como el carcinoma basocelular superficial, el *ulcus rodens*, o formas esclerodermiformes. Su pronóstico es excelente, ya que las metástasis son excepcionales. El tratamiento de primera elección es la cirugía, estando indicada la cirugía

con control inmediato de márgenes (cirugía de Mohs) en determinados tipos con mayor riesgo de recidiva. También se han desarrollado medicamentos para CBC irresecables/inoperables: inhibidores de la vía Hedgehog (vismodegib y sonidegib).

- El **CEC** es el segundo tipo en frecuencia. También aparece en pacientes añosos de fototipo bajo y característicamente se da sobre lesiones precursoras de carcinoma in situ como las queratosis actínicas, queilitis actínicas, leucoplasias...A diferencia del CBC, puede afectar mucosas y aunque habitualmente no tiene una presentación clínica tan característica, suelen ser lesiones más grandes, a menudo papulonodulares, teniendo un grado de descamación variable. El pronóstico no es tan favorable como en el CBC ya que el CEC tiene capacidad metastásica, y no es infrecuente que metastatice sobretudo a ganglios aunque también tienen capacidad de metastatizar por vía hemática. El tratamiento es la cirugía, utilizándose la radioterapia como tratamiento adyuvante si hay datos de alto riesgo. Hay un tratamiento biológico, anti-PD1 que se ha desarrollado para CEC metastásico o localmente avanzado: cemiplimab.
- El **melanoma** es una neoplasia derivada fundamentalmente de los melanocitos situados en la capa basal de la epidermis. Los principales factores de riesgo para su desarrollo son: fototipo bajo, nevus múltiples, exposición solar sobretudo si ésta es intermitente...Puede aparecer *de novo* (sobre piel sana) o sobre una lesión precursora (nevus). La presentación clínica depende del tipo de melanoma en cuestión, lo que se abordará

posteriormente. El pronóstico depende del estadio evolutivo en el que se diagnostique. Es una neoplasia con gran capacidad metastásica. El tratamiento quirúrgico es curativo en estadios precoces.

1.2 ESTADO ACTUAL- INCIDENCIA DEL CÁNCER DE PIEL

El cáncer cutáneo es el más frecuente en todo el mundo. Atendiendo a estudios realizados en Estados Unidos, las tasas de incidencia y prevalencia del melanoma y del cáncer de piel no melanoma (CCNM) han aumentado desde el año 1990. La carga del cáncer de piel, medida en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a lo largo de estos 30 años, ha disminuido para el MM y se ha mantenido bastante estable para el CEC y el CBC (1).

En líneas generales, este incremento parece tener que ver, principalmente, con el aumento de esperanza de vida de la población, determinados hábitos sociales vinculados a la exposición solar, la capa de ozono y en ocasiones a determinadas situaciones de inmunodepresión o enfermedades genéticas.

Otro estudio reciente, realizado en Estados Unidos, ha observado que durante los periodos 2012-15 y 2016-18, el promedio anual de adultos tratados por cáncer de piel fue de 5,8 (IC 95%: 5,2,-6,4) y 6,1 (IC 95%: 5,6,-6,6) millones, respectivamente. Los costes anuales globales estimados aumentaron de 8,0 (en 2012-2015) a 8,9 millones (en 2016-18) para el tratamiento del cáncer de piel (2).

Cáncer de piel no melanoma (CCNM):

El CCNM engloba al CBC y el CEC, que siguen siendo las neoplasias malignas más prevalentes y suponen una mayor carga de trabajo para los registros de cáncer que todos los cánceres juntos. En las últimas décadas, se ha objetivado un importante aumento en la incidencia de CCNM-que es hasta 20 veces mayor que la de MM- debido al incremento en la esperanza de vida, hábitos de exposición solar y mejoría en su detección (3). La problemática del CCNM deriva del importe coste para los sistemas de salud y la morbilidad que genera (ya que tiende a desarrollarse en zonas fotoexpuestas, esto es visibles, cabeza y cuello). Aunque la incidencia exacta de CCNM se desconoce, datos del año 2021 en Estados Unidos, recogen 5,4 millones de casos/año, de los cuales el 80% correspondían a CBC (4).

Melanoma:

El melanoma, pese a no ser el más frecuente de los cánceres cutáneos, es el que causa una mayor mortalidad (casi el 80% de las muertes relacionadas con cáncer de piel y hasta el 2% de las muertes por cáncer en general) debido a su comportamiento biológico agresivo. La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado de forma constante en las poblaciones blancas de todo el mundo desde la década de 1950. La incidencia del melanoma es de aproximadamente 25 nuevos casos, cada año, por 100000 habitantes en Europa, 30 casos por 100000 habitantes en EE.UU. y 60 casos por 100000 habitantes en Australia y Nueva Zelanda.

Las tasas de mortalidad han descendido en poblaciones blancas de países de ingresos altos aproximadamente desde 2013 debido al aumento de terapias sistémicas eficaces para el melanoma avanzado. Sin embargo, no se ha observado una reducción de la mortalidad en las poblaciones no blancas o de nivel socioeconómico más bajo, que en cambio han mostrado un aumento de los melanomas gruesos de mal pronóstico (5).

Una evaluación epidemiológica reciente estimó que, dado que en 2020 se produjeron 325000 nuevos casos de melanoma y 57000 muertes por esta causa, si estas tasas se mantienen estables, se estima que la carga mundial del melanoma aumentará hasta 510000 nuevos casos y 96000 muertes en 2040 (6).

1.3 CONTROVERSIAS: SOBREDIAGNÓSTICO

El sobrediagnóstico del cáncer de piel hace referencia a la detección de lesiones cutáneas que, aunque pueden clasificarse como cáncer, no representan un riesgo significativo para la salud y, por lo tanto, no requerirían tratamiento agresivo.

Este fenómeno puede ocurrir debido a la creciente conciencia sobre la importancia de la detección temprana del cáncer de piel, así como a la utilización de tecnologías y pruebas diagnósticas más sensibles (7). Hay que tener en cuenta que, aunque durante los últimos 40 años la incidencia de MM se ha multiplicado casi por seis; la mortalidad anual se ha mantenido relativamente constante.

Algunas hipótesis que se han propuesto para explicar estos datos son:

- Una mayor concienciación de la sociedad: las campañas de educación sobre el cáncer de piel han llevado a una mayor preocupación por las lesiones cutáneas, lo que puede traducirse en un mayor número de personas que buscan evaluación médica para cualquier lesión nueva o cambiante en la piel.
- Avances en tecnología y técnicas para diagnóstico: la mejora de las tecnologías de diagnóstico, como la dermatoscopia digital y la microscopía confocal, ha permitido una evaluación más detallada de las lesiones cutáneas. Esto puede llevar a la detección de lesiones que, en el pasado, podrían no haber sido identificadas o consideradas problemáticas.
- Una mayor laxitud en los criterios para realizar una biopsia debido a una práctica clínica más “defensiva” para evitar problemas médico-legales. Antes de la década de 1980, rara vez se obtenían muestras de biopsia de lesiones pequeñas que no fueran altamente sospechosas de melanoma, mientras que cada vez es más frecuente obtener muestras de biopsia de lesiones más pequeñas que pueden representar un melanoma en fases más tempranas de la evolución histológica (8).
- La naturaleza indolente de algunos tipos de cáncer de piel: algunos tipos de cáncer de piel, especialmente el CBC tienden a crecer lentamente y raramente se diseminan. Si bien el diagnóstico de estas lesiones es importante, ya que en su evolución pueden ulcerarse y producir secuelas de índole estética, su riesgo de diseminación es prácticamente nulo.

- La complejidad en el diagnóstico histológico del melanoma: aunque existen criterios histológicos bien definidos para el melanoma, no es posible realizar predicciones con respecto al comportamiento biológico de lesiones en las que se solapan características de nevus y de melanoma (9). Es decir: hay una certeza diagnóstica para las lesiones diagnosticadas inicialmente como melanomas si finalmente producen metástasis, sin embargo, no puede decirse lo mismo de las lesiones que no lo hacen. No obstante, sabemos que las lesiones diagnosticadas en estadios iniciales (melanoma in situ, o melanomas con Breslow bajo) tienen muy pocas posibilidades de metastatizar. Debido a la antes creciente responsabilidad médico-legal, dadas las consecuencias de diagnosticar erróneamente un melanoma como una neoplasia benigna, existen presiones sobre los patólogos para que denominen melanoma a las lesiones dudosas.
- El punto anterior lleva a que las últimas décadas se ha producido un cambio en los estándares de diagnóstico histológico, ya que no sólo se realizan más biopsias sino que parece que el umbral para emitir un diagnóstico de melanoma ha cambiado con el tiempo. Varios estudios sobre esta cuestión, han concluido que un porcentaje significativo de casos originalmente notificados como benignos se revisaron como malignos cuando se volvieron a examinar décadas más tarde (10).

El sobrediagnóstico del cáncer de piel conlleva consecuencias negativas, como la ansiedad del paciente, costes asociados con pruebas y tratamientos innecesarios,

así como la carga en el sistema de salud. Por lo tanto, es crucial encontrar un equilibrio entre la detección temprana del cáncer de piel y la evitación del sobrediagnóstico.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que **muchos autores sugieren que esta "epidemia" sobretodo en el caso del melanoma, es principalmente el resultado de un infradiagnóstico previo más que del sobrediagnóstico actual**, como consecuencia de la mejora de los criterios de diagnóstico histológico que permiten reconocer los melanomas con mayor precisión y en estadios más tempranos. Hay que tener en cuenta que, a pesar de todos los avances en el campo del MM, a día de hoy aun no conocemos con total exactitud cuáles son las características clínicas, histológicas y moleculares que diferencian con precisión la enfermedad indolente de la agresiva. Es por esto que nuestro abordaje debe seguir siendo abogar por la detección precoz y el tratamiento de estas lesiones, aunque se trate de melanomas in situ (11).

1.4 TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL CÁNCER CUTÁNEO

Lo anteriormente expuesto nos lleva a la convicción de que el diagnóstico precoz es la clave para el pronóstico en todos los tipos de cáncer de piel, y asimismo para la disminución de gastos que conlleva su tratamiento.

Durante años, se ha utilizado únicamente la inspección visual para el diagnóstico del cáncer de piel. En los años 80, comenzó a utilizarse la **regla ABCDE** (acrónimo

de asimetría, bordes irregulares, varios colores, diámetro mayor de 6 mm y de evolución) tanto para clínicos como para pacientes (12). Otro signo clínico que se ha descrito en la detección precoz del MM es el **signo del patito feo**, y hace referencia aquella lesión melanocítica que no comparte las características clínicas o el comportamiento del resto de las lesiones del paciente (13).

Sin embargo, estas reglas basadas en parámetros clínicos habitualmente no detectan lesiones incipientes o equívocas. En los últimos años se han desarrollado varias técnicas de diagnóstico no invasivo, que han revolucionado el diagnóstico del cáncer de piel.

1.4.1 DERMATOSCOPIA

La dermatoscopia o microscopía de epiluminiscencia es una técnica de imagen no invasiva que mejora el diagnóstico clínico de las lesiones cutáneas, especialmente las pigmentadas.

Es una técnica sencilla, rápida y barata que consiste en una lente de 10 a 30 aumentos con una fuente de iluminación. Para evitar la dispersión de la luz en contacto con la capa córnea, los dispositivos pueden utilizar una luz polarizada (dermatoscopia con luz polarizada), o bien una luz convencional, pero aplicando aceite de inmersión sobre la piel y contactando directamente la lente a la superficie cutánea (dermatoscopios de inmersión).

La dermatoscopia ofrece una visión magnificada de las lesiones y permite observar estructuras no visibles a simple vista. Aunque inicialmente su uso se restringió a la valoración de lesiones pigmentadas, posteriormente, su utilización se ha generalizado a otras áreas de la dermatología, como dermatosis infecciosas inflamatorias y alteraciones del pelo (tricoscopia) y uñas (onicoscopia).



Figura 1. Cámara Sony RX100 VI, utilizada para la fotografía clínica y dermatoscópica en el presente trabajo. Dermatoscopio DermLite Foto X: lente de dermatoscopia universal que se conecta a cámara digital para la realización de las fotografías dermatoscópicas en el presente trabajo. Especificaciones técnicas: 24 LEDs polarizados, y 8 no polarizados, lente de 30 mm con un aumento de **8x**.

1.4.2 DERMATOSCOPIA DIGITAL

Cuando el dispositivo de dermatoscopia se acopla a un sistema informático permite el control digital de lesiones pigmentadas, la denominada microscopía de epiluminiscencia digitalizada. Este sistema permite realizar seguimientos periódicos precisos de lesiones pigmentadas en pacientes con un elevado riesgo de desarrollar melanoma. Este sistema consume más tiempo que una exploración.

dermatoscópica “de mano” al uso (generalmente de 30 a 45 minutos, dependiendo del número de lesiones melanocíticas que presente el paciente); de ahí que las indicaciones para su uso se restrinjan a pacientes con alto riesgo de desarrollar melanoma.

La dermatoscopia digital combina la fotografía corporal total y la dermatoscopia digital secuencial en lo que se ha denominado método en dos etapas.

La base racional de la fotografía corporal total radica en un metaanálisis que observó que el 29,1 % de los melanomas se desarrollan sobre un nevus previo, mientras que el 70,9% aparecen “de novo”(14). El seguimiento dermatoscópico es necesario debido a que sabemos que hay lesiones melanocíticas que no presentan criterios de melanoma en las visitas iniciales y solo pueden ser diagnosticados en los cambios objetivados durante el seguimiento digital (15,16). También esto es válido para los melanomas de crecimiento lento en los que solo un seguimiento puede establecer el diagnóstico (17).

Aunque estos **criterios de selección del paciente** varían según los autores y según centros médicos, podrían resumirse en los siguientes (18):

- Pacientes con antecedentes personales y/o antecedentes familiares de melanoma, especialmente si presentan más de 50-100 nevus melanocíticos.
- Pacientes con síndrome de nevus con atipia (más de 50 nevus y más de 5 nevus clínicamente atípicos según ABCD y/o algún diagnóstico de ND).
- Pacientes portadores de mutaciones de alta probabilidad de melanoma (CDKN2A/p16, MC1R).
- Pacientes con intenso daño actínico y antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma, aunque no cumplan criterios de SNA. Aunque se ha demostrado que los pacientes con múltiples nevus melanocíticos sin SNA o antecedentes de MM no se benefician del seguimiento en dermatoscopia digital (19), aquellos con un daño solar severo y antecedentes de CCNM, tienen un alto riesgo de desarrollar lentigo maligno facial o extrafacial (19,20).
- Nevus congénitos medianos o grandes.
- Pacientes con genodermatosis predisponentes a cáncer cutáneo como xeroderma pigmentoso o síndrome de Gorlin.



Figura 2. Fotofinder dermoscope®. Dispositivo (Teachscreen Fotofinder, Bad Birnbach, Germany), empleado en la consulta de dermatoscopia digital del Hospital Universitario 12 de Octubre.

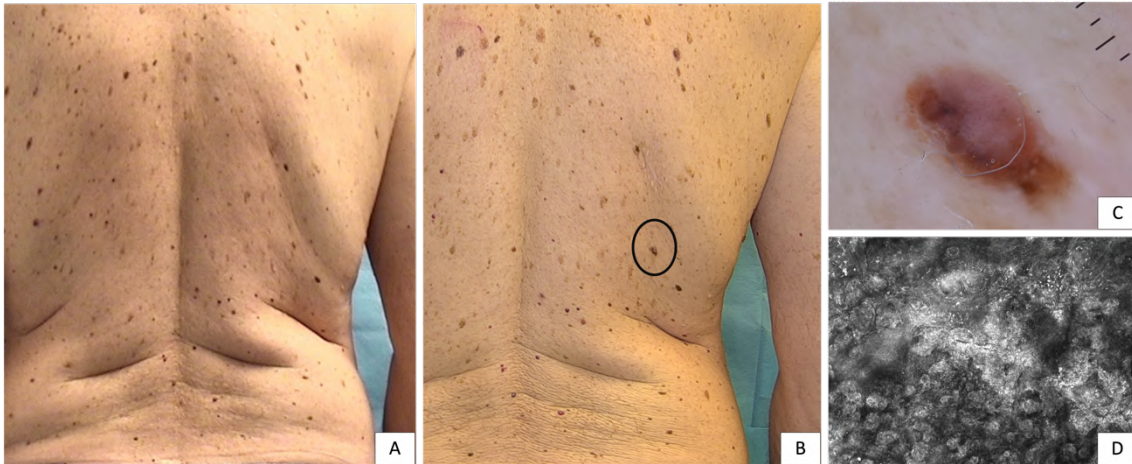


Figura 3. Ejemplo de paciente en seguimiento en dermatoscopia digital en nuestro centro. **(A)** Varón de 84 años con antecedente de melanoma y múltiples lesiones melanocíticas **(B)** Se detecta crecimiento en una de las lesiones localizada a nivel dorsal derecho en la fotografía macroscópica de seguimiento. **(C)** La imagen dermatoscópica mostró vasos puntiformes sobre un fondo rosado **(D)** La MCR mostró células pagetoides en la epidermis y nidos discohesivos irregulares en la UDE, siendo compatible con un MM que se confirmó en el examen histológico (lesión nº 140 del presente trabajo: MES de 1,7 mm de Breslow).

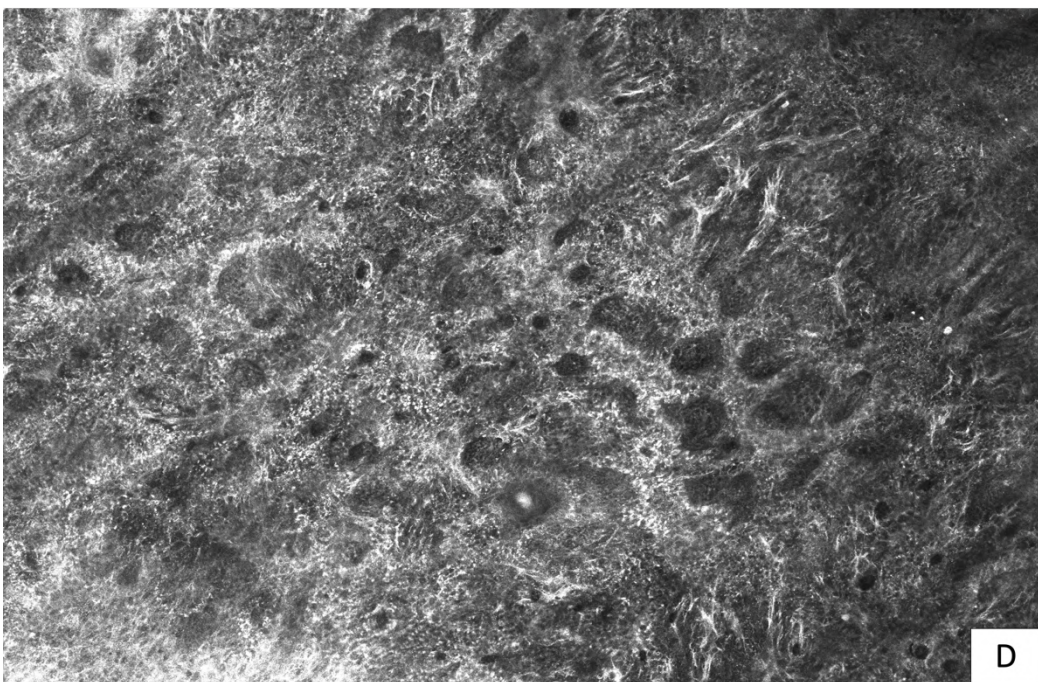
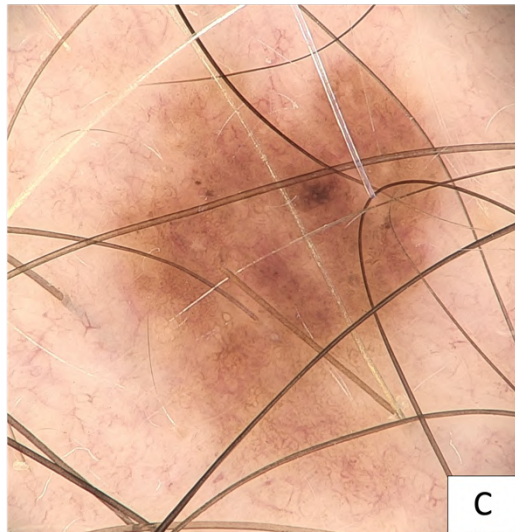
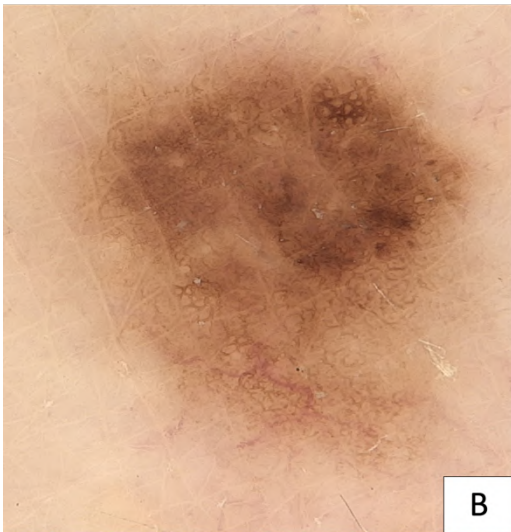
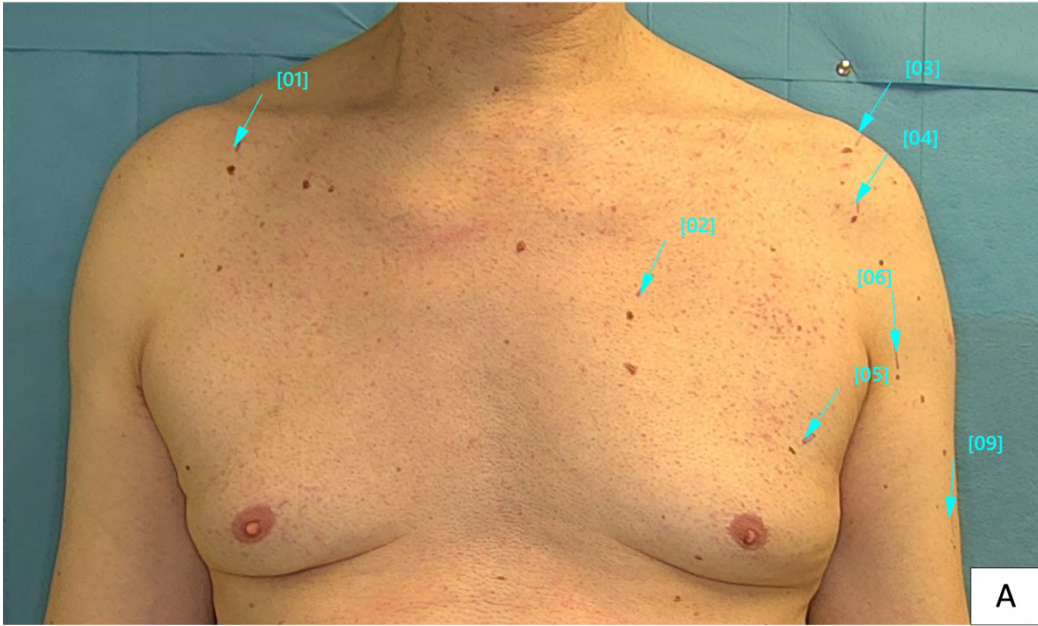


Figura 4. Ejemplo de paciente en seguimiento en dermatoscopia digital en nuestro centro. **(A)** Varón de 58 años con múltiples lesiones melanocíticas y fotodaño evidente **(B y C)** Se detecta cambio en la fotografía microscópica en una de las lesiones localizada a nivel subclavicular derecha (marcada en la imagen A con la flecha nº 1) **(D)** La MCR mostró desorganización en la UDE con papilas *non-edged* y células dendríticas atravesando las papilas dérmicas, siendo compatible con un MES de 0.3 mm de Breslow que se confirmó en el examen histológico.

1.4.3 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) es una tecnología que utiliza luz para obtener imágenes de alta resolución de tejidos biológicos.

Aunque la OCT se ha utilizado principalmente en oftalmología para visualizar la estructura de la retina y el nervio óptico, también se ha comenzado a utilizar recientemente en dermatología.

La OCT se basa en en la reflectancia de la luz al incidir sobre los tejidos, utilizando una fuente de luz con una longitud de onda relativamente larga (800-1300 nm). El contraste se produce por las variaciones del índice refractivo de los diferentes componentes de la piel. Proporciona imágenes en secciones transversales de la piel con una resolución micrométrica, similares a las imágenes en modo B de ecografía (21,22). Alcanza una profundidad de unos 2 mm (dermis reticular), una resolución axial de 5-10 μm y una resolución lateral de 7,5 μm . Si la comparamos con otras técnicas como la MCR, alcanza una mayor profundidad, pero no tiene resolución

celular. Se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico, y tratamiento del CBC (22,23).

La **tomografía de coherencia óptica confocal de campo lineal (LC-OCT)** es una técnica de imagen óptica no invasiva basada en una combinación de los principios ópticos de la OCT y la MCR con iluminación de campo lineal, que puede generar imágenes de la piel con resolución celular, in vivo, en sección vertical, sección horizontal y en tres dimensiones (24).

1.4.4 ECOGRAFÍA DE ALTA FRECUENCIA

La ecografía cutánea es una técnica diagnóstica de imagen no invasiva que utiliza las propiedades físicas del ultrasonido para el estudio de la piel y los anejos. Esta técnica consiste en la emisión de un ultrasonido desde un transductor (sonda) y la captación del sonido que retorna del tejido (reflejo o eco). El transductor actúa tanto de transmisor como de receptor de las ondas. La frecuencia del ultrasonido está inversamente relacionada con la profundidad de penetración y directamente con la resolución. Para el diagnóstico dermatológico se utilizan los ultrasonidos de alta frecuencia (>7MHz) y de muy alta frecuencia (>20MHz). La aplicación del efecto doppler en ecografía cutánea permite el estudio de los fenómenos fisiológicos y patológicos asociados al aumento de flujo local como la inflamación y la neoangiogénesis (25). La ecografía tiene su utilidad en dermatología en el seguimiento de enfermedades inflamatorias como la hidradenitis supurativa así

como en oncología cutánea, para el estudio de tumores benignos y malignos, ayudando a determinar su tamaño, profundidad y márgenes, sobretodo en el CBC (26) siendo su utilidad en lesiones melanocíticas mucho menor.

1.4.5 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA

Por su relevancia en este trabajo se desarrollará en el siguiente punto.

1.5 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA

La MCR es una técnica de imagen no invasiva para el estudio de las lesiones de la piel que permite obtener imágenes con una resolución celular muy similar a la histología convencional. Se consigue de esta forma, una biopsia virtual, es decir, un análisis de la piel en tiempo real sin precisar extirpar tejido. De esta forma, podemos obtener un diagnóstico no invasivo del cáncer de piel, así como de otras dermatosis, inflamatorias o infecciosas, así como realizar una monitorización de los tratamientos. Sus principales ventajas incluyen el ahorro de biopsias o extirpaciones, y en ocasiones, la posibilidad de dirigir la biopsia al área más indicada. Asimismo, es una técnica totalmente inocua, que no ocasiona ningún efecto adverso, pudiendo además repetirse en el tiempo.

En comparación con la dermatoscopia, la MCR tiene una especificidad diagnóstica significativamente mayor para los tumores cutáneos malignos, por lo que podría mejorar su tasa de detección. En un metaanálisis, incluyendo 1141 lesiones

cutáneas, la MCR aumentó significativamente la tasa de detección de tumores cutáneos malignos en un 7,7% (IC del 95%: 0,01-0,14) (27).

1.5.1 TÉCNICA

El microscopio confocal emite una energía láser de muy baja potencia, con una longitud de onda de 830 nm, a la piel, que es reflejada por las diferentes estructuras cutáneas, las cuales tienen diferentes índices de refracción.

De esta forma, se devuelve una imagen en escala de grises de lo que se encuentra en el mismo plano o foco (de ahí el nombre de confocal), mientras que la luz reflejada por zonas fuera del plano es rechazada (28). Las imágenes de MCR al igual que las de dermatoscopia (y al contrario que en los cortes histológicos verticales) son horizontales.

La MCR obtiene una resolución lateral entre 0.1-1 μm y realiza una amplificación de la imagen entre 40-100x. Realiza unas secciones ópticas del tejido de entre 1 y 5 μm de grosor, de forma que se obtienen imágenes de la piel similares a las obtenidas con el microscopio óptico (29).

Existen dos modos de MCR utilizadas para examinar la piel: *in vivo* y *ex vivo*. El *in vivo* es el método que se utiliza en este estudio y al que nos referiremos en el presente trabajo cuando hablamos de MCR.

- En la **MCR in vivo** se realiza un procedimiento no invasivo, mediante un microscopio convencional (Vivascope 1500) y un dispositivo manual (Vivascope 3000). En la MCR convencional, el microscopio contacta con la lesión a estudiar

mediante una ventana de plástico adhesiva que se coloca en la piel del paciente aplicando previamente sobre ella una gota de aceite de inmersión. El microscopio se introduce en esta ventana sobre la que se habrá aplicado previamente gel de ultrasonidos. Con los microscopios convencionales las imágenes se pueden obtener haciendo mosaicos horizontales, de forma que se van uniendo imágenes del mismo plano de la lesión con un área de 3 a 8 mm (“Vivablock”).

Con el dispositivo manual no es necesario la adhesión a la lesión cutánea, sino que se va “navegando” por ella manualmente tras haber aplicado sobre la misma aceite de inmersión. Este dispositivo, VivaScope 3000[®], es óptimo para superficies cóncavas, difícilmente accesibles, de tamaño más reducido, ya que el campo visual está limitado a una superficie de 1x1 mm; en este tipo de microscopio se debe aplicar gel de ultrasonidos en el cabezal insertable antes de la exploración (30)

Con ambos dispositivos se puede evaluar un punto concreto en su eje vertical, pudiendo alcanzar aproximadamente una profundidad de 250-300 μm (en lo que se conoce como “Vivastack”), es decir hasta dermis superficial y en ocasiones el inicio de la dermis reticular, dependiendo del área corporal y la lesión que estemos evaluando.

El contraste en MCR viene dado de los diferentes índices de refracción de las estructuras cutáneas con respecto al fondo. La melanina, la queratina, el colágeno y algunas organelas citoplasmáticas resultan refráctiles y por tanto se ven de color blanco; por el contrario, las poco refráctiles se ven color gris oscuro o negro (31).

Asimismo, también existe otra aplicación que facilita la obtención de vídeos. Al obtener imágenes del mismo plano a lo largo del tiempo es posible observar

procesos fisiológicos dinámicos tales como el flujo sanguíneo, el tráfico leucocitario en los procesos inflamatorios, e incluso la trasmigración leucocitaria como respuesta del huésped a la presencia de una neoplasia.

- La **MCR ex vivo** implica necesariamente un procedimiento invasivo previo ya que se realiza sobre piel previamente extirpada, igual que un microscopio óptico convencional. Una vez extraída la muestra se coloca sobre un cristal para obtener una superficie plana. Se pueden utilizar tinciones para obtener un mayor contraste, como el naranja de acridina, con el que se obtienen imágenes similares a las obtenidas con tinciones de hematoxilina-eosina (28).

Dispositivos disponibles en nuestro centro

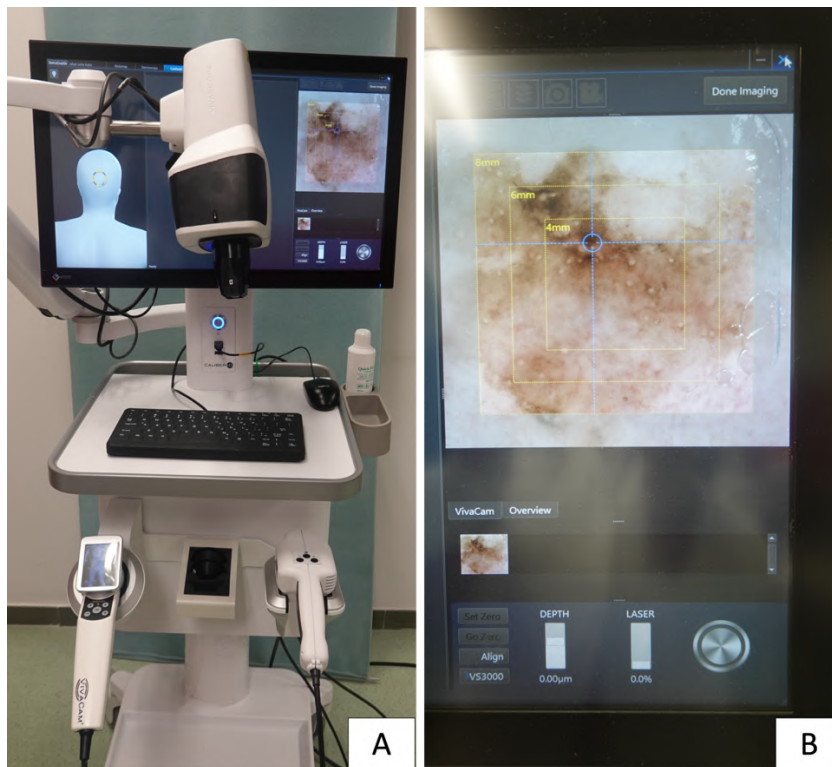


Figura 5. (A). Microscopio confocal in vivo utilizado en nuestro servicio. Es el modelo Vivascope 1500® (Lucid Technologies, Henrietta, New York, USA). **(B)** Pantalla de navegación en la que se utiliza como guía la imagen dermatoscópica.



Figura 6. Microscopio confocal in vivo modelo Vivascope 3000® (Lucid Technologies, Henrietta, New York, USA).

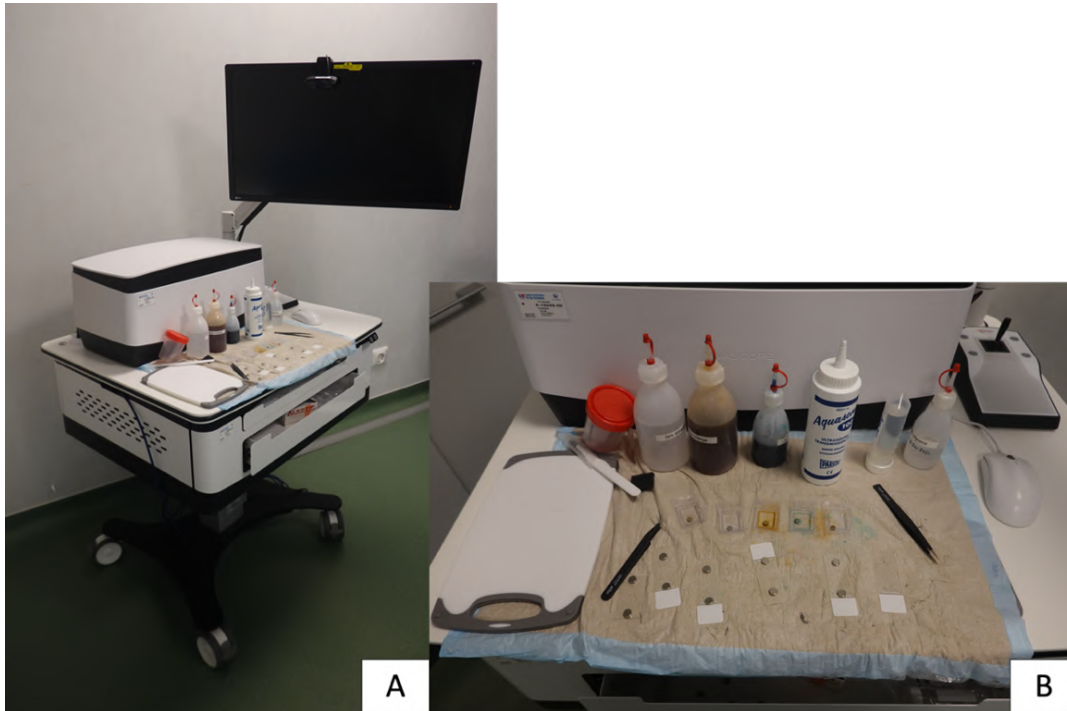


Figura 7. (A). Microscopio confocal ex vivo disponible en nuestro centro. **(B)**

Material: portas, tinciones y gel de ecografía.

1.5.2 REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA

La MCR es una técnica de realización sencilla en la que el paciente debe colocarse de una forma que la lesión a estudio sea accesible. En primer lugar, se prepara la lesión cutánea a estudiar, realizándose rasurado si es necesario y se aplica una gota de aceite de inmersión sobre la misma. Se coloca sobre la lesión la ventana autoadhesiva, centrando la lesión en la misma y se toma la imagen dermatoscópica, que nos servirá de guía para la realización de los mosaicos de MCR. Acto seguido se deposita sobre la ventana pequeña cantidad de gel de ultrasonidos sobre la ventana autoadhesiva y se posiciona el microscopio sobre

ella, asegurándonos de que ésta esté bien ajustada. La técnica no requiere agentes de contraste externos y no es invasiva; constituye un procedimiento indoloro que proporciona imágenes de tejido vivo en tiempo real.

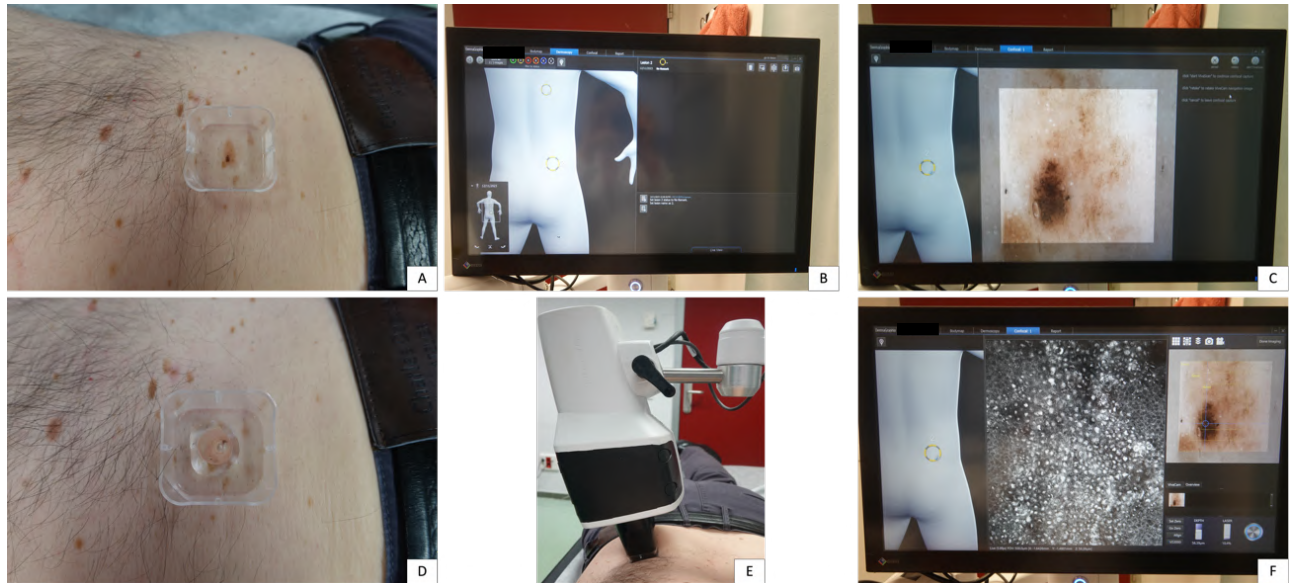


Figura 8. Adquisición de imágenes con MCR 1500 **(A)** Posicionamiento de la ventana autoadhesiva sobre la lesión (debe colocarse centrada y habiendo depositado previamente aceite de inmersión). **(B)** Localización de la lesión en el dispositivo. **(C)** Adquisición de la imagen dermatoscópica, que se utiliza como guía. **(D)** Sobre la ventana autoadhesiva se deposita gel de ultrasonidos. **(E)** Posicionamiento del microscopio sobre la lesión. **(F)** Pantalla de navegación, donde se observa la imagen dermatoscópica en el cuadrante superior derecho para facilitar la orientación sobre las imágenes de MCR.

1.5.3 PRINCIPALES INDICACIONES

Aunque virtualmente con la MCR podemos estudiar cualquier lesión o dermatosis en la piel, hay una serie de indicaciones en que la técnica va a resultar de más utilidad (32):

- Lesiones faciales. Exploración no invasiva de las lesiones de la cara, donde la MCR permite evitar biopsias innecesarias. Por ello es de gran utilidad en la evaluación de estas lesiones antes de un tratamiento con láser u otros procedimientos no invasivos. Además, en ciertas lesiones que no resultan sospechosas pueden encontrarse focos de lentigo maligno melanoma o carcinomas que podrían pasar desapercibidos (15,33).
- Lesiones en piel fotodañada (34).
- Carcinomas basocelulares dudosos (35,36).
- Lesiones amelanóticas (37–39).
- Monitorización de tratamientos como la terapia fotodinámica, imiquimod o crioterapia de queratosis actínicas o lentigos solares, o los tratamientos con láser de lesiones pigmentadas (40–42).
- Diagnóstico de pigmentaciones de mucosas oral (labial o genital, donde la biopsia resulta especialmente incómoda para el paciente (43–49).
- Nevus con cambios en el seguimiento digital (50,51).

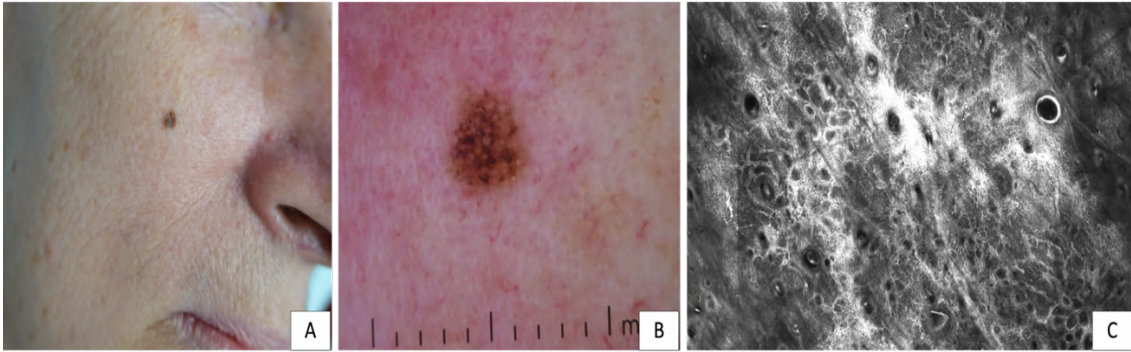


Figura 9. Lesión pigmentada facial de 3 mm en la mejilla derecha de una paciente de 58 años. **(A)** Imagen clínica de la lesión. **(B).** La imagen dermatoscópica mostró pseudoretículo pigmentado. **(C)** La MCR mostró una UDE desestructurada con nidos juntales atípicos compatible con un **LM** que se confirmó en el examen histológico.

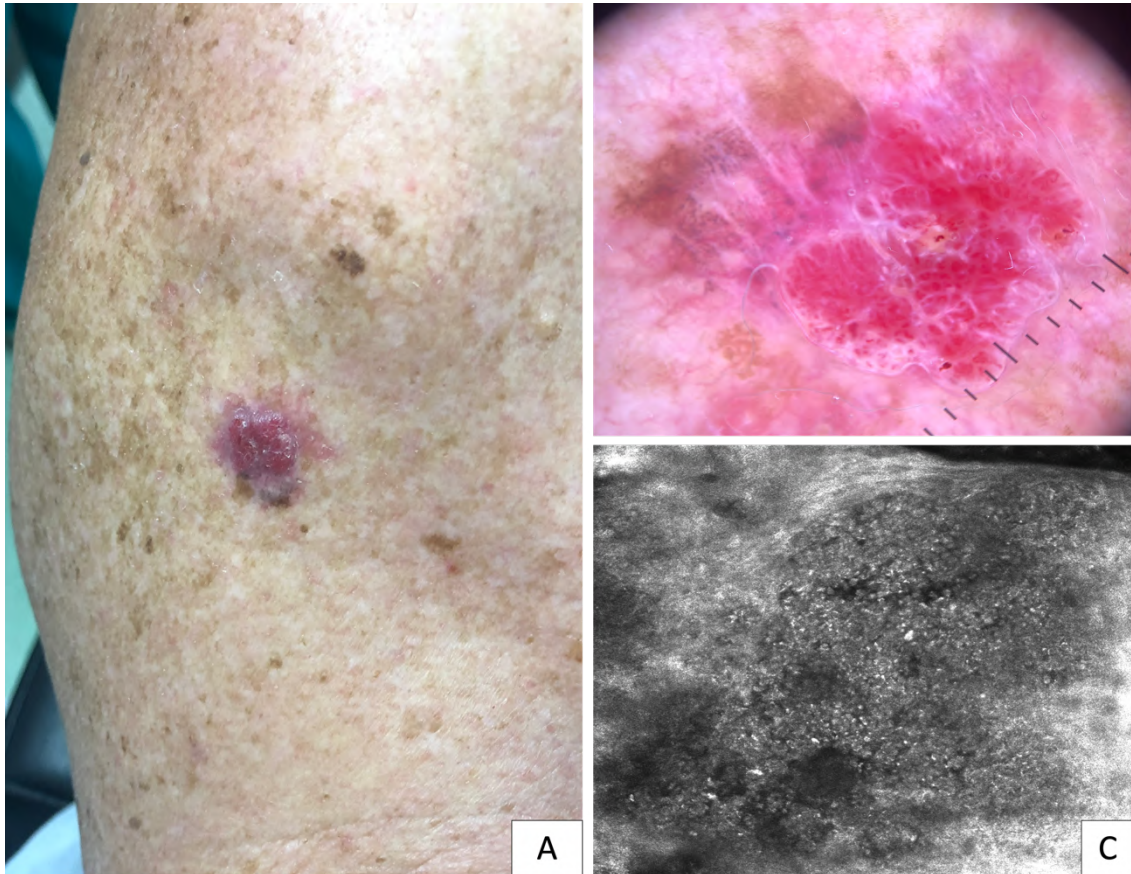


Figura 10. Lesión rosada hipomelanótica en hombro derecho. **(A)** Imagen clínica de la lesión. **(B)** La imagen dermatoscópica mostró pseudolagunas, retículo atípico y puntos grisáceos. **(C)** La MCR mostró nidos cerebriformes en la dermis siendo compatible con un MES de extensión superficial de 2 mm de Breslow.

1.5.4 PRINCIPALES LIMITACIONES

La MCR es una técnica en evolución y todavía tiene sus limitaciones (33,34)

1. La MCR sólo profundiza hasta dermis reticular, como máximo. Por tanto, lesiones más profundas no pueden ser diagnosticadas con esta técnica.

2. Las lesiones cutáneas con engrosamiento epidérmico o hiperqueratosis marcada, o aquellas que se sitúen en zonas acrales no son óptimas para su valoración con MCR ya que difícilmente podremos visualizar más allá de la epidermis. También las lesiones con ulceración son difícilmente valorables con MCR.

3. Asimismo, en ocasiones se producen artefactos por partículas externas o pompas de aire que se forman entre las superficies de contacto (aceite-piel, o gel de ultrasonidos) (Figura 11).

4. Ciertas estructuras no pueden diferenciarse en MCR. Un ejemplo son las células dendríticas en la epidermis, que pueden corresponder tanto a células de Langerhans como a melanocitos con extensión pagetoide (54,55).

5. El alto coste de ambos dispositivos (VivaScope® 1500 y VivaScope® 3000).

6. El tiempo por exploración de cada lesión en un sistema de salud público sin reembolso.

7. La curva de aprendizaje del dermatólogo en una técnica poco generalizada (difícil formación) obstaculizan la generalización de la MCR en España.

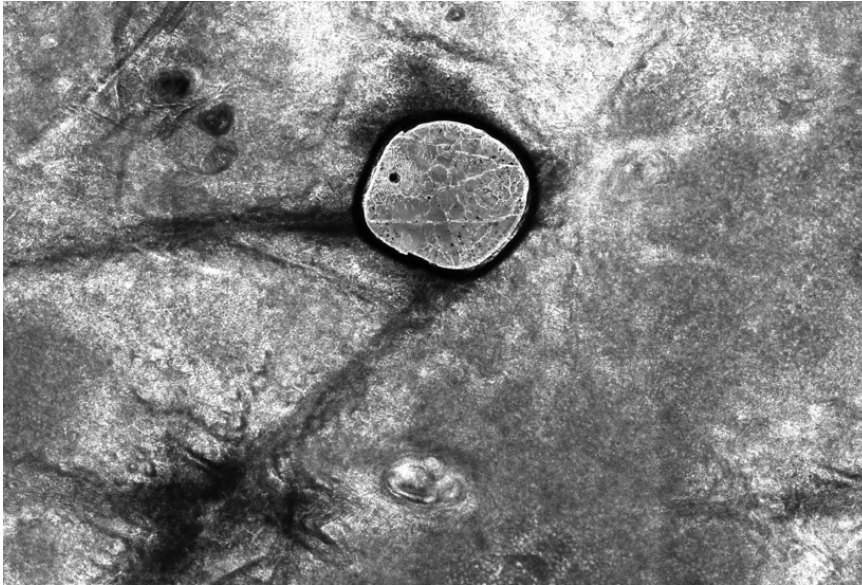


Figura 11. Artefacto: burbuja de aire a nivel del estrato córneo.

1.5.5 CARACTERÍSTICAS DE LA PIEL NORMAL EN MCR

El MCR obtiene imágenes horizontales de las diferentes capas de la piel, en general, de más superficial a más profundo. A continuación, describimos las características morfológicas de cada una de estas capas (56).

Aunque la terminología en MCR procede del inglés, un reciente consenso Delphi ha resumido las denominaciones más aceptadas en español (57).

EPIDERMIS

La **epidermis** es la capa más superficial y está compuesta a su vez de 4 capas diferentes; 5 si nos referimos a las palmas y las plantas. Las células mayoritarias en la epidermis son los queratinocitos, a veces comparados con los “ladrillos” de un muro que están unidos por los desmosomas (“cemento”). De forma minoritaria,

existen otras dos poblaciones de células de morfología dendrítica: las células de Langerhans y los melanocitos.

Las 4 capas, córnea, granulosa, espinosa y basal o germinativa se diferencian por la profundidad y por ciertas diferencias arquitecturales y citológicas.

- La **capa córnea** es la más superficial, se observa como una estructura hiperrefractil compacta (muy blanca), ya que está formada por queratinocitos sin núcleo, planos, de entre 10 y 30 μm . Asimismo, pueden verse los dermatoglifos como líneas oscuras que separan áreas de queratinocitos (Figura 12A).
- A continuación, se localiza la **capa granulosa**, a una profundidad aproximada de 20 μm de la superficie cutánea y con un grosor entre 3 y 10 células, dependiendo de la localización. El tamaño de los queratinocitos es de unos 25 μm , presentando un núcleo oscuro y un citoplasma brillante y con aspecto granular debido a la presencia de gránulos de queratohialina. De esta forma, los queratinocitos agrupados con un núcleo oscuro y un citoplasma más claro y poligonal dan lugar al característico **patrón en panal de abejas**, que puede observarse tanto en esta capa como en la siguiente (espinosa) (Figura 12B).
- Seguidamente encontramos la **capa espinosa**, que se localiza a unas 30-100 μm de profundidad. En esta capa los queratinocitos poligonales son más pequeños, en torno a las 15 μm , de forma que el patrón en panal de abejas

tiene celdillas de menor tamaño. En esta capa, puede encontrarse células de morfología dendrítica que se corresponden con las células de Langerhans (58).

- La **capa basal** se localiza a continuación, aproximadamente a 30-100 μm por debajo del estrato córneo. En la capa basal los queratinocitos son cuboidales, más pequeños, con un diámetro de unos 10 μm y más brillantes que los de las demás capas debido a su alto contenido en melanina, que se localiza a nivel supranuclear, con una función protectora. Esta melanina procede de melanocitos de esta esta capa, que generalmente se encuentran una proporción 1/10 (melanocito/queratinocito). Es difícil diferenciar los melanocitos, ya que a pesar de fabricar la melanina en los melanosomas la transfieren rápidamente a los queratinocitos adyacentes. En ocasiones pueden reconocerse y diferenciarse de los queratinocitos pigmentados cuando están activados y pueden visualizarse sus dendritas (59) . La unión de estos queratinocitos brillantes conforma el denominado **patrón en empedrado** (Figura 12C).

UDE

En la UDE en las localizaciones con crestas epidérmicas interpapilares y papilas dérmicas se ve el patrón en anillos, que corresponden al corte horizontal de las crestas epidérmicas (Figura 12D). Este patrón está formado por:

- **Anillos** de centro más oscuro conformados por una hilera queratinocitos basales pigmentados brillantes y algún melanocito.
- **Espacios oscuros centrales** que se corresponden con las papilas dérmicas, pudiendo observarse en su interior vasos sanguíneos.

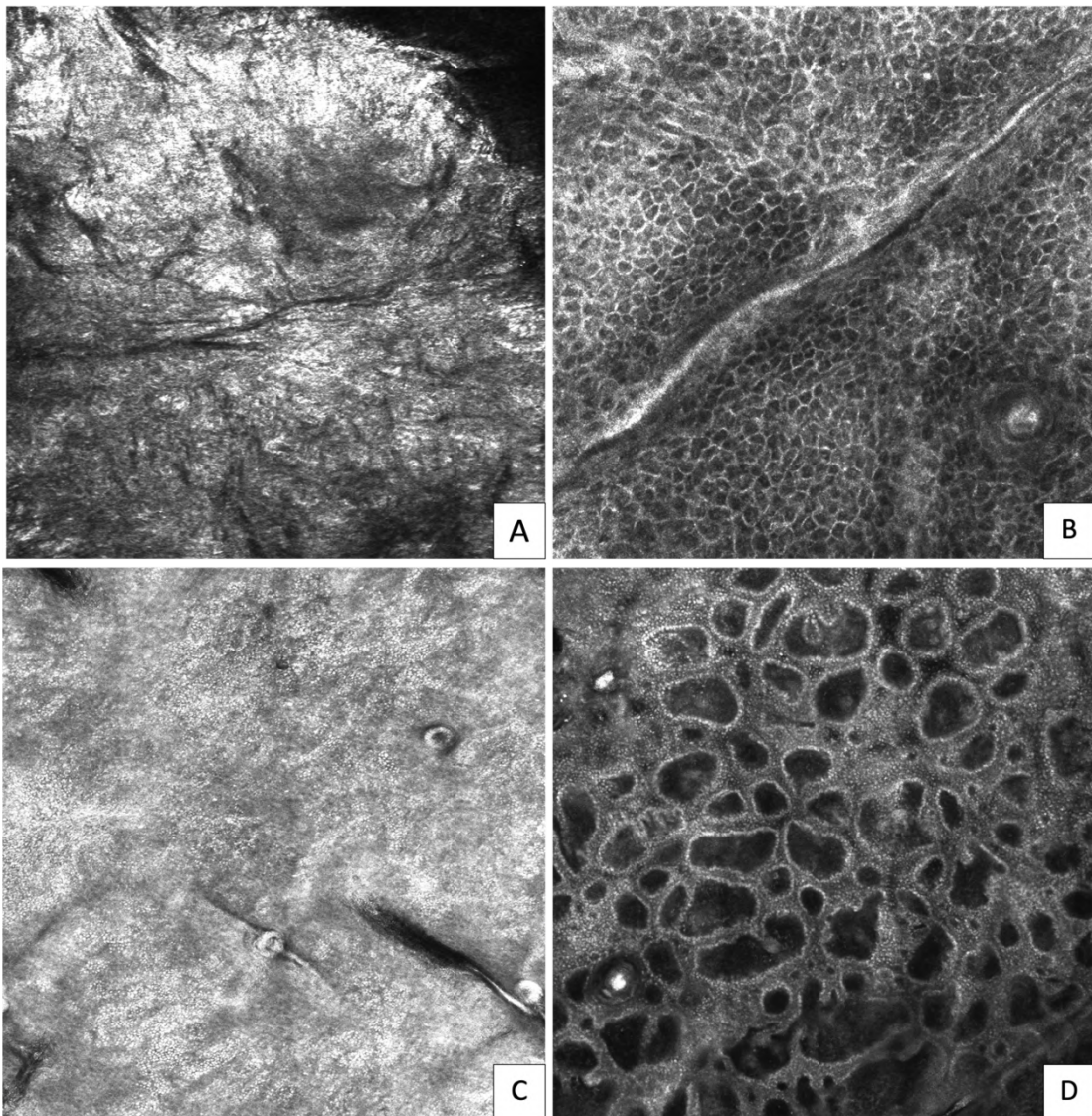


Figura 12. Piel normal evaluada mediante MCR. **(A)** Capa córnea formada por áreas reflectantes en las que no se distinguen apenas las células individuales. **(B)** Capa granulosa-espínosa formando celdillas que son los queratinocitos

individuales que conforman el llamado panal de abejas. **(C)** Capa basal con patrón en empedrado, constituido por queratinocitos basales hiperrefráciles debido a su alto contenido en melanina. **(D)** Anillos brillantes bien delimitados en la UDE formados por los queratinocitos basales (hiperrefráciles) rodeando la dermis papilar (hiporrefrácil).

DERMIS

En la **dermis** pueden observarse (teniendo en cuenta que la MCR sólo alcanza la parte superficial de la dermis reticular):

- **Colágeno:** estructuras hiperrefráciles que pueden presentar una disposición fibrilar de aspecto reticulado, o como anillos o madejas, con fibras entre 1-5 μm en la dermis papilar, o como grandes haces paralelos de 5-25 μm en dermis reticular.
- **Vasos sanguíneos:** estructuras oscuras lineales u ovaladas con células brillantes en movimiento en su interior.
- **Células inflamatorias:** poco numerosas en la piel normal, aunque en ocasiones pueden encontrarse:
 - Melanófagos: células irregulares, de bordes mal definidos con un núcleo no visible (60,61).
 - Leucocitos: células pequeñas, redondas y brillantes.

ANEJOS CUTÁNEOS

- **Glándulas ecrinas:** dado que se localizan en la dermis reticular o en el tejido celular subcutáneo no se visualizan con MCR. No obstante, puede observarse el conducto ecrino que conecta la glándula con el exterior. En la parte intraepidérmica (acrosiringio) se ve como una estructura brillante en espiral y en la porción dérmica es recta (62).

- **Folículo y tallo piloso:**
 - El infundíbulo se visualiza en forma de agujero oscuro en la epidermis, observándose en ocasiones en su interior un tallo cilíndrico hiperrefrácil.
 - El folículo piloso se observa como una estructura redondeada formada por capas concéntricas con un epitelio en empalizada que incluso puede dejar un área oscura alrededor simulando *clefting*. Los folículos pilosos pueden ser difíciles de distinguir de los nidos del CBC, la clave es que los folículos tienen un tamaño más uniforme y suelen ser más redondeados y observaremos en ellos un agujero negro en el centro. Puede ser difícil visualizarlos por su profundidad (69).

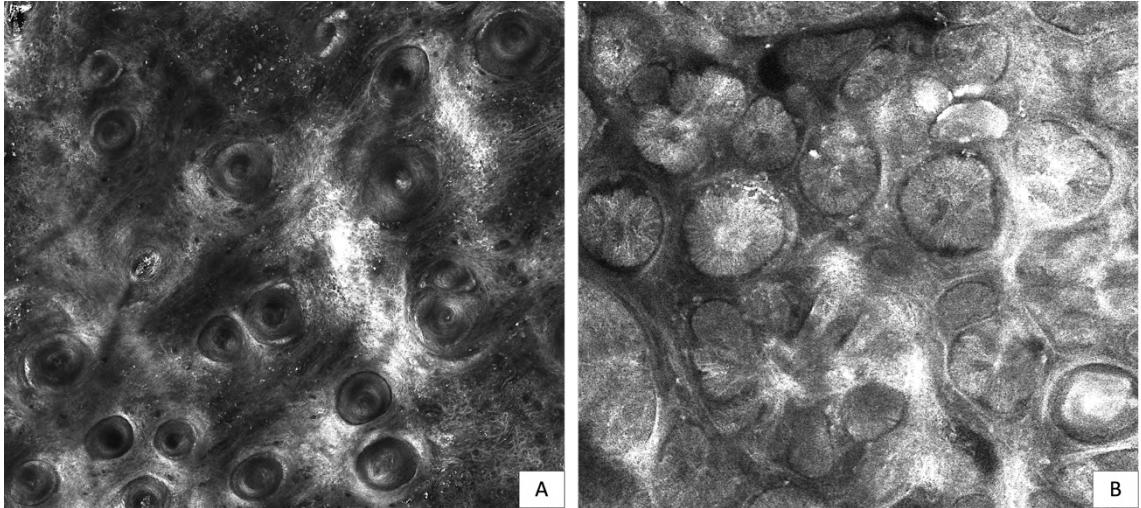


Figura 13. (A) Folículos pilosos. (B) Nidos tumorales con empalizada en un CBC.

- **Glándulas sebáceas:**

- La glándula sebácea se visualiza como una estructura redondeada conformada por varios acinos llenos de sebocitos, células de citoplasma amplio con partículas hiperrefráciles en su interior que corresponden a los lípidos que almacenan (69).

- El ducto sebáceo se ve como una estructura alargada oscura que se conecta con la luz folicular.

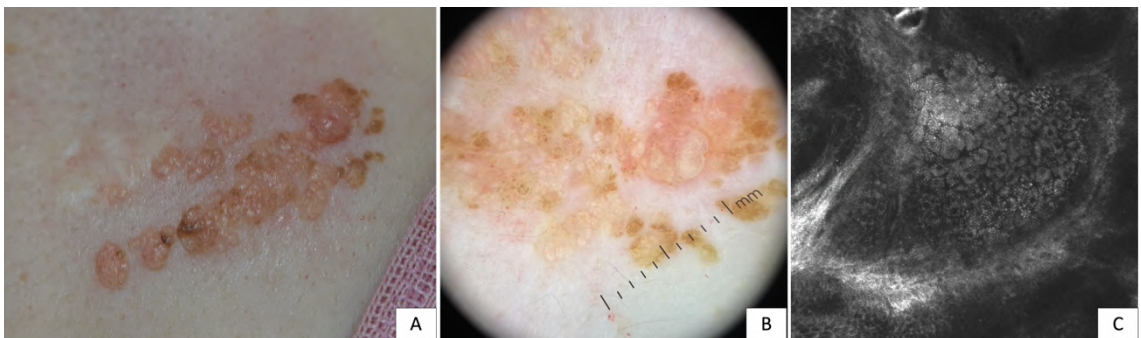


Figura 14. Nevus sebáceo. **(A)** Placa conformada por pápulas amarillentas. **(B)** Dermatoscopia: estructuras amarillentas polilobulares sobre un fondo amarillento y vasos periféricos en corona **(C)** MCR: grupos de células grandes de forma ovalada con bordes definidos, que están separadas entre sí por estrechos espacios intercelulares oscuros. Cada célula contiene un abundante citoplasma con numerosas pequeñas partículas reflectantes y un núcleo central redondo y oscuro. Las células están dispuestas en grupos de lobulillos, dando un aspecto moruloso.

LOCALIZACIONES ESPECIALES (63)

ACRAL

La MCR tiene una gran limitación de profundidad en las zonas acrales, debido a que en las palmas y las plantas la epidermis es la más gruesa de la superficie corporal.

Las características de la piel acral son el grosor de la epidermis, el número elevado de glándulas y conductos eccrinos, la ausencia de folículos pilosos y la distribución específica de las marcas cutáneas y los conductos eccrinos.

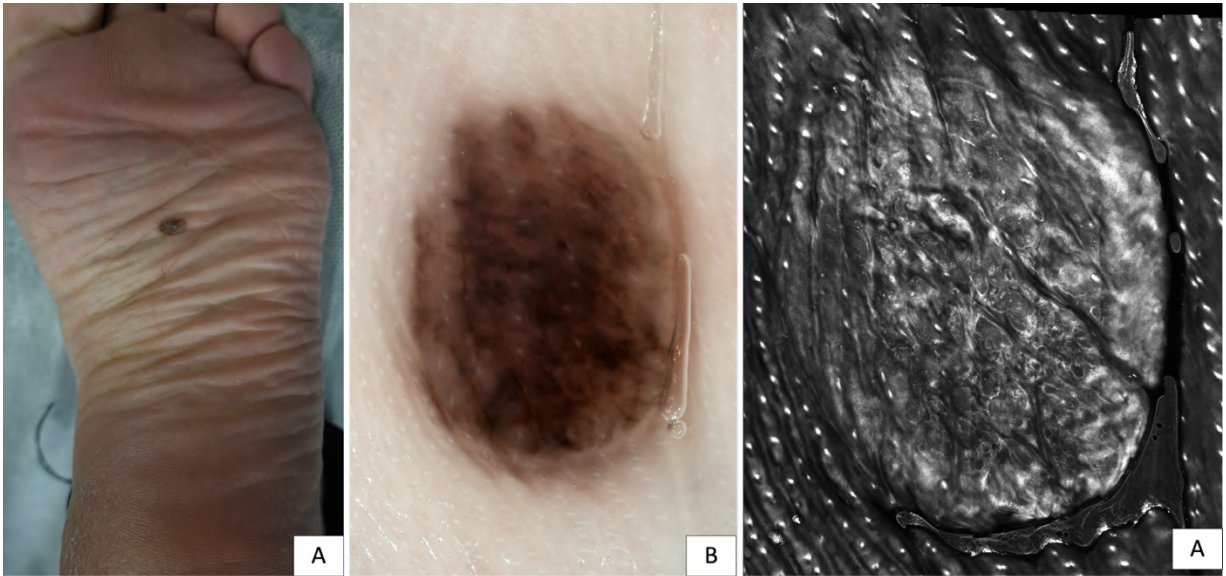


Figura 15. Nevus melanocítico intradérmico en la planta del pie. **(A)** Imagen clínica de la lesión. **(B)** Dermatoscopia: obsérvese la salida de los conductos ecrinios, que se visualizan como puntos blanquecinos. **(C)** En la imagen de MCR se visualizan los acrosiringeos como puntos hiperreflectantes.



Figura 16. Lesión pigmentada atípica en la planta del pie. **(A)** Imagen clínica de la lesión. **(B)** En la dermatoscopia se observa un patrón paralelo de la cresta. **(C)** En la imagen MCR tomada con el dispositivo 3000 (a pesar de una resolución subóptima debido a la localización) se observan células circundando el acrosiringeo, una característica que se ha asociado al **melanoma lentiginoso acral (MLA)**.

MUCOSAS

En las imágenes de mucosas, en la superficie, las células epiteliales son más grandes y flácidas en comparación con las células de las capas más profundas, que aparecen más esféricas. A excepción del paladar duro y el dorso de la lengua, la membrana mucosa de la boca no produce queratina y, en consecuencia, no posee ni una capa granulosa ni capa córnea. Las imágenes obtenidas de la lengua se ven afectadas y limitadas por la queratinización superficial y la disminución del contraste en las capas más profundas. Por el contrario, las imágenes no queratinizadas en la mucosa labial muestran una mejor resolución en las capas más profundas. La capa superficial muestra células grandes mal delimitadas con núcleo prominente, mientras que en las capas suprabasales hay células grandes hiporrefractiles (debido al contenido en glucógeno) bien delimitadas (debido a los desmosomas) con núcleo pequeño. Las capas profundas presentan células redondeadas, pequeñas y mal delimitadas. En la dermis, la refracción es más homogénea, con fibras finas y vasos bien circunscritos.

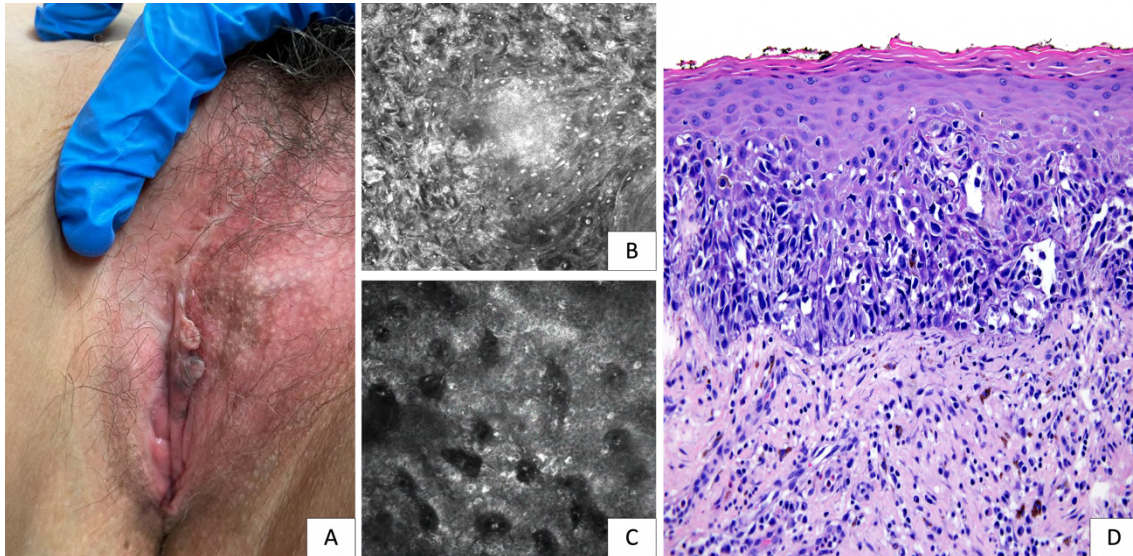


Figura 17. Pigmentación en la mucosa vulvar. **(A)** Se observa una pigmentación marrón grisácea (y en ciertas zonas azulada) atípica en la mucosa vulvar. **(B)** Imagen MCR de la mucosa vulvar normal. **(C)** Imagen MCR de la mucosa alterada, con presencia de células redondas. **(D)** Correspondencia histológica con un melanoma vulvar.

1.5.7 PATRONES

ANÁLISIS DE PATRONES (64,65)

En el estudio de lesiones cutáneas se realizan generalmente 3 mosaicos (que oscilan entre 4x4 y 8x8 mm) de superficial a profundo en la epidermis, la unión-dermoepidérmica y la dermis.

PATRÓN EPIDÉRMICO (estrato espinoso, granuloso y capa basal)

Patrón en panal de abejas (honeycombed pattern): compuesto por queratinocitos, células de 10-20 μm , de morfología poligonal, con un núcleo oscuro y un citoplasma brillante y escaso. Puede ser:

- **Regular/típico:** patrón característico de la piel normal (Figura 18A).
- **Irregular/atípico:** compuesto por queratinocitos atípicos e irregulares. Puede observarse en lesiones melanocíticas y no melanocíticas, como el melanoma, queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, o enfermedades inflamatorias (Figura 18D).
- **Engrosado:** debido al ensanchamiento de los espacios intercelulares brillantes. Se da en lesiones nodulares, por ejemplo, carcinoma epidermoide, nevus de Spitz y melanoma nodular (66,67).

Patrón en empedrado o adoquinado (cobblestone pattern): compuesto por queratinocitos poligonales con citoplasma reflectante separados por un borde más oscuro. Se da en lesiones melanocíticas pigmentadas, en todas las capas, granulosa, espinosa y basal debido al mayor acúmulo de melanina en el citoplasma, a diferencia de en la piel normal que sólo se ve en la capa basal.

- **Regular/típico:** compuesto por células brillantes monomorfas redondeadas, correspondientes a los queratinocitos pigmentados y a los melanocitos. Puede observarse en lesiones melanocíticas benignas (nevus melanocítico). (Figura 18B).

- **Irregular/atípico:** compuesto por células de diferentes tamaños y desigual reflectancia. Se da en lesiones melanocíticas malignas (MM) (Figura 18E).

Patrón desestructurado (disarranged pattern): se caracteriza por la ausencia de los dos patrones anteriores, con desorden en la arquitectura normal y presencia de partículas brillantes granulares y células desigualmente distribuidas. En general se observa en lesiones malignas como el carcinoma epidermoide, los melanomas invasivos y en ocasiones en el CBC (Figura 18C) (68).

Patrón indefinido (undefined pattern): con reflectancia más o menos homogénea, no asociada o en relación con ningún tipo de célula. Tiene un aspecto que no puede ser incluido en ninguno de los patrones anteriores (Figura 18F).

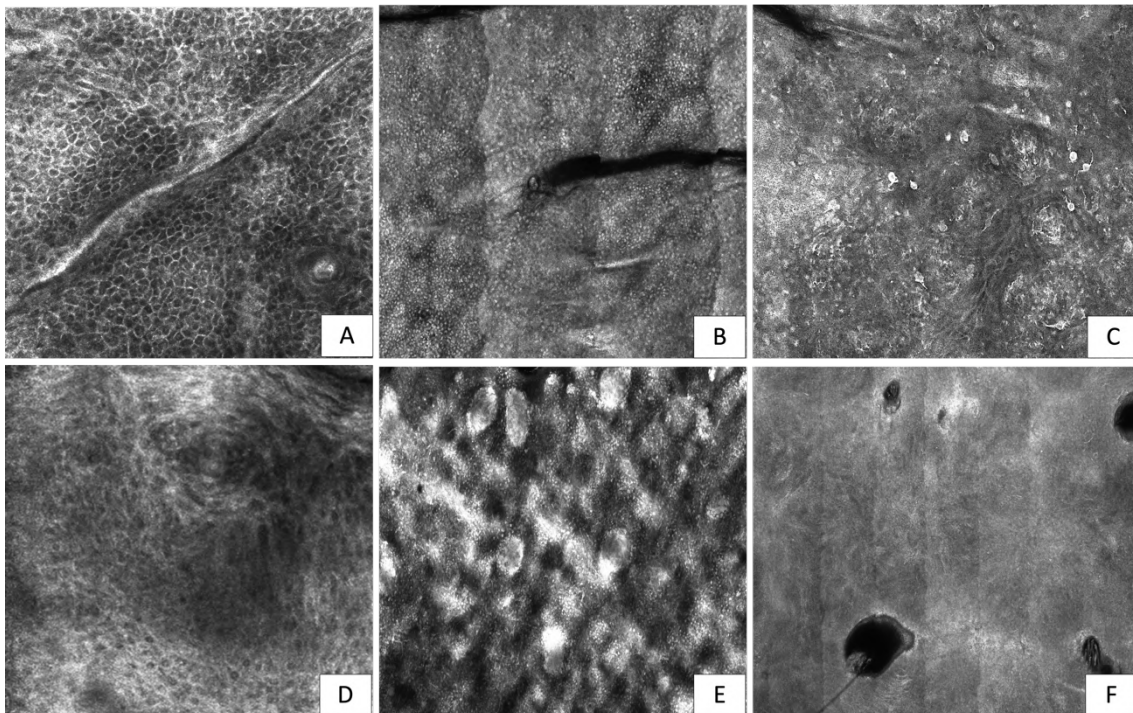


Figura 18. Patrones epidérmicos. **(A)** Panal de abejas regular. **(B)** Empedrado regular. **(C)** Desestructurado. **(D)** Panal de abejas irregular. **(E)** Empedrado irregular. **(F)** Indefinido.

En las capas superficiales también debe evaluarse la presencia de:

Polarización

Se define como la presencia de células alargadas con núcleos orientados a lo largo del mismo eje principal. Suele observarse dentro del patrón en panal de abejas con cierto grado de atipia celular y distorsión arquitectural. Se observa principalmente en los CBC, aunque en ocasiones está presente en los dermatofibromas (69).

Erosión- ulceración

Son áreas bien definidas, oscuras, con contornos irregulares, formadas por una sustancia amorfa y/ o partículas brillantes, que se corresponden con material coagulado. Con frecuencia se observan pequeñas erosiones en queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, CBC o en carcinomas epidermoides, aunque en ocasiones también pueden verse en nevus melanocíticos traumatizados o melanomas ulcerados.

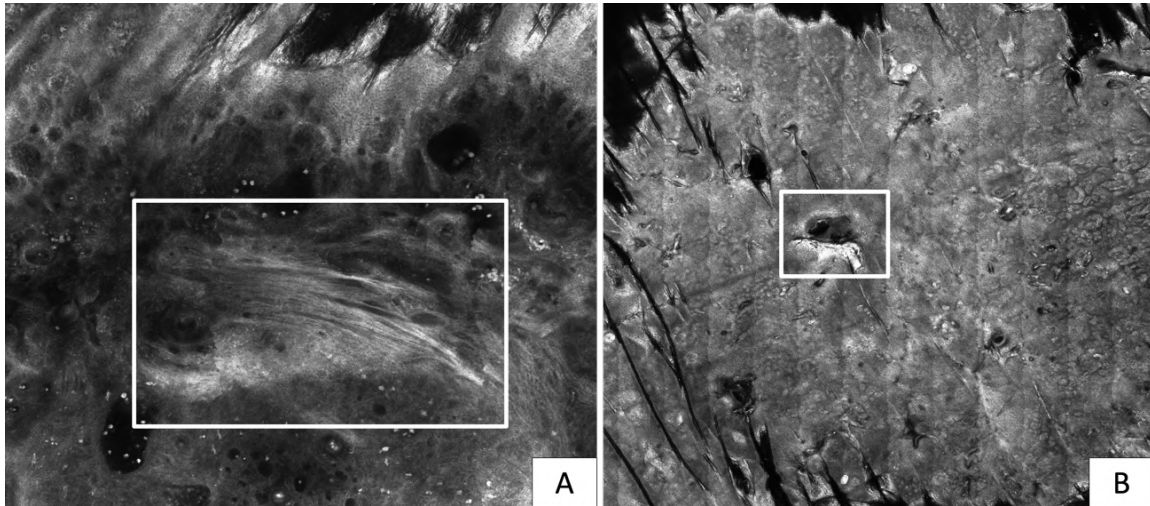


Figura 19. (A) Polarización celular en un CBC. **(B)** Erosión en un CBC tipo superficial.

Citología

Infiltrado celular:

- Monomorfo: células con tamaño, forma y reflectancia parecidas (64,68).
- Pleomorfo: células diferentes en tamaño, forma y reflectancia (70).

Células pagetoides

Son células grandes nucleadas (con un tamaño dos veces mayor que los queratinocitos adyacentes). Son características de los melanomas, aunque pueden verse en otro tipo de lesiones.

Si se detecta la presencia de células pagetoides debe describirse su morfología, distribución y número:

1. Morfología de la célula / Aspecto:

Células pagetoides redondas: son las más específicas de melanoma (Figura 20A).

Células pagetoides dendríticas: menos específicas, ya que pueden corresponderse histológicamente con melanocitos con extensión pagetoide o células de Langerhans (Figura 20B). En el lentigo maligno, la presencia de células dendríticas pagetoides rodeando e infiltrando los folículos pilosos (foliculotropismo) es un signo confocal muy característico (71,72) (Figura 20C). También pueden observarse células dendríticas en los CBC, que dentro de los nidos tumorales corresponden a melanocitos benignos y fuera a células de Langerhans (73).

Células pagetoides pleomórficas: presencia de células pagetoides redondas y dendríticas simultáneamente con formas abigarradas.

Células pagetoides hiporreflectantes: se presentan como espacios de morfología redonda u ovalada entre los queratinocitos, siendo típicas de melanoma amelanótico (37).

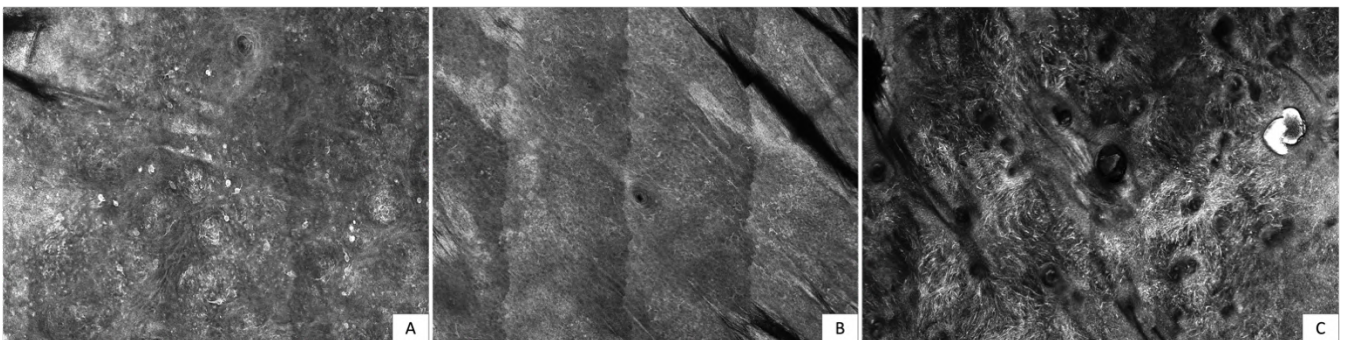


Figura 20. Células pagetoides. **(A)** Células pagetoides redondas en un melanoma. **(B)** Células pagetoides dendríticas en un melanoma. **(C)** Células dendríticas pagetoides rodeando e infiltrando los folículos pilosos (foliculotropismo) en un lentigo maligno.

2. Número de células atípicas

Cantidad o densidad de las células pagetoides, que se evalúa por milímetro cuadrado (área de 4 imágenes de 0,5 mm adyacentes de resolución completa en el mosaico).

Se clasifica en:

<5/mm²: menos de 5 células por milímetro cuadrado.

5-10/mm²: de 5 a 10 células por milímetro cuadrado.

> 10/mm²: más de 10 células por milímetro cuadrado.

3. Distribución

Localización de las células pagetoides dentro de la lesión.

- Localizada: las células se concentran en una parte concreta de la lesión, generalmente el centro.
- En nidos: que corresponden generalmente en la dermatoscopia a pequeños puntos negros (74).
- Dispersa: existen diferentes focos, no extensos, de infiltración pagetoide.
- Generalizada: las células pagetoides se observan en toda la superficie de la lesión.

En general, en los melanomas las células pagetoides tienen una distribución dispersa o generalizada y una morfología redonda o pleomórfica, mientras que, en algunos ND, nevus de Spitz/Reed y nevus recurrentes encontraremos células pagetoides dendríticas, escasas y localizadas en el centro de la lesión.

PATRÓN EN LA UDE

Patrón global

Patrón en anillos (*ringed pattern*): se observan anillos brillantes, hiperrefráciles que se corresponden con las papilas de bordes bien delimitados localizadas en la unión dermoepidérmica y cortadas horizontalmente. Las papilas dérmicas (agujero negro central) están rodeadas por una hilera de células pequeñas, luminosas que aparecen como anillos muy brillantes, y corresponden a queratinocitos y melanocitos. Se corresponde con el patrón reticular dermatoscópico (Fig. 21A).

Patrón en malla (*meshwork pattern*): se caracteriza por la presencia de engrosamientos junturales que se corresponden con nidos de melanocitos junturales dispuestos en cordones (espacios interpapilares ensanchados a expensas de células y/o nidos que protruyen en la papila dérmica, pero en contigüidad con la capa basal). Se corresponde con el patrón reticular dermatoscópico (Fig. 21B).

(*) Patrón en “cabeza de medusa”: engrosamientos junturales atípicos que forman una malla que sale de los folículos. Esta red o malla presenta una reflectancia y una morfología irregulares. Es característico del lentigo maligno (75,76).

Patrón en nidos (*clod pattern*): compuesto por nidos de melanocitos, localizados en la UDE o dermis superficial, rellenando o expandiendo las papilas dérmicas. (Fig. 21C). Corresponde al patrón globular o en empedrado en la dermatoscopia.

Patrón mixto: es frecuente que se combinen varios patrones en la misma lesión.

Patrón inespecífico: no presenta las características de ninguno de los anteriores, suele aparecer en los melanomas.

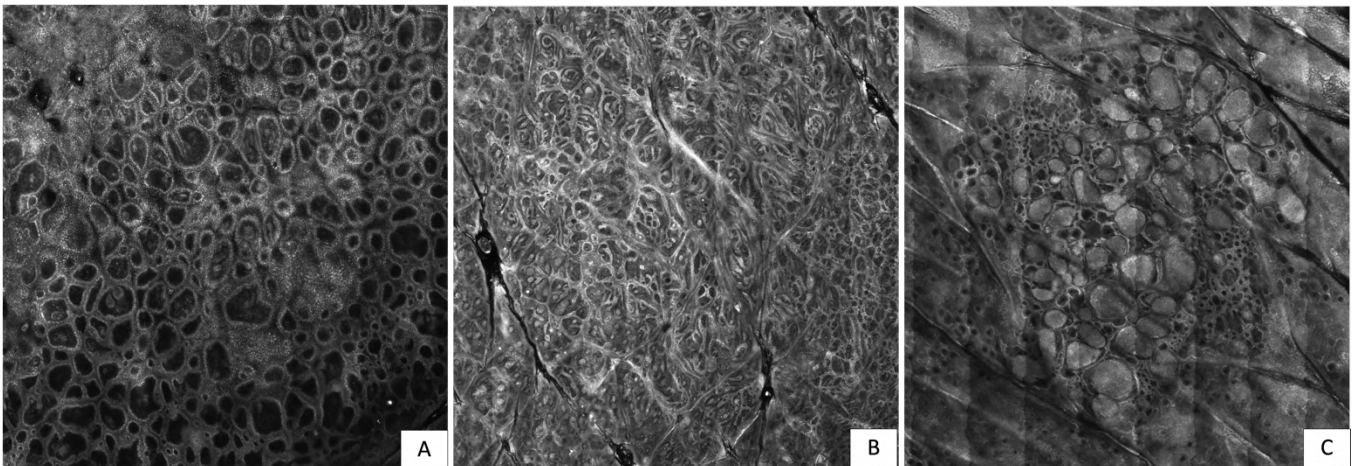


Figura 21. Patrón global de la UDE de las lesiones melanocíticas en MCR. **(A)** Patrón de predominio en anillos (*ringed pattern*). **(B)** Patrón de predominio en malla (*meshwork pattern*.) **(C)** Patrón en nidos (*clod pattern*).

Contorno de las papilas

Las papilas en la UDE pueden tener los contornos bien delimitados, mal delimitados, pueden no ser visibles o estar totalmente desestructuradas.

Papilas bien delimitadas o bien definidas (*edged papillae*): papilas de contornos perfectamente definidos, pudiendo estar delimitadas por un anillo de células brillantes con un centro más oscuro, o bien estar rodeadas por nidos junturales formados por agregados compactos de melanocitos con bordes nítidos. Son características de las lesiones benignas (Fig. 22A).

Papilas mal delimitadas o mal definidas (*non-edged papillae*): papilas de contornos mal definidos, rodeadas de una línea intermitente de células o por agregados junturales de melanocitos con un borde impreciso (Fig. 22B). Son características de lesiones malignas o ND.

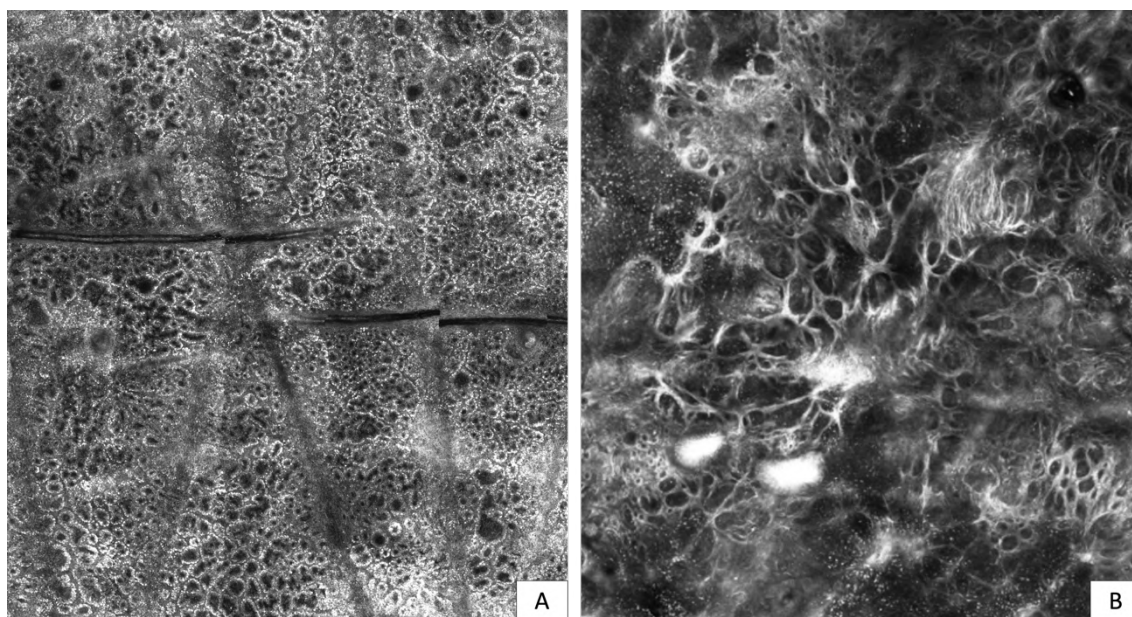


Figura 22. (A) Papilas bien delimitadas (*edged papillae*) en contraposición a **(B)** papilas mal delimitadas (*non-edged papillae*) en la UDE.

Papilas bien delimitadas junto a otras mal delimitadas (*edged y non-edged papillae*): en ocasiones las lesiones tienen una mezcla de ambos tipos de papilas.

Papilas no visibles o desestructuradas: esta situación puede darse a nivel facial o en otras zonas con mucho fotodaño donde las crestas tienden a aplanarse por el daño solar crónico. También puede ocurrir en algunas lesiones malignas como el melanoma donde la proliferación de células atípicas en la UDE y la dermis superficial hace que se pierda la arquitectura normal.

Otros signos confocales que pueden verse en la UDE

Pueden verse: papilas de contornos policíclicos y/o espacios interpapilares ensanchados:

Papilas de contornos policíclicos: son estructuras alargadas brillantes que se anastomosan, separadas por zonas oscuras, con un aspecto cerebriforme (Fig. 23A).

Pueden verse en los lentigos solares y las queratosis seborreicas.

Espacios interpapilares engrosados: puede observarse en las queratosis seborreicas. En éstas también se ven estructuras redondas de contorno liso hiperreflectantes o brillantes (quistes de millium) y estructuras en anillo brillantes

que simulan capas de cebolla o invaginaciones epidérmicas rellenas de queratina (tapones córneos) (Fig. 23B).

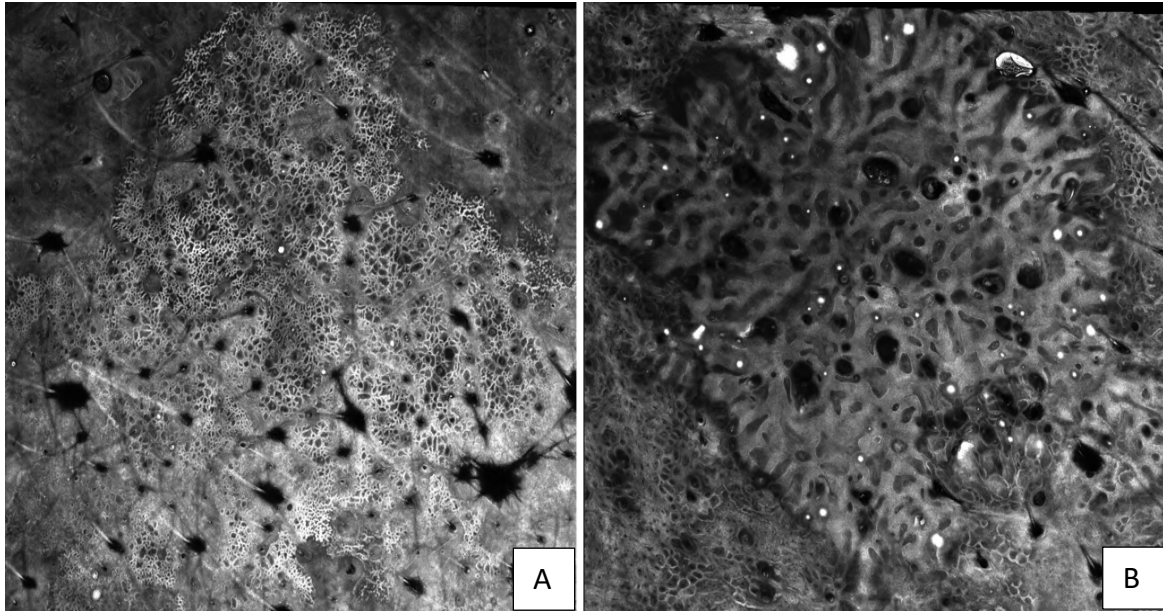


Figura 23. (A) Papilas de contornos policíclicos. **(B)** Espacios interpapilares engrosados, y estructuras redondas hiperreflectantes.

Agregados de células (nidos)

Nidos junturales: son estructuras celulares compactas redondeadas u ovales, que protruyen dentro de la papila dérmica y que ensanchan los espacios interpapilares, denominándose en este caso engrosamientos junturales (77). Están formados por células agrupadas, grandes e hiperreflectantes (64) conectadas con las células de la capa basal.

Debe describirse la morfología y la extensión de los nidos junturales.

1. Aspecto

- **Homogéneos:** constituidos por agregados densos compactos sin células atípicas.

Son característicos de los nevus melanocíticos (Fig. 24A).

- **Irregulares/atípicos:** formados por agregados de forma y distribución irregulares con células atípicas. Se dan en los melanomas y los ND (Fig. 24B).

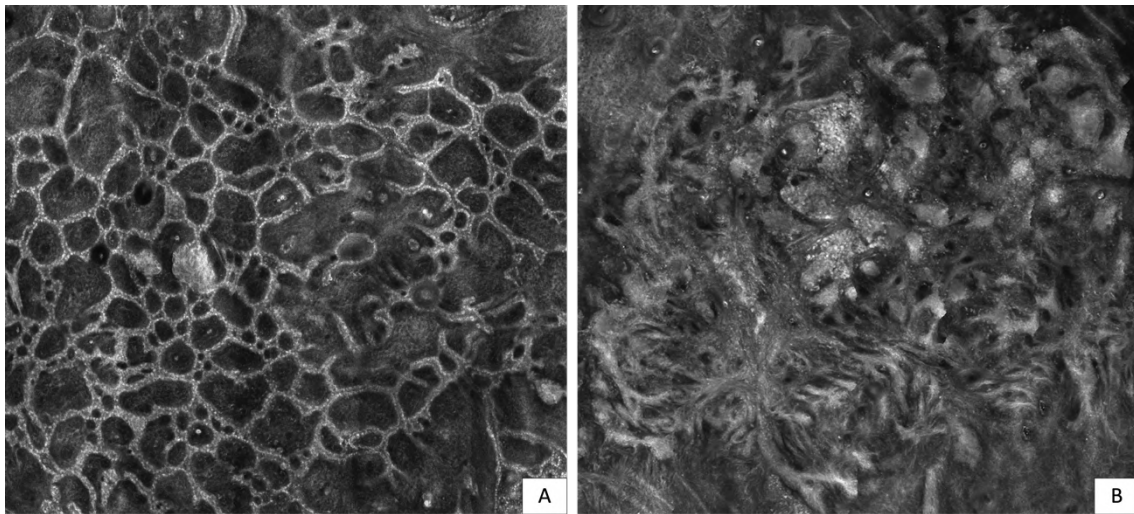


Figura 24. (A) Nidos juntales homogéneos. **(B)** Nidos juntales irregulares/atípicos.

2. Extensión: se evalúa en 3 grados diferentes, teniendo en cuenta el porcentaje del área de la lesión que muestre estos nidos:

- <10%.

- 10-50%.

> 50%.

Nidos dérmicos: estructuras redondeadas u ovaladas inmediatamente debajo de la capa de células basales formadas por agregados de células hiperreflectantes. El anillo oscuro alrededor de los nidos nos permite situarlos en la dermis y no unidos a la epidermis.

Se han utilizado diferentes clasificaciones para los nidos dérmicos, correspondiendo los diferentes tipos a distintas lesiones melanocíticas (60,78,79).

Los nidos dérmicos pueden ser: densos, dispersos o cerebriiformes.

Nidos densos o compactos (*dense nests*): agregados compactos ovalados, bien delimitados, formados por la unión de células grandes poligonales similares en forma y reflectancia y estrechamente unidas, de forma que los márgenes no suelen poder diferenciarse fácilmente (61,78). Es el tipo de nido más frecuente (77).

Nidos discohesivos (*Dense & sparse nests*): agregados no homogéneos con un borde bien delimitado que contienen células aisladas redondeas u ovaladas con núcleo oscuro y citoplasma hiperrefrácil, irregularmente distribuidas en su interior. En la histología se observa ausencia de cohesión intercelular (Fig. 25C-D).

Nidos cerebriiformes (*Cerebriform clusters*): agrupaciones celulares que forman agregados heterogéneos, con células que muestran un citoplasma granular, sin núcleos evidentes y bordes mal definidos. Su nombre proviene de su aspecto cerebriiforme, con fisuras oscuras hiporrefráctiles. Aunque son excepcionales, son

específicos de melanomas invasivos, correspondiendo estos nidos a la parte nodular de los mismos (Fig. 25E).

Papilas blancas (*White papillae*): son papilas dérmicas con contenido más brillante que en la piel normal. Se observan cuando nidos dérmicos o agregados de melanocitos son sólo ligeramente refráctiles, por ejemplo, en los nevus melanocíticos congénitos (Fig. 25F).

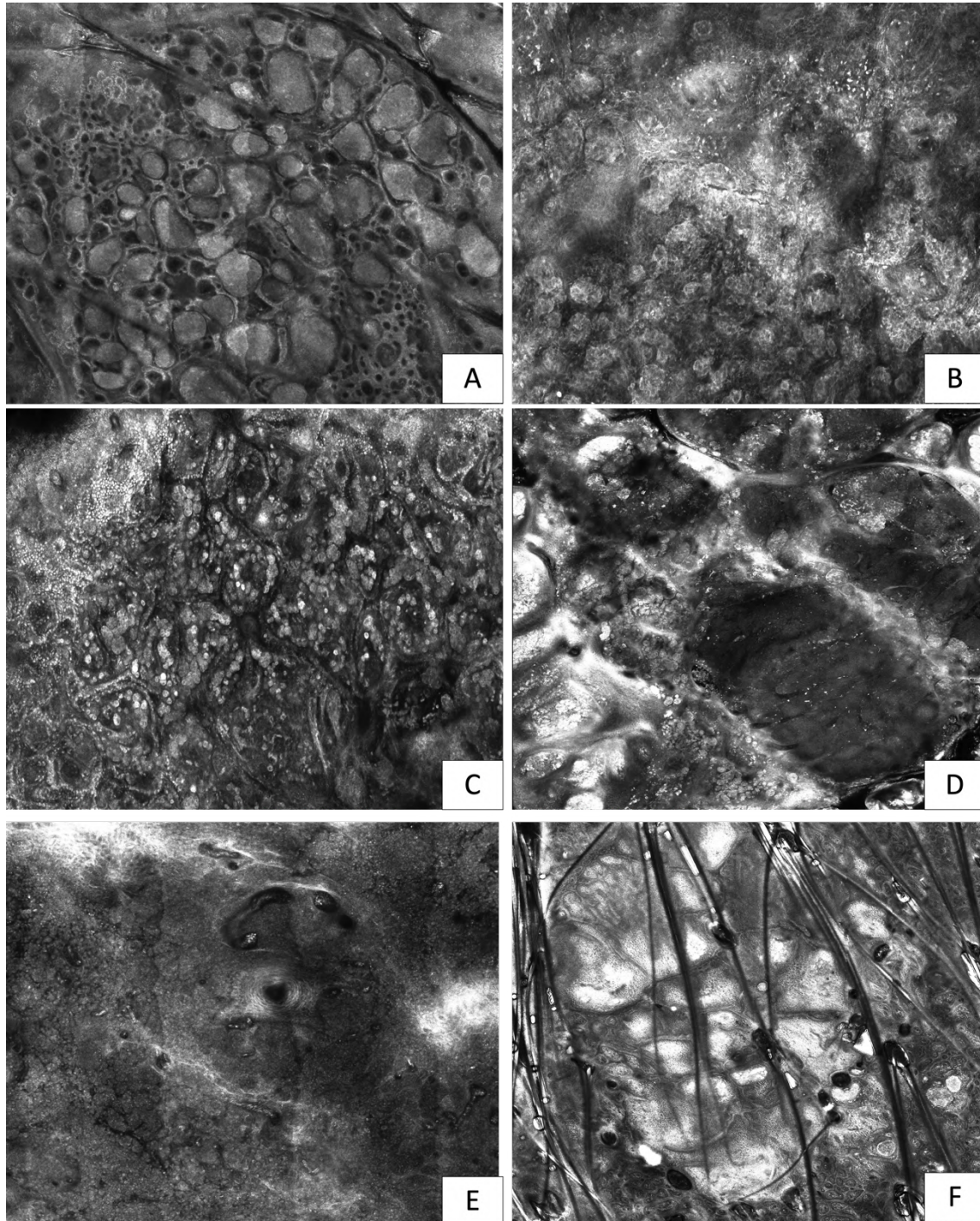


Figura 25. Tipos de nidos de melanocitos en MCR. **(A)** Nidos compactos regulares o densos en un nevus melanocítico. **(B)** Nidos compactos irregulares vistos en melanoma. **(C)** Nidos discohesivos regulares, compuestos por células redondas de tamaño similar y monomorfas en su interior. **(D)** Nidos discohesivos irregulares,

compuestos por células irregulares atípicas, en un melanoma. **(E)** Nidos cerebriformes en melanoma. **(F)** Papilas blancas en un nevus melanocítico congénito.

Vasos (80, 81)

Es posible visualizar los vasos sanguíneos en la dermis papilar. In vivo, puede observarse el flujo de sangre, mientras que en las imágenes fijas solo puede evaluarse si los vasos están ensanchados o alargados. Según las imágenes de MCR fijas se distinguen 3 tipos de vasos:

Perpendiculares: son vasos agrandados formando un bucle dentro de las papilas dérmicas que suelen ser visibles cuando hay inflamación, por ejemplo, lesiones (nevus, queratosis seborreicas) irritados.

Horizontales: vasos alargados localizados en paralelo a la superficie cutánea. Son típicos del CBC (Fig. 26A-B).

Contorneados-Irregulares: aparecen como estructuras glomerulares y generalmente se observan en el componente nodular de neoplasias melanocíticas y no melanocíticas (Fig. 26C).

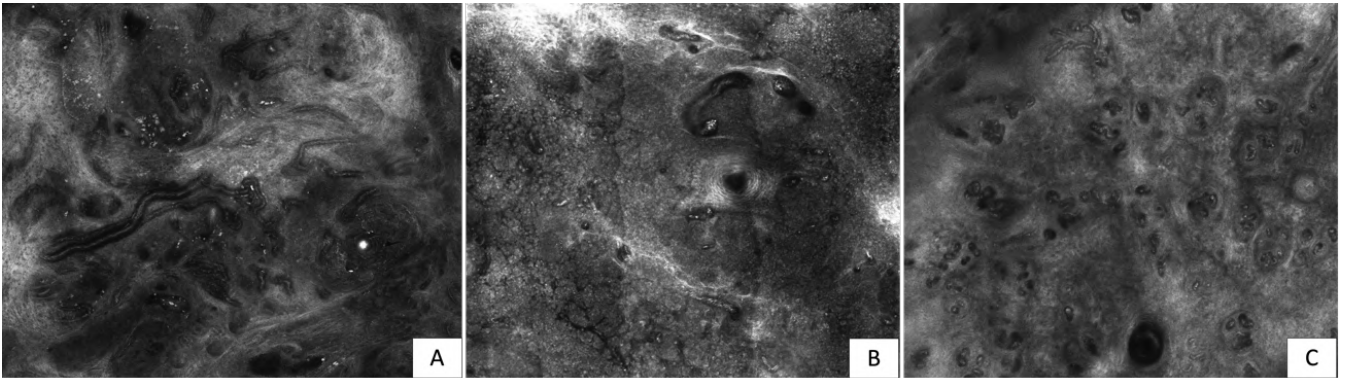


Figura 26. Vasos en MCR. **(A)** Vasos horizontales de tránsito lento en un CBC. **(B)** Vasos horizontales de flujo turbulento en un MM invasivo. **(C)** Vasos contorneados en un acantoma de células claras (**lesión nº 70** del presente trabajo).

1.5.8 LESIONES MELANOCÍTICAS EN MCR

El estudio de lesiones melanocíticas es una de las principales aplicaciones de la MCR. A continuación, se describen las características en MCR de las lesiones melanocíticas benignas (nevus melanocíticos) y malignas (melanomas).

Nevus melanocíticos adquiridos: son los tumores melanocíticos más frecuentes. Diferenciamos 3 tipos de nevus melanocíticos adquiridos: los predominantemente junturales, los dérmicos y los compuestos (con componente juntural y dérmico).

Nevus maculosos predominantemente junturales: son generalmente máculas de color marrón uniforme, con un patrón dermatoscópico reticular u homogéneo (excepcionalmente en niños, en nevus de aparición reciente pueden verse nevus

junturales con patrón globular). En el estudio de MCR pueden diferenciarse nevos junturales con patrón en anillos o nevos junturales con un patrón en malla:

Nevus juntural con patrón en anillos: en ellos se observa una epidermis normal generalmente con un patrón en empedrado, sin células atípicas. En la UDE presentan papilas bien delimitadas con un centro oscuro rodeado de una hilera de células brillantes (queratinocitos pigmentados y algún melanocito), no observándose células atípicas.

Nevus juntural con patrón en malla: la epidermis es, asimismo normal, generalmente con un patrón en empedrado. En la UDE se aprecia el patrón en malla, formado por nidos homogéneos que ensanchan los procesos interpapilares, sin observarse células atípicas.

Nevus con componente juntural y dérmico: este tipo de nevus, clínicamente, corresponden a pápulas planas e histológicamente a nevos compuestos. La dermatoscopia suele mostrar un patrón reticular, homogéneo, homogéneo-globular o retículo-globular. Los componentes juntural y dérmico se ven respectivamente como un patrón en malla y como nidos o agregados celulares de células névicas dentro de las papilas. Cuando los nidos dérmicos son escasos y localizados superficialmente, en ocasiones es difícil diferenciarlos de los nidos epidérmicos. Si son más grandes y numerosos adoptan un patrón en nidos (clod pattern) que se identifica fácilmente.

Nevus de tipo palpable intradérmico: clínicamente corresponden a pápulas, histológicamente a nevus intradérmicos y a la dermatoscopia muestran un patrón globular o en empedrado u homogéneo-globular y vasos en coma. Por MCR la epidermis muestra un patrón en panal de abejas sin atipia celular. En la UDE no hay patrón en anillos. En la dermis observamos nidos de gran tamaño (patrón en nidos o clod pattern) que pueden ser densos o discohesivos, siendo más frecuentes los discohesivos con células monomorfas brillantes. Entre estos nidos pueden observarse vasos.

Nevus melanocíticos clínicamente atípicos/ histológicamente displásicos (82)

Es importante aclarar que el concepto de nevus atípico es clínico, mientras que el de ND es histológico. Los nevus melanocíticos atípicos o de Clark se definen por la presencia de 3 características clínicas de entre las siguientes: diámetro mayor de 6 mm, bordes mal definidos, márgenes irregulares, varias tonalidades en la lesión y presencia simultánea de componente macular y papular.

Histológicamente, los ND son lesiones que histológicamente se sitúan en un espectro entre los nevus melanocíticos y los melanomas. Existen criterios histológicos para el ND, siendo proliferaciones melanocíticas desordenadas sobre todo a nivel dermoepidérmico; sin embargo, es bien sabido que el diagnóstico diferencial histológico entre un ND y un MIS puede ser muy difícil (83).

Los ND, muestran por MCR unos rasgos característicos que nos permiten distinguirlos de los nevus melanocíticos comunes y del melanoma. Además,

Pellacani y colaboradores describieron una serie de criterios por MCR que permiten distinguir los ND con displasia leve de los ND con displasia moderada/severa.

Nevus melanocíticos con displasia leve por MCR

En general, la epidermis muestra un patrón en empedrado típico, pudiendo observarse aproximadamente en un tercio de los casos alguna célula pagetoide que tiende a localizarse en el centro de la lesión. La UDE suele mostrar un patrón en anillos en toda la lesión, aunque en ocasiones puede haber patrón en malla en el centro. Pueden encontrarse algunas células grandes con núcleo en la UDE pero monomorfas. En un 50% puede observarse infiltrado inflamatorio.

Nevus melanocíticos con displasia moderada/severa por MCR (83)

La epidermis muestra un patrón normal (panal de abejas o empedrado) en la mitad de los casos e irregular en la otra mitad. Pueden encontrarse, hasta en el 50% de los casos células pagetoides redondas localizadas en la zona central. En la UDE suele haber un patrón mixto (*edged y non-edged papillae*), pudiendo observarse también aquí células atípicas redondas con núcleo, incluso junto a células dendríticas, pero siempre localizadas en el centro. Los nidos junturales son irregulares y con celularidad no homogénea y puede observarse fusión de crestas. Asimismo, los ND con atipia grave suelen mostrar nidos melanocíticos densos con mayor frecuencia que los MIS.

1.5.9 MELANOMA EN MCR

El melanoma es una neoplasia maligna derivada de los melanocitos, con un comportamiento biológico agresivo, y cuyo pronóstico depende del estadio tumoral, de ahí la importancia del diagnóstico precoz. La resección quirúrgica es curativa en estadios precoces (melanomas finos). Los melanomas suelen ser lesiones pigmentadas asimétricas, de bordes irregulares, con varios colores, con un diámetro mayor a 6 mm y una evolución anómala con tendencia al crecimiento y a la ulceración (regla ABCDE). La dermatoscopia es una técnica no invasiva, que ha demostrado en múltiples estudios que mejora la precisión diagnóstica en el melanoma.

Los **signos dermatoscópicos** que se han asociado al melanoma son: el retículo pigmentado atípico, los puntos y glóbulos asimétricos irregulares, las proyecciones irregulares, el velo azul-blanquecino, la regresión azul grisácea, la regresión blanca cicatricial, las crisálidas, el signo de la isla y la asimetría. La vascularización que caracteriza al melanoma en la dermatoscopia es: vasos en horquilla gruesos, los vasos puntiformes (sobre todo asociados a vasos lineales irregulares), los vasos lineales irregulares y las áreas rojo-lechosas.

Se han descrito asimismo las características por MCR de todos los tipos de melanoma: el lentigo maligno, el melanoma de extensión superficial y el melanoma nodular, así como algoritmos para la detección del mismo. El MCR es capaz de detectar la atipia celular y arquitectural en las capas superficiales y en la UDE, así como en la dermis superficial.

Lentigo maligno y lentigo maligno melanoma (LM y LMM) (84)

El LM es el tipo de melanoma con mejor pronóstico, apareciendo en la mayoría de los casos en piel fotoexpuesta (región facial y cuello) en personas de edad avanzada, siendo más frecuente en mujeres. Supone el 80% de los MIS y es el melanoma más frecuente en la cara. Cuando invade dermis pasa a denominarse LMM (siendo el porcentaje de evolución variable según las series). El diagnóstico diferencial del LM es difícil, aún con dermatoscopia, ya que debe diferenciarse de numerosas lesiones pigmentadas que aparecen en la cara y comparten características clínicas y dermatoscópicas con el LM, por ejemplo, los lentigos solares, las queratosis seborreicas, las queratosis liquenoides, las queratosis actínicas pigmentadas, los CBC pigmentados y la enfermedad de Bowen.

Stolz describió los signos dermatoscópicos asociados a LM: la pigmentación asimétrica de las aperturas foliculares, el patrón anular-granular, las estructuras romboidales pigmentadas y las áreas homogéneas (85). Más tarde se describieron las estructuras romboidales eritematosas, el aumento de la densidad vascular, las estructuras en diana, y el oscurecimiento de la lesión al observarla con el dermatoscopio respecto a la exploración clínica (86).

Estos signos no son específicos y pueden verse en otras lesiones cutáneas. Lallas y colaboradores han propuesto el llamado enfoque dermatoscópico inverso para el diagnóstico del LM, en el que, si no se observa un patrón dermatoscópico globalmente benigno, hay que sospechar malignidad (87).

El MCR es excelente para analizar estas lesiones, al llegar a una profundidad suficiente para establecer el diagnóstico.

Capas superficiales (granulosa y espinosa): patrón en panal de abejas atípico o desestructurado con células atípicas que se corresponden con la infiltración celular pagetoide en la histología. Estas células son mayoritariamente de morfología dendrítica, siendo sugestivas de LM si son el doble de grande que los queratinocitos. La disposición alrededor de los folículos es altamente sugestiva de LM (72,88). En ocasiones pueden observarse también células pagetoides redondas, que, aunque son menos frecuentes que las dendríticas, son altamente específicas de LM, y se observan en LM de mayor tiempo de evolución.

Capa basal y UDE: se observa una pérdida del patrón en anillos, habiendo que diferenciar la presencia de papilas *non-edge* con la ausencia de visualización de las papilas dérmicas por el fotodaño típico de la cara. En la UDE se observan engrosamientos juncutrales atípicos. Cuando se sitúan circundando al folículo piloso se observan imágenes que recuerdan a las cabezas de medusa (71,89,90).

Dermis: en ocasiones pueden verse células atípicas nucleadas en la dermis papilar.

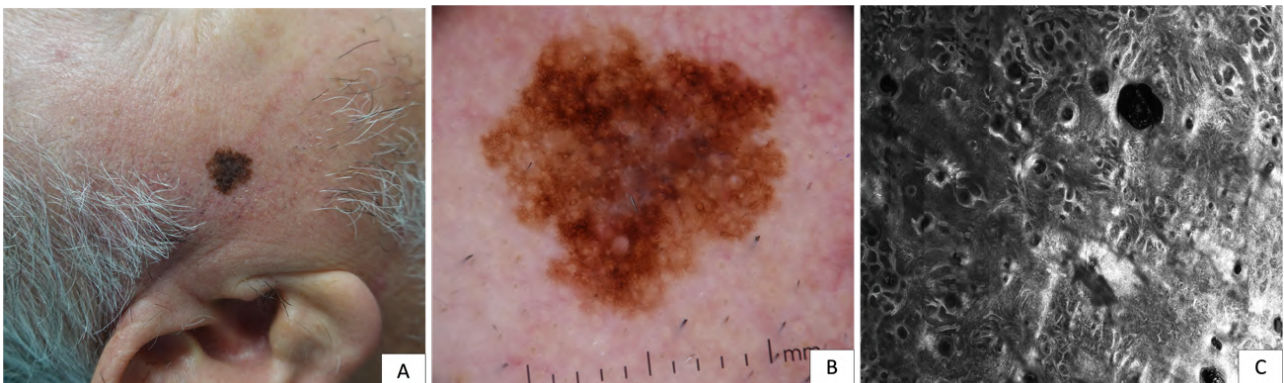


Figura 27. Mácula preauricular. **(A)** Imagen clínica de la lesión, clínicamente asimétrica y de bordes irregulares. **(B)** La dermatoscopia evidenció pigmentación perifolicular, líneas radiales perifoliculares, estructuras en diana, y regresión grisácea en la zona central. **(C)** La MCR a nivel de la UDE mostró engrosamientos junturales atípicos. La histología fue concordante con un **LM**.

Guitera et al. Publicaron en 2010 (84) un algoritmo diagnóstico con 6 parámetros que se relacionaron con el diagnóstico de LM.

Criterios mayores (puntúan 2 puntos positivos)	(1) Papilas de contornos mal delimitados
	(2) Células pagetoides redondas mayores a 20 µm
Criterios menores positivos (suman 1 punto)	(1) Más de 3 células atípicas en la unión en 5 imágenes
	(2) Localización perifolicular de las células atípicas o células atípicas en la UDE
	(3) Células con núcleo dentro de la papila
Criterios menores negativos (restan 1 punto)	(1) Panal de abejas engrosado

Tabla 1. Criterios MCR para el diagnóstico de LM. [Un resultado mayor de 2 tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 76% en el diagnóstico de LM]

Lentigo maligno amelanótico/hipomelanótico (38)

El lentigo maligno amelanótico/hipomelanótico puede presentar las mismas características dermatoscópicas que el melanoma amelanótico o hipomelanótico en otras localizaciones corporales, como áreas de color rojo lechoso, áreas periféricas sin estructura de color marrón claro y vasos lineales irregulares. Estas características, la pigmentación perifolicular asimétrica y la presencia de ≥ 3 células atípicas en cinco campos en la MCR con extensión folicular focal de células atípicas en la UDE pueden ayudar a reconocer el lentigo maligno amelanótico/hipomelanótico incluso cuando las características convencionales del LM (por ejemplo, obliteración de folículos pilosos en la dermatoscopia y células pagetoides grandes en la MCR) están ausentes o presentes sólo en áreas muy pequeñas de la lesión.

Melanoma de extensión superficial

El melanoma de extensión superficial es el tipo de melanoma más frecuente.

Capas superficiales (granulosa y espinosa): lo habitual es observar un patrón en panal de abejas o en empedrado atípico, pero cuando la extensión pagetoide es abundante, puede observarse un patrón desorganizado o desestructurado. Es habitual visualizar células grandes redondeadas brillantes con núcleo oscuro y células dendríticas. Hay que tener en cuenta que si las células pagetoides son poco numerosas y situadas en la zona central es más probable el diagnóstico de nevus recurrente/inflamado, nevus melanocítico congénito o nevus de Spitz.

UDE: puede observarse un patrón en malla o red irregular o bien un patrón en anillos. Las papilas suelen ser irregulares o alternar áreas regulares con áreas irregulares. Pueden observarse células atípicas redondas aisladas o formando nidos discohesivos.

Dermis: pueden observarse nidos densos y más frecuentemente discohesivos. Es habitual ver melanofagos y linfocitos.

(*) Melanoma tipo lentigo maligno extrafacial (LME) (68, 91, 92–94)

Se considera un tipo concreto de lentigo maligno. Clínicamente son máculas de gran tamaño en áreas de importante daño solar en personas de edad avanzada. Desde el punto de vista dermatoscópico suelen presentar un patrón homogéneo-reticular, es frecuente que asocien regresión azul-grisácea y regresión blanca y estructuras en zig-zag. Se ha demostrado que estas lesiones presentan cambios en el seguimiento digital a largo plazo: en lesiones tempranas, pueden observarse áreas borradas en la dermatoscopia y en los bordes de estas áreas estructuras muy pequeñas, redondas o triangulares. En la periferia de la lesión, la dermatoscopia revela un patrón reticular fino que ayuda a identificarlas como una lesión melanocítica. El aumento progresivo del número y el tamaño de las zonas borradas se acompaña de la aparición de diversas estructuras geométricas a su alrededor (líneas anguladas, estructuras en zigzag o estructuras poligonales). El análisis de las

lesiones invasivas presenta zonas borradas muy extensas que contienen líneas blancas y una vascularización atípica. (64, 73, 95).

El pronóstico es muy favorable ya que en este tipo de melanoma la fase de crecimiento radial es muy prolongada en el tiempo.

Capas superficiales (capa granulosa y espinosa): patrón en panal de abejas o en empedrado atípico e incluso en algunos casos un patrón desorganizado o desestructurado. Las células pagetoides son de morfología dendrítica y suelen ser muy abundantes ocupando toda la superficie de la lesión (96).

UDE: patrón en malla con áreas de malla atípica que se van incrementando en el tiempo. Las células dendríticas pueden atravesar las papilas formando puentes y adoptando figuras que recuerdan a una mitocondria.

Dermis: elastosis solar.

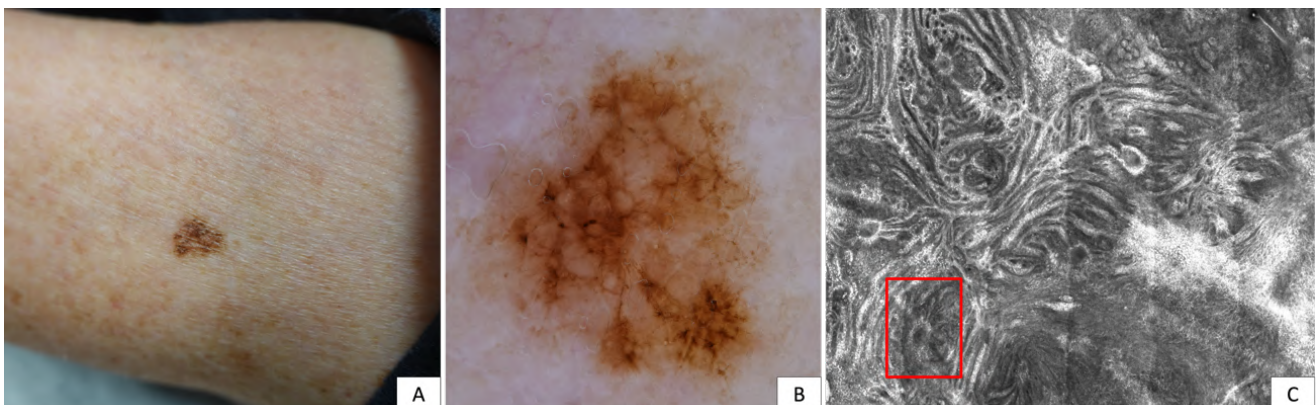


Figura 28. Mácula irregular en el miembro superior derecho, en una paciente de 74 años con antecedentes de melanoma y evidente fotodaño. **(A)** Imagen clínica de la lesión. **(B)** En la dermatoscopia observamos áreas borradas, líneas anguladas, estructuras en zigzag y estructuras poligonales. **(C)** La MCR mostró nidos junturales atípicos en la UDE así como estructuras en “cabeza de medusa” siendo compatible histológicamente con un **LME (lesión nº 52)** del presente trabajo).

(*) Melanomas sobre nevus (97,98)

Mediante MCR, la transición abrupta, la distribución localizada de células atípicas en la UDE y la presencia de nidos dérmicos densos son los criterios más útiles para categorizar un melanoma sobre nevus.

Los melanomas procedentes de nevus comunes y congénitos están compuestos predominantemente por células redondeadas y monomorfas, mientras que los melanomas de novo o de ND se caracterizaban por células marcadamente pleomórficas.

Melanoma nodular (99)

Es el tipo de melanoma con peor pronóstico ya que tiene una fase de crecimiento vertical precoz y rápida.

Capas superficiales (granulosa y espinosa): epidermis adelgazada con un patrón en panal de abejas que puede ser normal o estar engrosado. No suelen verse células pagetoides en la epidermis.

UDE: no se visualiza el patrón en anillos, ya que la epidermis está adelgazada.

Dermis: se observan los característicos nidos cerebriformes.

ALGORITMO (AUTOR Y AÑO)	PASOS	CRITERIOS	MELANOMA SI:	PRECISIÓN DIAGNÓSTICA PARA MELANOMA
Pellacani 2005 (70)	1: Melanoma?	Mayores (+2 pts): · Non-edged papillae · Atipia citológica Menores (+1 pt): · Pagetoides redondas · Pagetoides extensas · Nidos cerebriformes · Células con núcleo en papila	>3 pts	S: 97.3% E: 72.3% ROC: 0.783
Gerger 2006 (100)	1: Nevus?	1: Células monomorfas	1: No	
	2: Basocelular?	2: Haces de colágeno	2: No	
	3: Melanoma?	3: Distorsión arquitectural	3: Sí	S: 90.74% E: 98.89%
Segura 2009 (68)	1: Lesión melanocítica?	1: · Empedrado · Células pagetoides · Malla · Nidos dérmicos	1: 1 = lesión melanocítica	
	2: Melanoma?	2: -1 pt: · Edged-papillae · Células basales típicas +1 pt: · Pagetoides redondas · Células nucleadas atípicas en UDE	2: >-2	-2: S: 100% E: 57.1% ROC: 0.804
Guitera 2012 (101)	1: Basocelular?	A favor: · Polarización celular · Vasos horizontales telangiectásicos · Cordones o nódulos basaloídes · Sombra en epidermis En contra: · Papilas no visibles · Desestructuración epidérmica · Nidos cerebriformes		
	2: Melanoma?	· Nidos cerebriformes · Empedrado atípico con células nucleadas pequeñas · Marcada atipia citológica · Células pagetoides · Desestructuración de la epidermis · Ausencia de espacios interpapilares ensanchados · Ausencia de nidos densos		S: 87.6% E: 70.8% ROC: 0.848

Tabla 2. Algoritmos para el diagnóstico de melanoma mediante MCR (68,70,100,101) Tomado de: Pampín A. Lesiones melanocíticas con glóbulos periféricos en pacientes de alto riesgo de melanoma en una unidad de dermatoscopia digital).

1.5. 10 LESIONES NO MELANOCÍTICAS

CARCINOMA BASOCELULAR

El CBC es el tumor maligno cutáneo más frecuente en la población general. Gran parte de los CBC pueden diagnosticarse con la inspección clínica, pero actualmente el uso de la dermatoscopia ayuda en el diagnóstico y en la diferenciación de subtipos histológicos. Los signos dermatoscópicos asociados a CBC se han diferenciado en estructuras pigmentadas (nidus ovoides azul-gris, glóbulos azul-gris, puntos azul-gris, estructuras en hoja de arce, estructuras en rueda de carro, estructuras concéntricas), estructuras vasculares (telangiectasias arboriformes, telangiectasias finas y cortas) y otras estructuras (múltiples erosiones, ulceración, áreas brillantes blanco-rojizas, estructuras blanco- brillantes) (102).

Al ser un tumor tan frecuente, es el tumor no melanocítico más estudiado con MCR.

Algunas de las estructuras que pueden observarse con MCR son:

Capas superficiales:

Desestructuración en las capas más superficiales con pérdida del patrón en panal de abejas y polarización de los núcleos basaloides a lo largo del mismo eje de orientación.

Dermis

Nidos hiporreflectantes (menos brillantes que las estructuras que los rodean) y cordones de células con un contorno bien delimitado. En ocasiones los nidos son hiperreflectantes como en los fibroepiteliomas o en los CBC muy pigmentados. En la periferia de los islotes o nidos tumorales a veces se ven células en empalizada que se corresponden con las células elongadas del epiteloma que se disponen de forma perpendicular al borde del tumor (103). En ocasiones, circundando a los nidos puede haber una hendidura o *clefting*.

Células

Son frecuentes los melanófagos, tanto dentro como fuera de los nidos.

También es habitual ver células dendríticas brillantes, que se corresponden generalmente a melanocitos cuando se observan dentro de los nidos y a células de Langerhans cuando se ven fuera de los nidos.

Hay que tener en cuenta que los CBC pigmentados son más fáciles de identificar ya que los nidos tienen un alto contenido en melanina (nidos hiperreflectantes), mientras que en algunos CBC no pigmentados se observan únicamente siluetas oscuras con colágeno más brillante alrededor.

Vasos (104)

Los CBC suelen mostrar un polimorfismo vascular en el examen de MCR, con al menos dos patrones vasculares. Se ha visto que los vasos no ramificados, de gran

diámetro, lineales rectos y tubulares que rodean las islas tumorales tienen un VPP más alto para el CBC en comparación con otras lesiones no pigmentadas.

Al igual que con dermatoscopia, la MCR permite diferenciar los distintos tipos de epitelioma: epitelioma basocelular superficial, nodular e infiltrativo (105):

TIPO DE CBC	DERMATOSCOPIA	MCR
SUPERFICIAL	Telangiectasias cortas y finas, múltiples erosiones pequeñas y estructuras en hoja, rueda de carro y estructuras concéntricas.	Cordones celulares conectados a la epidermis y flujo epidérmico
NODULAR	Vasos arboriformes, ulceración, nidos ovoides de color gris azulado y glóbulos.	Islas basaloides bien delimitadas, hendiduras, vasos de gran calibre
INFILTRATIVO	Vasos arboriformes y ulceración (* Morfeiforme: hipopigmentación sin estructura (“en	Siluetas oscuras y colágeno compacto brillante alrededor

	porcelana”) y vasos arboriformes.	
--	--------------------------------------	--

Tabla 3. Características dermatoscópicas y MCR del CBC superficial, nodular e infiltrativo.

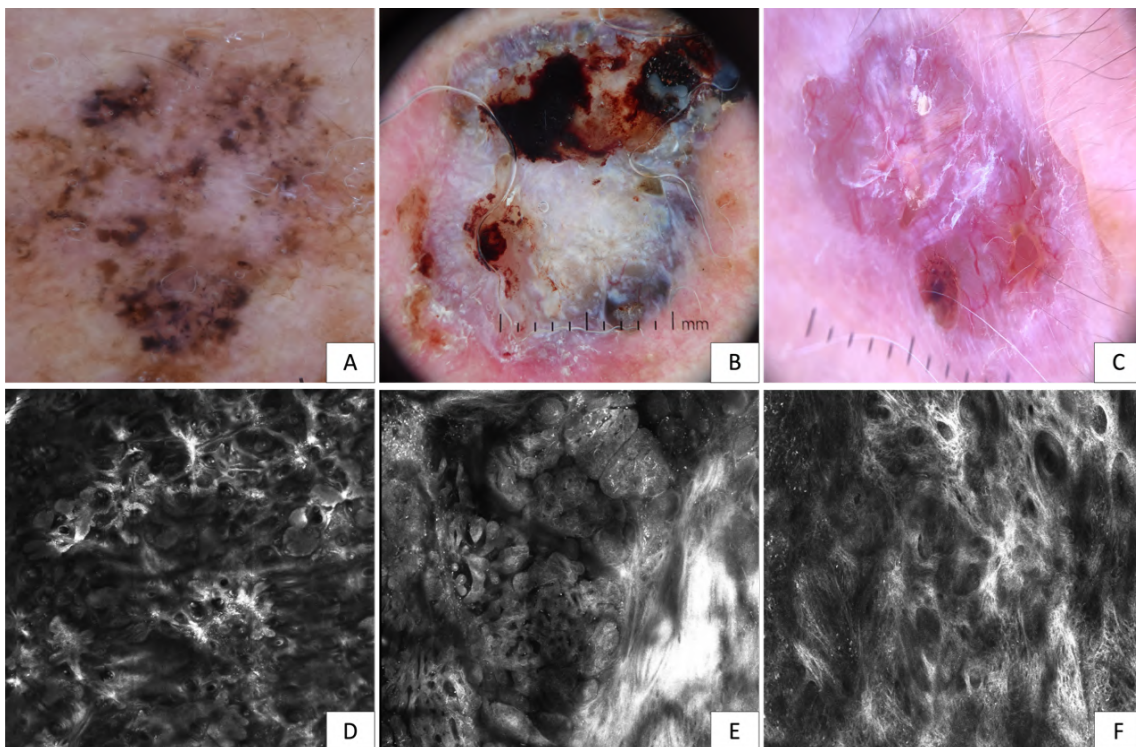


Figura 29. Dermatoscopia y MCR en CBC superficial (**A y D**), CBC nodular (**B y E**) y CBC infiltrativo (**C y F**).

Fibroepitelioma de Pinkus (106,107)

El fibroepitelioma de Pinkus se considera una variante poco frecuente de CBC, cuyas características histopatológicas están bien definidas.

Asimismo, se han descrito unos hallazgos característicos a nivel de la UDE con MCR: un patrón fenestrado constituido por "agujeros" que corresponden al estroma fibroso, el cual queda delimitado por las islas o cordones tumorales (el "marco" de los agujeros).

CARCINOMA EPIDERMOIDE

El CEC es el segundo tipo de cáncer de piel más frecuente, deriva de los queratinocitos y se relaciona con la exposición solar, apareciendo sobretodo en pacientes de edad avanzada y fototipos bajos.

El reconocimiento precoz del CEC es crucial, ya que es una neoplasia con capacidad metastásica. Algunos consideran que las queratosis actínicas (QA) son lesiones precancerosas, mientras que otros las consideran una forma in situ de CEC. Los estudios han demostrado que aproximadamente el 8% de todas las QA pueden evolucionar a CEC invasivos.

Hay que recalcar que la MCR no es la técnica ideal para CEC, sobretodo invasivos, debido a la presencia de escamas, ulceración y por la limitación de la profundidad.

Sin embargo, si se han descrito ciertos signos que ayudan en su diagnóstico (93, (108).

TIPO CEC	DERMATOSCOPIA	MCR
CEC invasivos	Vasos polimórficos	<p>Erosión/ulceración</p> <p>Patrón en panal de abejas atípico, desorganizado o desestructurado</p> <p>Células disqueratósicas (células de morfología oval con núcleo) en capas espinosa y granular, y en ocasiones infiltrando dermis</p> <p>Vasos dilatados irregularmente</p>
CEC in situ	<p>Áreas blancas sin estructura</p> <p>Vasos puntiformes o glomerulares.</p>	<p>Escamas (estructuras amorfas de reflectancia variable en el estrato córneo)</p> <p>Paraqueratosis (células con núcleo, de morfología poligonal en el estrato córneo)</p> <p>Vasos en ojal en el interior de las papilas dérmicas.</p>

		<p>La alteración arquitectural no es tan marcada como en la forma invasiva, y no hay signos de invasión más allá de la UDE</p>
--	--	--

Tabla 4. Características dermatoscópicas y MCR del CEC invasivo y CEC in situ.

LENTIGO SOLAR Y QUERATOSIS SEBORREICA (109)

El lentigo solar y la queratosis seborreica son tumores benignos no melanocíticos muy frecuentes en la población general que tienen características clínicas y dermatoscópicas muy similares. En general, son fáciles de diagnosticar con la inspección clínica salvo en lesiones muy pigmentadas o con inflamación o regresión, en las que técnicas como la dermatoscopia y la MCR nos ayudan a su diagnóstico sin precisar biopsia.

Lentigo solar

Clínicamente suele presentarse como una macula de color marrón claro u oscuro de borde bien definido que a la dermatoscopia muestra estructuras en huella digital, borde apolillado, retículo pigmentado (excepción de lesión no melanocítica que puede mostrarlo), áreas sin estructuras y en la región facial pseudoretículo pigmentado.

En cuanto a sus características por MCR, podemos observar:

Capas superficiales

Patrón en panal de abejas en la capa granulosa y espinosa.

UDE

Aumento en la densidad de las papilas dérmicas que adoptan contornos policíclicos y geométricos. Se ven cordones brillantes con esa morfología, que reciben el nombre de contornos papilares policíclicos (o bien proyecciones bulbosas). Las células que forman esos cordones son monomorfas, brillantes, reflectantes y sin atipia. Estas estructuras cordonaes se corresponden con las estructuras en huella digital dermatoscópicas.

Regresión

En los lentigos solares inflamados es posible ver un infiltrado de células inflamatorias (generalmente linfocitos que se ven como puntos brillantes de pequeño tamaño) y melanófagos (células triangulares de aspecto algodonoso sin núcleo que pueden formar agregados).

Queratosis seborreica

Es la lesión tumoral benigna más frecuente del ser humano, clínicamente suele presentarse como una pápula o placa de color marrón claro u oscuro y dermatoscópicamente se caracteriza por bordes abruptos bien delimitados, quistes

de millium, tapones córneos, crestas y fisuras (que le dan un aspecto cerebriforme), y vasos en horquilla. Generalmente su diagnóstico es sencillo salvo en queratosis seborreicas inflamadas o con regresión, en las que pueden verse áreas azul-grisáceas, áreas rojo-lechosas o vasos atípicos y en queratosis seborreicas muy pigmentadas que pueden no mostrar por dermatoscopia ninguna estructura típica.

Capas superficiales

Arquitectura normal en panal de abejas por MCR. En ocasiones puede observarse un patrón en panal de abeja engrosado (en queratosis seborreicas irritadas). Puede verse en ocasiones patrón en empedrado en algunas queratosis seborreicas con mucho pigmento.

UDE

Se observan contornos papilares policíclicos o cordones brillantes interconectados con proyecciones bulbosas (gruesos cordones anastomosados entrelazados con un patrón regular de queratinocitos).

Otras estructuras:

Quistes de millium: estructuras redondas de contorno liso hiperreflectantes o brillantes.

Tapones córneos: estructuras en anillo brillantes que simulan capas de cebolla o invaginaciones epidérmicas rellenas de queratina.

Regresión (queratosis liquenoide) (110,111)

En estas lesiones con regresión las características son similares a las anteriormente descritas, pero se observa además un infiltrado de células inflamatorias (generalmente linfocitos que se observan como puntos brillantes de pequeño tamaño) y melanófagos (células triangulares de aspecto algodonoso sin núcleo que pueden formar agregados).

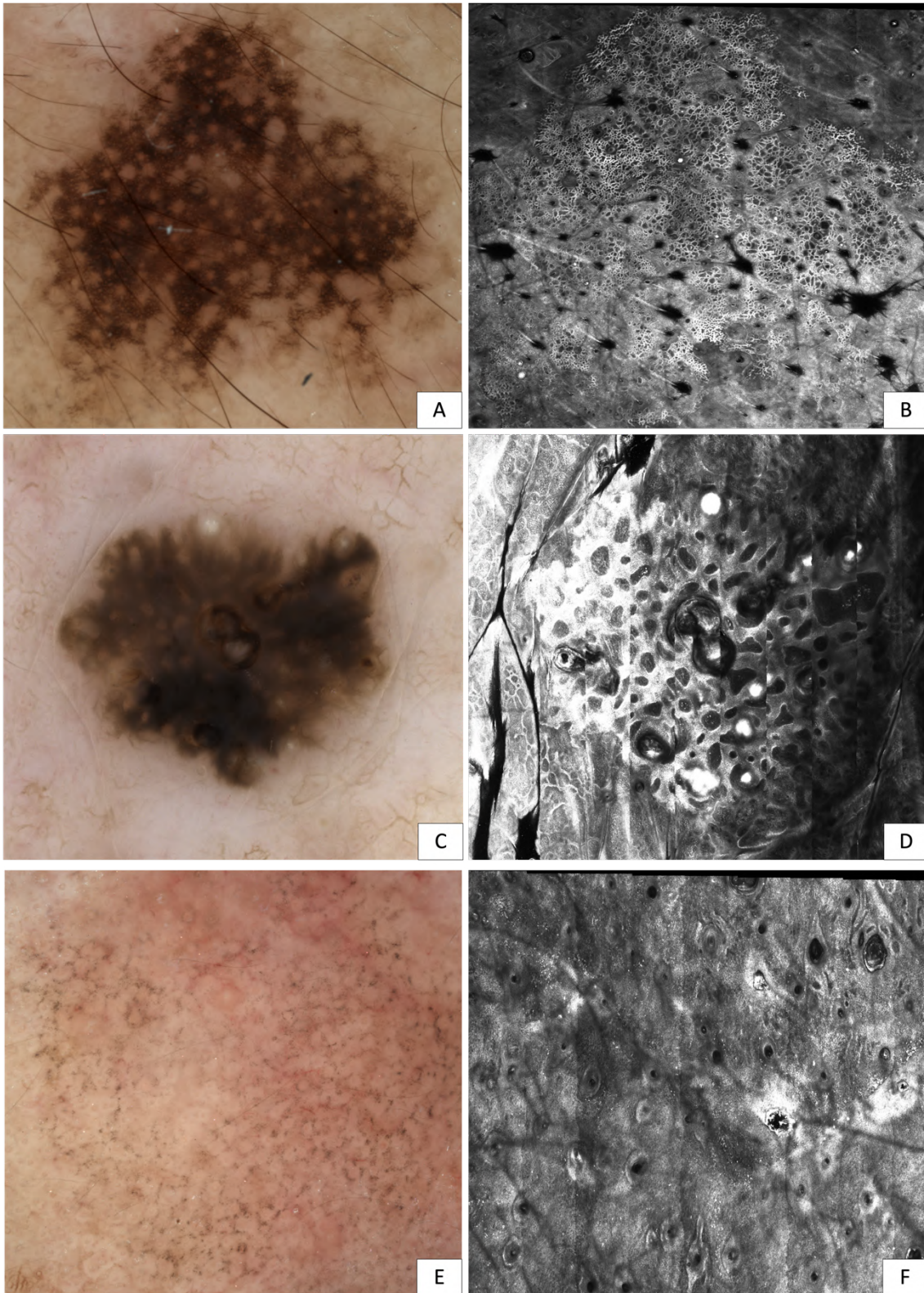


Figura 30. (A) Dermatoscopia y **(B)** MCR de un lentigo solar **(C)** Dermatoscopia y **(D)** MCR de una queratosis seborreica **(E)** Dermatoscopia y **(F)** MCR de una queratosis liquenoide.

LESIONES VASCULARES (112,113)

Las lesiones vasculares pueden ser bastante sencillas o extremadamente difíciles de distinguir mediante inspección visual y dermatoscopia.

Los **angiomas** muestran lagunas rojas, púrpuras o azules de tamaño variable y, si no están trombosados, palidecen con la dermatoscopia de contacto.

Con MCR suelen visualizarse como vasos sanguíneos dilatados perpendiculares a la dermis superficial, que aparecen como lagunas oscuras de tamaño variable con septos intermedios más brillantes. Estos vasos sanguíneos contienen 2 tipos de partículas que muestran movimiento en tiempo real: partículas más grandes y brillantes que corresponden a leucocitos circulantes y partículas más pequeñas y oscuras que corresponden a eritrocitos.

El **granuloma piógeno** (GP), sin embargo, es más complicado de distinguir de las neoplasias malignas en la dermatoscopia, ya que suele mostrar áreas rojas homogéneas con un collarete blanco descamativo, siendo recomendable siempre un análisis histológico.

La MCR muestra una lesión bien delimitada con el collarete característicos y áreas oscuras ovaladas que rompen el patrón en panal de abeja de la epidermis. Dentro de áreas zonas oscuras se observan canales vasculares muy finos con flujo sanguíneo

MCR de lesiones vasculares:

Capas superficiales: patrón en panal de abeja.

UDE y dermis:

- Áreas vasculares dilatadas y oscuras separadas por finos tabiques reflectantes en la dermis superior.
- Células sanguíneas moviéndose rápidamente a través de las luces vasculares.



Figura 31. Pápula violácea en la cara anterior del muslo correspondiente con un angioqueratoma. **(A)** Aspecto clínico de la lesión. **(B)** La dermatoscopia reveló lagunas de color violáceo a negro con hiperqueratosis. **(C)** En la MCR se observaron espacios oscuros en la dermis superficial.

Dermatofibroma(69)

El dermatofibroma (DF) es una lesión cutánea benigna frecuente que en la mayoría de los casos se localiza en las extremidades inferiores, sobretodo en mujeres. Suele presentarse como una pápula o nódulo, profundo, de consistencia firme y con un signo característico, el "signo del hoyuelo" que consiste en que la lesión se deprime al comprimirla lateralmente. En la dermatoscopia, la mayoría de los casos muestran un área central despigmentada y un retículo pigmentado delicado periférico. Aunque el diagnóstico suele ser fácil con la clínica y la dermatoscopia, en ciertas formas atípicas hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras lesiones como el MM, el CBC y el neurofibroma.

MCR:

Capas superficiales: se observa patrón en panal de abeja en la mayoría de los casos, aunque en algunos podremos observar polarización. De forma excepcional pueden visualizarse células dendríticas escasas.

UDE: se observan "anillos" brillantes compuestos por células monomórficas y regulares rodeando las papilas dérmicas oscuras. En algunos casos, pueden observarse anillos "dobles" (en DF excepcionalmente pigmentados).

Dermis: se observan vasos dilatados en la UDE y la dermis superior, así como haces de colágeno engrosados y brillantes, más pronunciados centralmente.

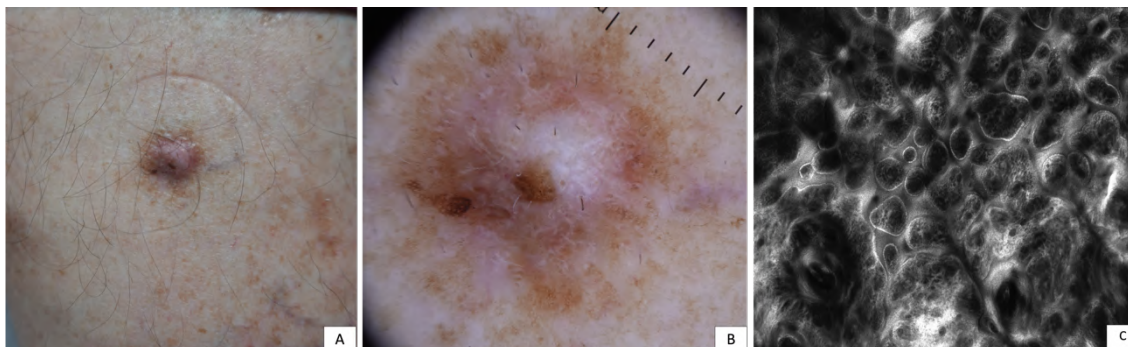


Figura 32. Placa de consistencia dura de 1 cm en la cara anterior de la pierna derecha en paciente de 31 años, que refería crecimiento en la misma. **(A)** Aspecto clínico de la lesión. **(B)** La dermatoscopia mostró un área blanquecina brillante central, así como líneas blancas cortas y retículo pigmentado en periferia. **(C)** La MCR en la UDE mostró un aumento de la densidad de los anillos rodeando las papilas dérmicas (lesión nº 31 del presente trabajo, con histología confirmada de **dermatofibroma**).

Acantoma de células claras (114–116)

El acantoma de células claras (ACC) es un tumor benigno de origen epidérmico, que suele presentarse como una lesión única de crecimiento lento en extremidades inferiores de personas de mediana edad.

Se ha descrito un patrón dermatoscópico típico en el ACC denominado en “collar de perlas”.

En cuanto a los hallazgos de MCR, podemos encontrar:

Capas superficiales:

- Paraqueratosis
- Desorganización epidérmica
- Acantosis con papilomatosis
- Circunscripción lateral por collarettes de células hiperqueratósicas hiperreflectantes.

UDE:

- Vasos sanguíneos dilatados que expanden las papilas dérmicas y se extienden hasta la capa espinosa.
- Infiltrado de células inflamatorias.

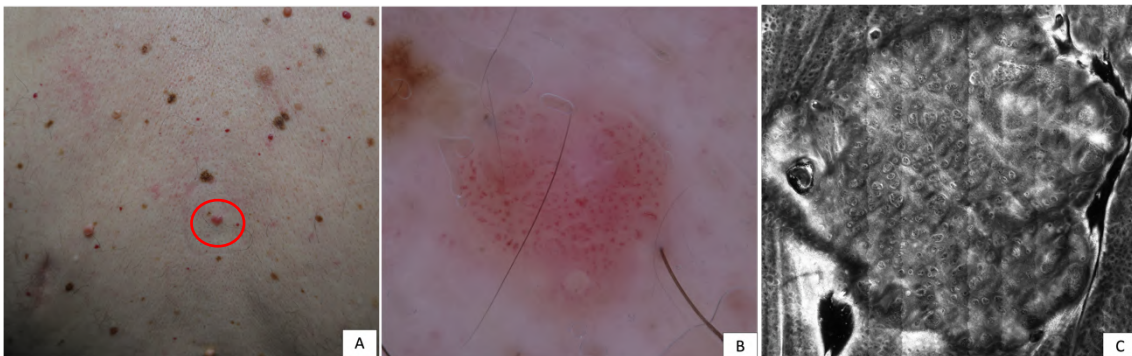


Figura 33. Pápula rosada de nueva aparición en la espalda de un paciente con SNA de 69 años. **(A)** Aspecto clínico de la lesión (círculo rojo). **(B)** La dermatoscopia mostró vasos glomerulares de distribución regular sobre un fondo rosado. **(C)** La MCR mostró vasos sanguíneos dilatados expandiendo las papilas dérmicas y extendiéndose hasta la capa espinosa. La lesión corresponde al **caso nº 70** del presente trabajo y fue compatible histológicamente con un **ACC**.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pruebas diagnósticas que permitan el diagnóstico precoz, no invasivo y con alta sensibilidad del cáncer cutáneo son fundamentales en la Dermatología actual. La MCR ha supuesto una herramienta innovadora cuya implementación se encuentra en estos momentos en extensión y merece ser analizada.

2.1 EVIDENCIAS PREVIAS

2.1.1 Curva de aprendizaje

A fecha de inicio de este proyecto, existía una publicación (117) que exploraba la precisión diagnóstica de observadores novel en MCR. El trabajo evalúa la validez diagnóstica de un observador novel para 100 lesiones sospechosas de cáncer cutáneo registradas en 16 meses, hallando una validez diagnóstica global del 80% con sensibilidad del 89% y especificidad del 71%, datos que contrastan con la consideración generalizada de que la MCR es una técnica de difícil interpretación y aprendizaje. Sin embargo, dicho trabajo presenta las siguientes limitaciones:

- Muestra limitada (100 lesiones),
- Evaluación de la validez diagnóstica de 1 sólo observador novel.

- El observador novel es especialista en anatomía patológica (lo cual implica mayor conocimiento morfológico) y dificulta la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual, ya que en ésta es habitualmente un dermatólogo el que interpreta esta técnica.
- No se analiza la progresión de la validez diagnóstica a lo largo de los meses con el objetivo de describir una curva de aprendizaje.
- No compara los resultados de validez diagnóstica entre el diagnóstico clínico-dermatoscópico y el diagnóstico por MCR.

2.1.2 Confianza y manejo tras MCR

En cuanto a la evaluación de la confianza en la técnica, Yélamos y col. publican en 2020 un estudio observacional prospectivo en dos centros (118). Durante la práctica clínica habitual, 7 dermatólogos registraron el diagnóstico y el manejo antes y después de la MCR de las lesiones sospechosas de cáncer de piel clínico/dermatoscópicamente equívocas, así como su nivel de confianza en el diagnóstico. También se evaluó la precisión diagnóstica antes y después de la MCR. En cuanto a sus resultados, incluyeron 272 lesiones consecutivas de 226 individuos (edad media de 53,5 años). La confianza diagnóstica aumentó de 6,2 a 8,1 después de la MCR ($p < 0.001$), tanto cuando la MCR fue concordante con el diagnóstico previo como cuando cambió el mismo. El manejo de la lesión cambió en el 33,5% de los casos después de la MCR, (a observación $n=51$; a biopsia/excisión $n=31$). Después de

MCR, el ratio entre extirpaciones y lesiones malignas fue de 1,2. La sensibilidad para la malignidad antes y después de la MCR fue del 78,2% y del 85,1%, respectivamente. La especificidad antes y después de la MCR fue del 78,8% y del 80%, respectivamente. En cuanto a las limitaciones de este estudio tenemos: el tamaño pequeño de la muestra, práctica clínica real y diferente experiencia entre los usuarios de la MCR. Estos autores concluyen que la confianza y la precisión diagnóstica del dermatólogo aumentan después de la MCR cuando se evalúan lesiones equívocas, lo que con frecuencia da lugar a cambios en el manejo, al tiempo que se mantiene una alta precisión diagnóstica.

2.1.3 Identificación de estructuras

Farnetani y colaboradores (119) publican en 2015 un estudio cuyo objetivo es comprobar la reproducibilidad interobservador del reconocimiento de los descriptores MCR previamente publicados y la precisión en el diagnóstico de cáncer de piel basado en MCR. Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en la base de imágenes de MCR recogidas en un centro médico académico terciario. 9 dermatólogos (6 de los cuales tenían ≥ 3 años de experiencia en MCR) de 6 países evaluaron un conjunto de estudios de MCR de 100 lesiones comprobadas mediante biopsia, incluidos 55 nevus melanocíticos, 20 MM, 15 CBC, 7 lentigos solares o queratosis seborreicas y 3 queratosis actínicas. En cuanto a los resultados, 8 descriptores MCR mostraron una reproducibilidad de regular a buena y se asociaron de forma independiente con un diagnóstico específico. De ellos, la presencia de

células pagetoides, células atípicas en la UDE y una arquitectura epidérmica irregular se asociaron con el MM. El patrón de unión *aspecific*, los cordones basaloides y la ulceración se asociaron a CBC. El patrón en anillos en la UDE y los nidos densos dérmicos se asociaron a nevus melanocíticos. La sensibilidad media del grupo de evaluadores fue del 88,9% (intervalo 82,9%-100%), y la especificidad media fue del 79,3% (intervalo 69,2%-90,8%). La sensibilidad fue mayor para los usuarios de MCR experimentados frente a los recientes (91,0% frente a 84,8%), pero la especificidad fue similar (80,0% frente a 77,9%).

Más recientemente, en 2019 Pellacani y colaboradores (120) publican un estudio donde 6 expertos llegan a la identificación de características clave en MCR utilizando un método Delphi modificado. Para comprobar la utilidad diagnóstica de estas características clave de la MCR, 10 lectores noveles evaluaron un subconjunto de 100 casos de MCR de un conjunto de datos retrospectivos de neoplasias cutáneas benignas y malignas. Estas características de MCR se agruparon en 2 características clave específicas del MM (células atípicas y desorden de la UDE), 1 característica clave específica del CBC (cordones/islotos basaloides) y 1 característica clave específica del CEC (desorden de los queratinocitos en la epidermis). El estudio mostró que la presencia de al menos 1 de las 4 características clave se asociaba con una sensibilidad global para el diagnóstico del cáncer de piel del 91%, con una sensibilidad para el MM del 93%, una sensibilidad para el CBC del 92%, una sensibilidad para el CEC del 67%, y una especificidad global del 57%. En cuanto a las

limitaciones de este estudio: el consenso se basó en sólo seis expertos en MCR y el estudio de validación fue retrospectivo.

3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el aumento de incidencia de cáncer de piel hace necesario estrategias de implementación de tecnología que permita su diagnóstico precoz.

La MCR in vivo es una técnica que nos permite obtener un diagnóstico en tiempo real de patología cutánea oncológica con una resolución cercana a la histopatología

En otros países europeos, como Italia (121), esta técnica está integrada en el sistema nacional de salud. En nuestro país, a pesar de estar disponible en varios centros, su generalización está resultando más difícil probablemente por las características de nuestro sistema de salud y porque hay un escaso número de profesionales dermatólogos formados en la técnica. La escasez de recursos formativos en MCR se ha puesto de manifiesto en algunos estudios (122).

A pesar de la distribución universal de otras técnicas como la dermatoscopia o la ecografía cutánea, existe la creencia de que el aprendizaje de la MCR es excesivamente complejo. Nuestra hipótesis de estudio es demostrar que el aprendizaje de la MCR no es más complejo que otras técnicas, y que con una formación básica se puede obtener un aprendizaje adecuado.

Asimismo, se ha demostrado que para profesionales entrenados la MCR cambia el manejo habitual en práctica clínica, ahorrando extirpaciones en algunos casos y

decidiendo extirpar lesiones que por clínica o dermatoscopia no se habrían extirpado y, además, aumenta la confianza en el diagnóstico.

En este estudio pretendemos evaluar si, en observadores con menos formación con un aprendizaje básico, también podemos aumentar la confianza en el diagnóstico y en algunos casos modificar el manejo.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El presente estudio evalúa los resultados obtenidos en la valoración de lesiones cutáneas equívocas mediante el uso de la MCR, tanto por una investigadora con experiencia limitada en la técnica, como por un grupo de observadores noveles.

Pregunta de investigación/ Hipótesis principal:

- ¿La MCR permite mejorar la precisión diagnóstica respecto de la conseguida mediante la clínica y la dermatoscopia en observadores noveles?

Se establece una hipótesis nula (H_0) en la que la precisión diagnóstica no mejora mediante el uso de la MCR en observadores noveles respecto de la conseguida mediante la clínica y la dermatoscopia. Frente a ella, se establece una hipótesis alternativa (H_a) por la que existirá una mejora en la tasa de aciertos mediante la MCR.

Junto con esta hipótesis principal, se establece otra pregunta de investigación que constituye la **hipótesis de trabajo**:

- ¿Cómo se comporta la curva de aprendizaje de la técnica a lo largo de 12 meses para el diagnóstico de cáncer cutáneo en observadores noveles?

5. OBJETIVOS

Primarios

- Evaluar la precisión diagnóstica mediante MCR tanto en la IP como en los observadores noveles considerando la anatomía patológica como patrón oro, y analizar su relación con la precisión obtenida únicamente mediante el análisis clínico y dermatoscópico.
- Analizar la curva de aprendizaje del uso de la MCR a lo largo de 12 meses, tanto en la IP como en los observadores noveles.

Secundarios

- Determinar las medidas de validez diagnóstica del uso de la MCR, tanto en la IP como en los observadores noveles, tanto de forma general como en los distintos subtipos de tumores cutáneos.
- Evaluar la confianza diagnóstica de la IP y de los observadores noveles tras el uso de MCR en comparación con la presentada únicamente mediante el análisis clínico y dermatoscópico.
- Evaluar las modificaciones en el manejo por parte de la IP y de los observadores noveles tras el uso de MCR.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. DEFINICIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio fue diseñado tras la introducción de la técnica MCR en el Hospital Universitario 12 de Octubre en el año 2020. Para su realización se diseñó un estudio de seguimiento prospectivo de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión evaluados entre aquellos valorados en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre. El estudio fue adherido a las guías STROBE, que determinan los pasos a seguir en los estudios prospectivos observacionales. Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario 12 de Octubre antes de su puesta en marcha (Anexo 2).

6.2. PARTICIPANTES

INVESTIGADORA PRINCIPAL (IP): Virginia Velasco Tamariz, médico adjunto de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre. En el momento del inicio del trabajo contaba con una experiencia limitada en MCR consistente en rotaciones formativas de 3 meses de duración en centro de referencia (Hospital de Modena, Italia, y Hospital Fundación Alcorcón en Madrid).

GRUPO DE OBSERVADORES DERMATÓLOGOS EXPERTOS EN MCR con más de 10 años de experiencia en MCR, pertenecientes al Hospital Fundación Alcorcón (Dras Reyes Gamo, Uxúa Floristán y Ana Pampín).

GRUPO DE OBSERVADORES NOVELES: formado por 8 residentes de dermatología y 6 dermatólogos adjuntos que comenzaron el estudio. Tras 4 pérdidas (2 adjuntos y 2 residentes) el grupo quedó conformado por 6 residentes y 4 médicos adjuntos.

6.3 PACIENTES: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que presentaron lesiones sospechosas de cáncer cutáneo, clínica-dermatoscópicamente equívocas que precisasen de histología y/o MCR para el diagnóstico, valoradas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre durante un período de 12 meses.

Se determinó que era necesaria la firma de consentimiento informado para iconografía (fotografía clínica y dermatoscópica) y la realización de biopsia y extirpación de la lesión a estudio. Se decidió no incorporar un consentimiento informado explícito para el estudio ya que éste se realizó según los estándares de la práctica clínica habitual, es decir, al tratarse de lesiones cutáneas sospechosas de malignidad en las que no se podía llegar al diagnóstico definitivo con la clínica y la dermatoscopia, se procedió a su biopsia o extirpación.

El criterio de exclusión fue el rechazo por parte del paciente de la realización de pruebas diagnósticas incluyendo dermatoscopia, MCR y biopsia.

Podemos ver de manera resumida estos criterios de entrada en el estudio en la siguiente tabla:

Criterios de Inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Lesiones sospechosas de cáncer cutáneo, clínica-dermatoscópicamente equívocas que precisasen de histología y/o MCR para el diagnóstico, valoradas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre durante un período de 12 meses.• Firma de consentimiento informado para iconografía e histología.• Se consideró que las lesiones eran equívocas cuando no era posible emitir un diagnóstico de cáncer de piel o excluirlo clínica y/o dermatoscópicamente con absoluta confianza por parte de al menos 2 dermatólogos (aquel que derivó al paciente para el estudio y la IP, V. Velasco, encargada de tomar las imágenes de MCR).
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Rechazo por parte del paciente de la realización de pruebas diagnósticas incluyendo dermatoscopia, MCR y biopsia.

- No se incluyeron lesiones benignas o malignas que pudieran diagnosticarse inequívocamente con la clínica o la dermatoscopia.

Tabla 5. Criterios de inclusión y de exclusión.

6.4. DETERMINACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

6.4.1 CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS:

LESIONES BENIGNAS	LESIONES MALIGNAS
Queratosis actínica	Carcinoma epidermoide
Queratosis liquenoide	Carcinoma basocelular
Queratosis seborreica	Melanoma
Nevus	
Nevus displásico	
Lentigo actínico	
Otras	

Tabla 6. Categorías diagnósticas

- **Por parte de la IP:** la determinación del diagnóstico por parte del investigador principal fue realizada a pie de cama del enfermo, siguiendo las recomendaciones habituales en la adquisición de imágenes en MCR (capítulo 1).

En todas las lesiones se tomaron tres mosaicos o VivaBlock, uno a nivel de la epidermis, otro a nivel de la UDE y el último a nivel de la dermis papilar. En aquellas lesiones situadas en localizaciones cóncavas, se tomaron imágenes con el dispositivo de mano en los tres niveles mencionados.

- **Por parte de los expertos:** la determinación del diagnóstico por parte del grupo de expertos se realizó mediante la valoración de las imágenes en sesiones semanales, en las que se fueron analizando consecutivamente las imágenes online. Asimismo, todas estas imágenes estuvieron disponibles en una plataforma online para ser consultadas por los investigadores, y de esta forma ir rellenando una tabla de Excel con todas las características a estudio.

- **Por parte de los observadores noveles:** la determinación del diagnóstico por parte del grupo de observadores noveles se realizó mediante sesiones clínicas en las que se mostraron las imágenes, tanto clínicas como dermatoscópicas así como las imágenes de MCR según protocolo.

Asimismo, todas estas imágenes estuvieron disponibles en una plataforma online para ser consultadas por los investigadores noveles, y de esta forma ir rellenando una tabla de Excel con todas las características a estudio.

6.5 DETERMINACIÓN DEL MANEJO DE CADA LESIÓN

Tanto la IP como el grupo de observadores noveles y expertos determinaron un manejo específico de la lesión tras proponer el diagnóstico clínico-dermatoscópico y un manejo tras la realización o visualización de las imágenes de MCR:

- Extirpación o biopsia, ante la sospecha de malignidad.
- Seguimiento, para valorar cambios clínicos-dermatoscópicos o MCR.
- Alta, al considerar benigna la lesión.

6.6. DETERMINACIÓN DE LA CONFIANZA EN EL DIAGNÓSTICO

Tanto la IP como el grupo de observadores noveles y expertos determinaron su confianza en el diagnóstico de cada lesión tras proponer el diagnóstico clínico-dermatoscópico y una confianza en su diagnóstico tras la realización o visualización de las imágenes de MCR.

Este valor se graduó en una escala numérica de 0 a 10, considerándose: 10, 100% seguro del diagnóstico y 0 completamente inseguro.

6.7 DETERMINACIÓN DEL ANÁLISIS DE PATRONES MCR

Tanto la IP como el grupo de observadores noveles y expertos determinaron los patrones y estructuras en MCR, mediante hojas de Excel individualizadas, recogiendo los siguientes parámetros:

Patrones en la epidermis
Patrón epidérmico observado
Patrón en panal de abeja ensanchado
Patrón en panal de abeja regular
Patrón en empedrado regular
Patrón en empedrado irregular
Queratinocitos con formas irregulares
Patrón desestructurado
Sin patrón establecido
Núcleos polarizados y elongados
Erosión o ulceración epidérmica
Celularidad en disposición pagetoide o suprabasal

	Células dendríticas
	Células redondas
	Celularidad mixta (dendríticas y redondas)
Número de células/mm ²	
	<5 células
	5-10 células
	>10 células
Distribución	
	Localizada
	Difusa
	Generalizada

Tabla 7. Patrones MCR en la epidermis.

Patrones en la UDE

Patrón observado

Anillos

Malla

Malla atípica

Nidos

Inespecífico

Evaluación de las papilas

Contornos regulares (*Edge*)

Contornos irregulares (*Non-edged*)

Combinación de contornos regulares e
irregulares

Papilas no visibles

Papilas desestructuradas

Fusión de las crestas

Células en sábana

Contornos papilares policíclicos

Agregados (nidos)
Nidos junturales
Aspecto de los nidos
Homogéneos
Irregulares
Extensión de los nidos
<10%
10-50%
>50%
Presencia de células sueltas

Tabla 8. Patrones MCR en la UDE.

Patrones en la Dermis
Nidos melanocíticos dérmicos
Densos/compactos (<i>Dense</i>)
Discohesivos (<i>Dense and sparse</i>)

Papilas blancas (*White papillae*)

Nidos densos

Regulares

Extensión

<10%

10-50%

>50%

Irregulares

Extensión

<10%

10-50%

>50%

Nidos discohesivos

Regulares

Extensión

<10%

10-50%

>50%

Irregulares

<p>Extensión</p> <p><10%</p> <p>10-50%</p> <p>>50%</p>
<p>Papilas blancas</p> <p>Extensión</p> <p>10-50%</p> <p>>50%</p>
<p>Nidos cerebriformes</p>
<p>Estructuras cordonales</p> <p>Extensión</p> <p><10%</p> <p>10-50%</p> <p>>50%</p>
<p>Celularidad atípica</p> <p>Sí</p> <p>No</p> <p>Tipo de células</p> <p>Dendríticas</p> <p>Combinación de células dendríticas</p>

	y redondas
Número de células/mm ²	
	<5 células/mm ²
	5-10 células/mm ²
	>10 células/mm ²
Distribución	
	Localizada
	Difusa
	Generalizada

Tabla 9. Patrones MCR en la dermis.

6.7 EVALUACIÓN HISTOLÓGICA DE LA LESIÓN

La evaluación histológica de cada lesión se realizó por parte del servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre en los términos de la práctica clínica habitual, considerándose el “patrón oro” para el diagnóstico. Todas las lesiones en las que el diagnóstico dermatoscópico/MCR no fue concordante con el diagnóstico anatomopatológico fueron revisadas individualmente con el Doctor

Rodríguez Peralto, solicitándose cortes y tinciones adicionales en los casos en los que se consideró necesario.

En el caso de las lesiones melanocíticas se valoró en primer lugar las imágenes en hematoxilina-eosina, determinando simetría, finalización abrupta, morfología y distribución de las teclas, atipia citológica y presencia de elastosis solar. Asimismo, se valoró la maduración en profundidad. En cuanto a las tinciones realizadas de forma habitual se encuentran (123,124):

- **Melan A:** es un antígeno proteico que se encuentra en los melanocitos. Los anticuerpos contra este antígeno se usan para reconocer células de diferenciación melanocítica, útiles para el diagnóstico de MM. Se realiza en el 100% de los casos con sospecha de melanoma. Se utiliza para valorar con más exactitud la arquitectura y simetría de la lesión y determinar si hay extensión pagetoide. Uno de sus inconvenientes es la sobreestimación de los melanocitos de unión en la piel dañada crónicamente por el sol.
- **S100B:** es el marcador de diferenciación melanocítica más analizado. La sensibilidad de S100 en los melanomas es muy alta en los tejidos fijados con formol, sin embargo dado que su especificidad no es tan elevada, se aconseja utilizarlo junto con otros marcadores melanocíticos.
- **HMB45:** es un antígeno expresado en células melanocíticas, nevus, en la mayoría de los MM, y en otros tumores de diferenciación melanocítica.

Su expresión difusa en toda la lesión suele asociarse al diagnóstico de nevus, mientras que la expresión irregular es más probable en los melanomas.

- **P16:** es una proteína supresora tumoral. En los MM se tiende a perder su expresión.
- **BRAF:** la inmunotinción BRAF V600E es altamente sensible y específica, para la mutación BRAF V600E. Suele realizarse en aquellos casos que plantean diagnóstico diferencial entre MM/nevus de Spitz/ tumor Spitz atípico.
- **MITF:** uno de los principales usos del MITF es la identificación precisa de melanocitos en proliferaciones melanocíticas intraepidérmicas para distinguir entre queratosis actínica pigmentada y LM.
- **SOX-10:** factor de transcripción nuclear relacionado con el desarrollo de células de Schwann y melanocitos.

Es útil en el diagnóstico de MM, incluida la variante desmoplásica, y tumores de vainas nerviosas periféricas. Al igual que MITF, SOX10 es un marcador útil para distinguir la queratosis actínica pigmentada del MIS.

- **Índice proliferativo (Ki67):** es una proteína nuclear no histónica que se expresa en células en proliferación activa. Menos del 5% de los melanocitos que componen la mayoría de las lesiones benignas expresan Ki67, mientras que en los MM, el índice de proliferación Ki67 es mayor, oscilando entre el 5% y el 50%. Además, la positividad del Ki67 en los melanocitos intraepidérmicos es más frecuente en los MIS que en los nevus.

6.8. FORMACIÓN DE LA IP Y DE LOS OBSERVADORES

NOVELES

Durante el estudio, **la formación de la IP** consistió en sesiones semanales, con un grupo de expertos (con más de 10 años de experiencia en MCR) pertenecientes al Hospital Fundación Alcorcón (Dras Reyes Gamo, Uxúa Floristán y Ana Pampín) en las que se analizaron consecutivamente todas las lesiones incluidas en el mismo siendo de esta forma, la determinación diagnóstica del grupo experto, un feedback para la IP.

En cuanto a los **observadores noveles**, recibieron un curso de 10 horas de formación inicial, realizado por la IP, así como sesiones bisemanales de una hora en las que se fueron analizando consecutivamente las lesiones incluidas en el estudio. Por otra parte, se les aportó un material de formación (libros (125,126), presentaciones en formato PowerPoint, páginas web) para estudio personal.

6.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el almacenamiento y tratamiento de los datos se emplearon hojas de Excel® (Microsoft Office 365; Microsoft Corp, Redmond, Estados Unidos), y el análisis estadístico fue realizado mediante el uso del programa SAS 9.4 ® (SAS Analytics, Cary, NC, EEUU). El proceso de análisis se llevó a cabo con la colaboración del Servicio de Estadística del Hospital Universitario 12 de Octubre.

El análisis de los datos se realizó mediante la determinación de la variable cualitativa nominal “*tipo de lesión*” y la variable cualitativa dicotómica “*acierto*” que se valoró con respecto al diagnóstico histopatológico. La evaluación de la tasa de aciertos se realizó de forma porcentual.

Las concordancias entre los observadores fueron evaluadas mediante el test *kappa* de Cohen. La correlación entre el aumento en la tasa de aciertos y la evolución a lo largo del estudio se evaluó con el test no paramétrico de la Tau de Kendall. Para la realización de las comparaciones en las evaluaciones entre los grupos se realizó el análisis por medio del test de la Chi². La significación estadística se fijó para todos los análisis en una $p < 0.05$.

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES ANALIZADAS

El estudio se realizó a lo largo de 1 año en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. 175 lesiones, pertenecientes a 146 pacientes, fueron evaluadas durante el seguimiento. Esta evaluación fue realizada por 3 observadores expertos, una IP, y por 14 observadores noveles según lo descrito previamente. De estos 14 observadores, 4 (28,6%) fueron considerados pérdidas, ya que únicamente completaron 27 de las lesiones. De estos 4 observadores que constituyeron pérdidas 2 fueron dermatólogos especialistas y 2 de ellos fueron médicos internos residentes en dermatología. En los 10 evaluadores restantes, se consideró completamente realizado ya que solamente dos de ellos tuvieron registros que no alcanzaron las 175 lesiones al presentar 1 y 2 lesiones no completadas respectivamente.

El análisis de las características de las lesiones mostró que, de las 175 lesiones estudiadas, 112 fueron lesiones benignas (64 %), mientras que 63 fueron lesiones malignas (36 %).

La evaluación de cada tipo específico de lesión se muestra en la Tabla 4 y de forma resumida en el Gráfico 1.

Lesiones evaluadas	
Número de lesiones evaluadas	175
Número de evaluaciones realizadas	1855
Localización de la lesión	
Cara y cuello	39/175 (22,3%)
Tórax y abdomen anterior	20/175 (11,4%)
Espalda y abdomen posterior	59/175 (33,7%)
Miembros superiores	22/175 (12,6%)
Miembros inferiores	35/175 (20%)
Lesiones benignas	
Queratosis actínica	5 (2,9%)
Queratosis liquenoide	5 (2,9%)
Queratosis seborreica	15 (8,6%)
Nevus	62 (35,4%)
Nevus displásico	13 (7,4%)
Léntigo actínico	9 (5,1%)

Otras	3 (1,71%)
Total	112 (64%)
Lesiones malignas	
Carcinoma epidermoide	3 (1,7%)
Carcinoma basocelular	28 (16%)
Melanoma	32 (18,3%)
Total	63 (36%)
Número de evaluaciones benignas realizadas	1211 (65,3%)
Número de evaluaciones malignas realizadas	644 (34,7%)

Tabla 10. Distribución de las lesiones en nuestro estudio.

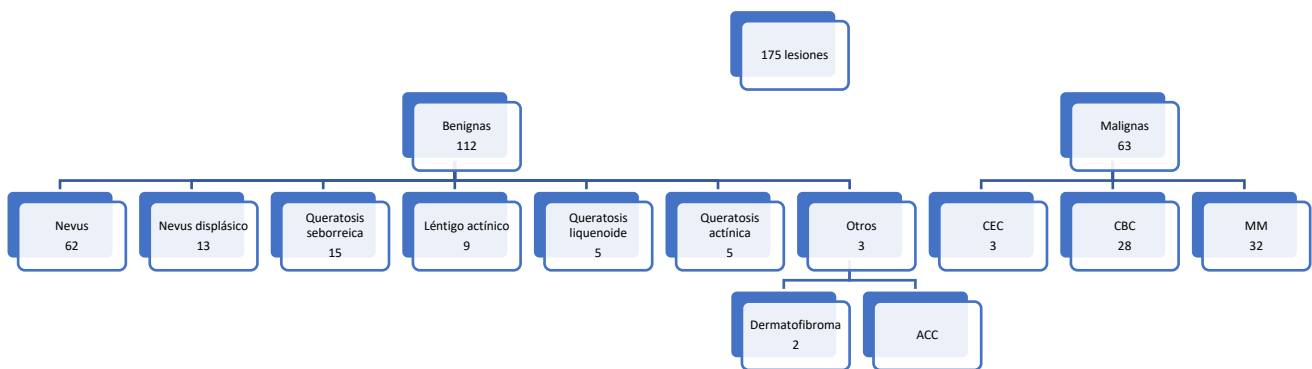


Gráfico 1. Distribución de las lesiones en nuestro estudio

La evaluación de las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la siguiente Tabla.

Pacientes evaluados	
Número de pacientes evaluados	146
Número de lesiones evaluadas	175
Edad media (DS)	60 ± 17.9 años
Mujeres	71/146 (48,6%)
Hombres	75/146 (51,4%)
Fototipo	
I	5/146 (3,4%)
II	95/146 (65,1%)
III	43/146 (29,5%)
IV	3/146 (2,1%)

Tabla 11. Características de los pacientes evaluados.

7.2 RESULTADOS DE LA INVESTIGADORA PRINCIPAL

7.2.1 EVALUACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS CORRECTOS

De las 175 lesiones evaluadas, la IP **evaluó correctamente mediante la clínica y el análisis dermatoscópico 117 de ellas (66,9%)**.

Tras la evaluación mediante MCR, el diagnóstico correcto pasó a **148** de las lesiones **(84.7%)**. Esto supuso una mejora significativa en la tasa de acierto ($p=0.0029$).

Estos resultados tuvieron una alta concordancia con los resultados obtenidos con el grupo experto en la evaluación de las lesiones mediante MCR. Los expertos presentaron una tasa de acierto mediante MCR del 80,6%. La concordancia entre la IP y los expertos mostró una *kappa* de 84,1% ($p<0.001$). La tasa de concordancia entre el diagnóstico clínico-dermatoscópico y el realizado mediante MCR por la IP fue también significativo con una *kappa* del 66,7% ($p<0.001$).

En el caso de las lesiones benignas la tasa de acierto mediante el uso de MCR fue de 87 de las 112 lesiones (77,7%). En el caso de las lesiones malignas encontramos acierto diagnóstico en 61 de las 63 lesiones (96,8%). Podemos valorar cada tipo de lesión por separado, evaluando las tasas de acierto en las siguientes tablas.

Lesión	Aciertos mediante MCR
Queratosis actínica	4/5 (80%)
Queratosis liquenoide	5/5 (100%)
Queratosis seborreica	14/15 (93,3%)
Nevus	45/62 (72,6%)
ND	8/13 (61,5%)
Léntigo actínico	9/9 (100%)
Otros	2/3 (66,7%)
Total	87/112 (77,7%)

Tabla 12. Tasa de acierto mediante MCR por la IP en lesiones benignas.

Lesión	Aciertos mediante MCR
CEC	2/3 (66,7%)

CBC	27/28 (96,4%)
MM	32/32 (100%)
Total	61/63 (96,8%)

Tabla 13. Tasa de acierto mediante MCR por la IP en lesiones malignas.

En total, 27 lesiones fueron incorrectamente diagnosticadas por la IP mediante MCR. El listado de estas lesiones puede valorarse en la siguiente Tabla.

Número de lesión	Diagnóstico MCR	Diagnóstico histológico
3	Queratosis seborreica	Nevus combinado (Nevus lentiginoso y nevus azul)
4	Queratosis liquenoide	Otros (foliculitis)
5	Otros-dermatofibroma	Enfermedad de Bowen
6	Lentigo actínico	Queratosis actínica
8	ND	Nevus compuesto
14	ND	Nevus compuesto
30	MM	Nevus lentiginoso
41	Enfermedad de Bowen	Queratosis seborreica clonal
42	Melanoma	Nevus lentiginoso

53	Queratosis liquenoide	CBC superficial
65	ND	Nevus juntural
66	ND	Nevus lentiginoso
81	MM	Nevus compuesto con marcados signos de regresión
82	MM	ND
84	ND	Nevus compuesto
89	ND	Nevus compuesto
93	ND	Nevus lentiginoso
94	MM	Nevus de la unión
99	MM	Nevus lentiginoso
102	ND	Nevus lentiginoso
108	ND	Nevus compuesto originado sobre lentiginoso
115	MM	Nevus lentiginoso con signos de regresión
121	MM	ND
122	MM	ND con signos de regresión
124	MM	ND
145	MM	ND
153	ND	Nevus compuesto con marcados signos de regresión

Tabla 14. Exposición de los errores diagnósticos de la IP mediante MCR y su diagnóstico final histopatológico.

7.2.2 EVALUACIÓN DE LA CONFIANZA DIAGNÓSTICA

La confianza en el diagnóstico evaluada en el investigador principal se modificó desde un **valor medio de 7 puntos** (DS 1,19) mediante la evaluación clínico-dermatoscópica, hasta un **valor medio de 9,04** (DS 0,86) tras la valoración mediante MCR. De nuevo esta mejora en el nivel de confianza supuso un cambio estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

7.2.3 EVALUACIÓN DEL MANEJO DE LAS LESIONES

La evaluación del manejo de las lesiones planteado por el investigador principal llevó a que, tras la valoración mediante MCR, **este manejo se modificara en 65 de las lesiones (37,6% global de las lesiones)**. Dentro de estas modificaciones, podemos encontrar:

- 17 lesiones que mediante diagnóstico clínico-dermatoscópico iban a ser extirpadas fueron dadas de alta
- 16 lesiones que mediante diagnóstico clínico-dermatoscópico iban a ser extirpadas fueron derivadas para seguimiento clínico de la lesión
- 24 lesiones que mediante diagnóstico clínico-dermatoscópico eran candidatas a seguimiento estrecho fueron dadas de alta.
- 8 lesiones que mediante diagnóstico clínico-dermatoscópico eran candidatas a seguimiento estrecho fueron extirpadas finalmente.

De forma global, podemos destacar que de las lesiones que iban a ser inicialmente extirpadas de acuerdo con su diagnóstico clínico-dermatoscópico, 33 de ellas (28,9% del total) no requirieron finalmente su extirpación tras la evaluación con MCR.

7.2.4 EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

El análisis de la validez del test en la detección de malignidad en las lesiones mostró unos valores que supusieron una mejora significativa ($p=0.0233$) en relación a los conseguidos por la IP mediante la evaluación clínico-dermatoscópica. Podemos verlos de forma comparativa en la siguiente tabla.

	Valor clínico-dermatoscópico	Valor mediante MCR
Sensibilidad	82,5%	96,8%
Especificidad	77,7%	89,3%
VPP	67,5%	83,6%
VPN	88,8%	98%

Tabla 15. Medidas de validez interna y externa en la detección de malignidad mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR (VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo).

Estas medidas de validez de la MCR en la IP fueron evaluadas en cada tipo de lesión de forma individual. Destaca, dada su importancia clínica, los valores determinados en el **diagnóstico de MM** que se pueden ver en la siguiente tabla.

	Valor clínico-dermatoscópico	Valor mediante MCR
Sensibilidad	78,1%	100%
Especificidad	86,7%	92,1%
VPP	56,8%	74,4%
VPN	94,7%	100%

Tabla 16. Medidas de validez interna y externa en la detección de melanoma mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR.

Dentro de estos datos destaca la capacidad diagnóstica de la MCR realizada por la IP a la hora de diagnosticar MM (sensibilidad y VPN), que alcanzó un nivel del

100%, capaz de determinar en todos los casos de MM un diagnóstico correcto.

Estos datos mejoraron de forma significativa ($p < 0.0001$) los valores del diagnóstico clínico-dermatoscópico.

Dada la alta prevalencia y su diagnóstico diferencial en muchos casos complejo con el MM, es de interés presentar también los resultados en la validez interna de la detección por parte del investigador principal mediante MCR en el caso de las lesiones con diagnóstico histológico de nevus. Estos valores se muestran en la tabla siguiente.

	Valor clínico-dermatoscópico	Valor mediante MCR
Sensibilidad	67,7%	72,6%
Especificidad	92%	100%
VPP	82,4%	100%
VPN	83,9%	93,1%

Tabla 17. Medidas de validez interna y externa en la detección de nevus mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR.

De nuevo, en esta tabla, destaca los valores muy elevados en la especificidad y valor predictivo positivo de la prueba al detectar nevus, demostrando una alta capacidad en la confirmación en el diagnóstico de estas lesiones. Estos resultados mejoraron, de nuevo de forma significativa ($p < 0.0001$), los valores mostrados por el diagnóstico clínico-dermatoscópico.

7.2.5 EVALUACIÓN DE LA CURVA DE APRENDIZAJE

La tasa de acierto de la IP se modificó a lo largo de la evolución del estudio. Esta mejoría mostró una **evolución significativa** siendo mayor la probabilidad de acierto a medida que avanzaban las lesiones (Tau de Kendall 0,1127; $p = 0.049$). Analizando los resultados del diagnóstico mediante MCR en cada uno de los cuartiles, se encontró que esta tasa evolucionó de forma positiva pasando desde 79,5% en el Q1, 86,4% en el Q2, 77,3% en el Q3, hasta 95,3% en el Q4. Esta evolución se presentó también en el diagnóstico de MM y CBC, pero no apareció a nivel del diagnóstico de nevus. En los gráficos 2, 3 y 4 se evalúa, respectivamente, la tasa de acierto de la IP mediante MCR de manera global, en cada uno de los 4 cuartiles, así como la específica para cada uno de los tipos histológicos.

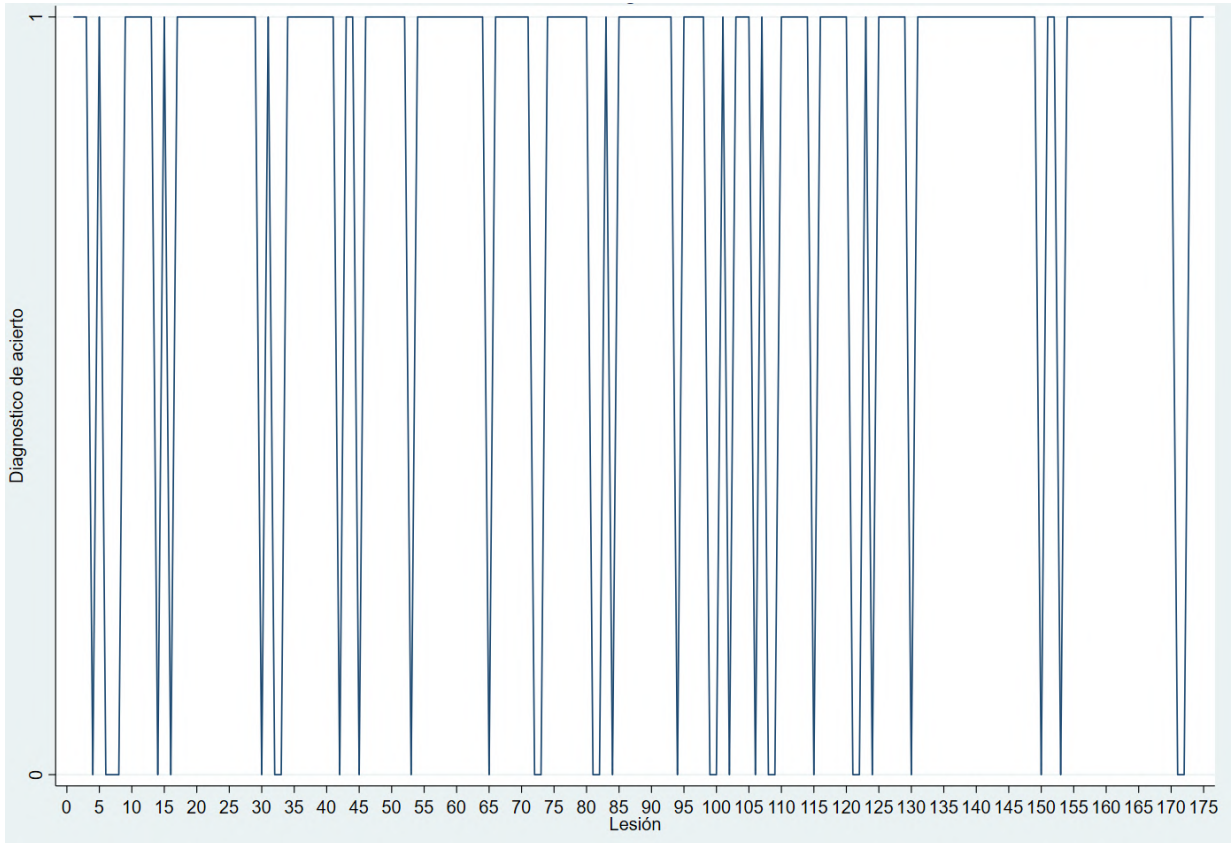


Gráfico 2. Evolución en la tasa de acierto a lo largo del estudio mediante el diagnóstico con MCR por el investigador principal (1:acierto; 0:fallo). Podemos ver la evolución positiva presentando mayor cantidad de aciertos a medida que evoluciona el estudio (Tau de Kendall 0,1127; $p=0.049$).

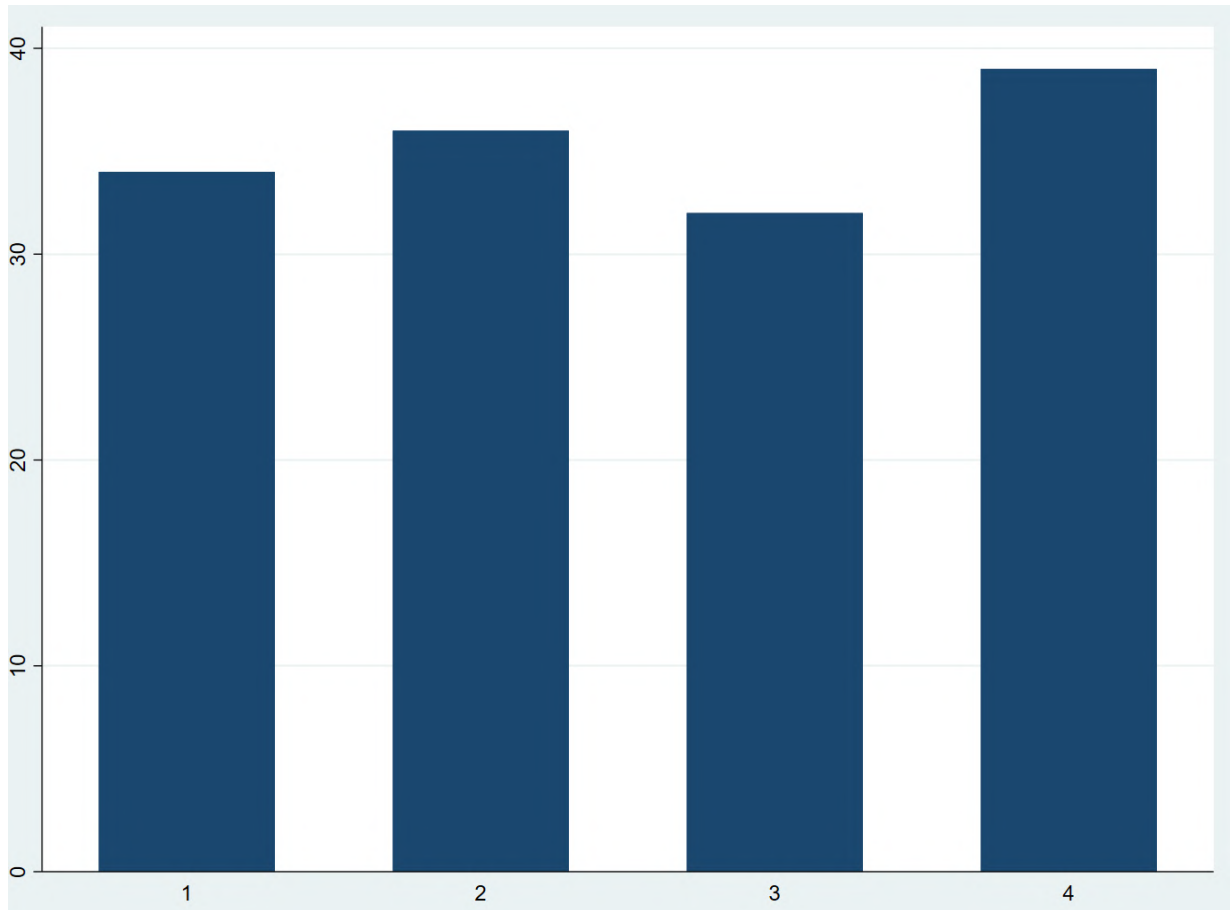


Gráfico 3. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en las evaluaciones realizadas mediante MCR por la IP. Podemos ver la evolución positiva global, viendo un aumento constante con la excepción de la bajada en la tasa de aciertos en el Q3, que no alteró la significación en la evolución positiva.

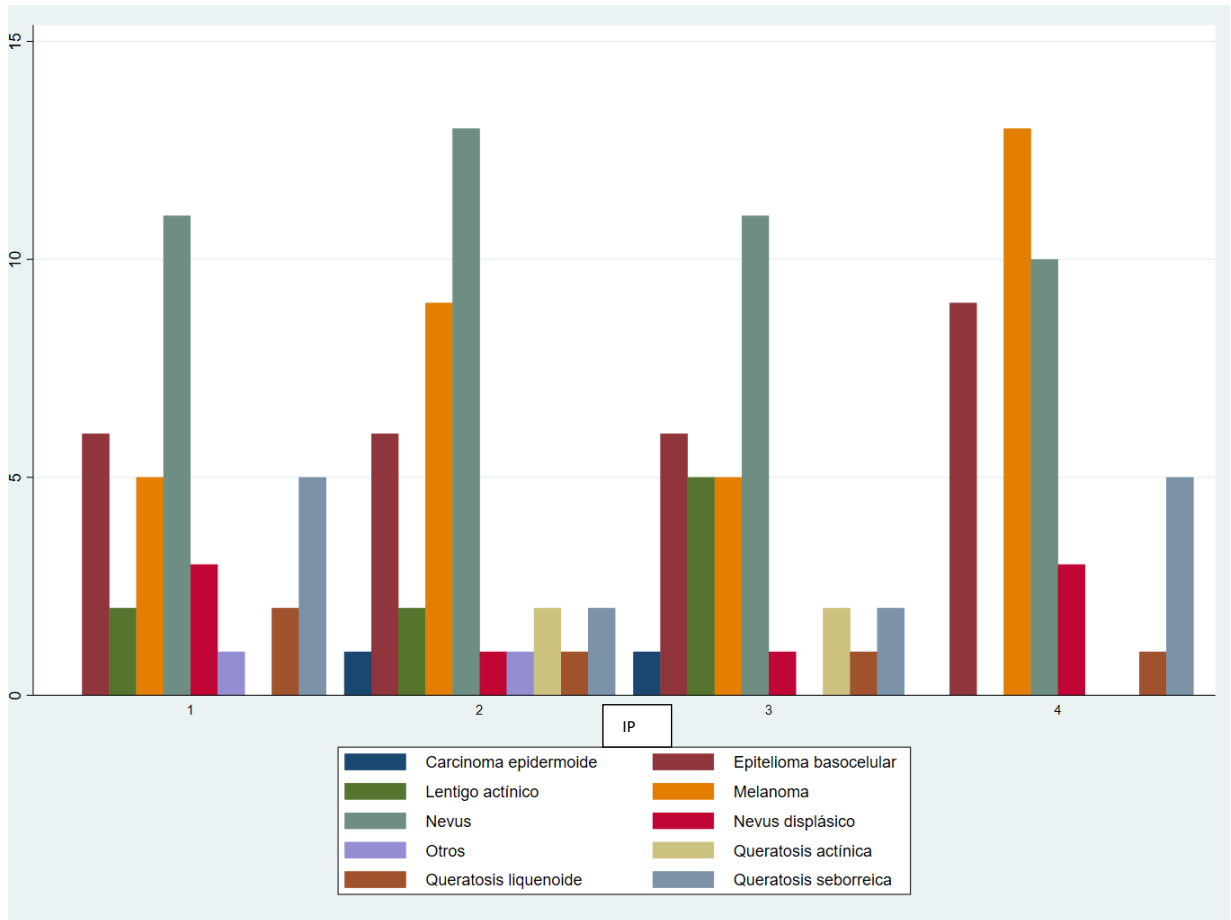


Gráfico 4. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en cada uno de los tipos histológicos estudiados mediante el diagnóstico con MCR por la IP. Podemos ver la evolución positiva global, así como la evolución positiva en el diagnóstico de MM y CBC, así como la menor evolución en el caso del diagnóstico de nevus.

7.3 RESULTADOS DE LOS OBSERVADORES NOVELES

7.3.1 EVALUACIÓN DE LOS DIAGNÓSTICOS CORRECTOS

En la evaluación de las 175 lesiones, el grupo de observadores noveles obtuvo una **tasa de acierto media mediante diagnóstico clínico-dermatoscópico del 46,9%**.

Estos valores mostraron variabilidad entre los participantes, presentando tasas desde un mínimo de 35%, hasta un valor máximo del 60,7%.

Tras la evaluación mediante MCR, el diagnóstico correcto pasó al 57,3%, lo que supuso una mejora significativa en la capacidad diagnóstica ($p=0.0337$). De nuevo, dentro de los distintos observadores, existió variabilidad. Las tasas de acierto oscilaron entre un mínimo del 50,3% que presentaron tres observadores, entre ellos el mismo que había presentado el valor mínimo en el diagnóstico clínico-dermatoscópico, y un valor máximo del 73,1% que también se correspondió con el de uno de los observadores que habían obtenido la tasa de acierto más elevada en la evaluación previa.

Estos resultados en la tasa de aciertos mediante el uso de MCR tuvieron una concordancia alta con los resultados obtenidos por la IP, encontrando una *kappa* de 52,1% ($p<0.001$). La evaluación, de nuevo, individual de los distintos observadores noveles mostró valores de concordancia que oscilaron entre un mínimo de *kappa* de 36,8% y un máximo de 66,5%. En todos ellos la concordancia con la IP fue significativa ($p<0.001$).

Situación similar ocurrió al evaluar la concordancia entre el diagnóstico mediante MCR dado por los observadores noveles y el dado por los expertos, que mostró una *kappa* del 51,8%, de nuevo significativa ($p < 0.001$). Del mismo modo, cada uno de los observadores mostró una concordancia entre el 39,9 y 61,3% con los expertos, significativa en cada uno de ellos ($p < 0.001$).

Los aciertos en cada una de las lesiones pueden consultarse en la tabla adjunta en el Anexo 3.

En el caso de las lesiones benignas la tasa de acierto mediante el uso de MCR fue de 53,8%. En el caso de las lesiones malignas encontramos una tasa de acierto diagnóstico del 63,7%. En las siguientes tablas, podemos valorar la tasa de acierto en cada uno de los tipos de lesión por separado.

Lesión	Tasa de acierto MCR
Queratosis actínica	9,3%
Queratosis liquenoide	48,5%
Queratosis seborreica	54%
Nevus	61,9%

ND	30,4%
Lentigo actínico	52%
Otros	95%
Total	77,7%

Tabla 18. Tasa de acierto mediante MCR en los observadores noveles en lesiones benignas.

Lesión	Tasa de acierto MCR
CEC	17,7%
CBC	70,6%
MM	62,4%
Total	96,8%

Tabla 19. Tasa de acierto mediante MCR en los observadores noveles en lesiones malignas.

7.3.2 EVALUACIÓN DE LA CONFIANZA DIAGNÓSTICA

La confianza en el diagnóstico en los observadores noveles **se modificó desde un valor medio de 7,34 puntos** (DS 1,54) que obtuvieron mediante la evaluación clínico-dermatoscópica, **hasta alcanzar un valor medio de 7,86 puntos** (DS 1,83) tras la valoración mediante MCR. Este aumento en el nivel de confianza en los observadores supuso un cambio estadísticamente significativo ($p < 0.0001$).

Si se evalúa de manera individual cada uno de los observadores, solamente en dos de ellos no se alcanzó una mejoría en el nivel de confianza en su diagnóstico tras el uso de la MCR (20%), presentando bajadas en los dos casos de 0,1 y 0,4 puntos respectivamente. En el resto de los observadores la mejoría en la confianza fue significativa.

7.3.3 EVALUACIÓN DEL MANEJO DE LAS LESIONES

El manejo de las lesiones planteado por los observadores noveles **se modificó**, tras la evaluación mediante MCR, **en el 27,9% de las valoraciones**. De forma global, podemos establecer que de las lesiones cuya valoración clínica-dermatoscópica estableció que debían ser extirpadas, tras la evaluación mediante MCR, el 20,3% no hubieran requerido finalmente su extirpación.

7.3.4 EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA

La determinación de la validez de la prueba en la detección de malignidad en las lesiones por parte de los observadores noveles mostró unos valores que supusieron una mejora sobre los conseguidos mediante la evaluación clínico-dermatoscópica. Podemos verlos comparativamente en la siguiente tabla:

	Valor clínico-dermatoscópico	Valor mediante MCR
Sensibilidad	62,5%	71,4%
Especificidad	80,5%	82,4%
VPP	63,8%	69%
VPN	79,6%	84%

Tabla 20. Medidas de validez interna y externa en la detección de malignidad mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR en los observadores noveles (VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo).

Las medidas de validación de la MCR en los observadores noveles fueron evaluadas en cada tipo de lesión de forma individual. De nuevo, destacamos por su

importancia clínica los valores determinados en el diagnóstico de MM que se pueden ver en la siguiente tabla.

	Valor clínico-dermatoscópico	Valor mediante MCR
Sensibilidad	50%	62,4%
Especificidad	87,3%	87,9%
VPP	46,1%	52,8%
VPN	88,9%	91,5%

Tabla 21. Medidas de validez interna y externa en la detección de MM mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR en los observadores noveles.

Estos resultados mostraron una mejoría en los valores de validez interna y externa de la detección de MM, de manera que la validez global de la prueba mostró una mejoría significativa respecto a la que tuvo el diagnóstico clínico-dermatoscópico ($p=0.0012$).

De igual forma que en la IP, podemos valorar también los resultados en la validez interna de la detección por parte de los observadores noveles mediante MCR en el

caso de las lesiones con diagnóstico histológico de nevus. Estos valores se muestran en la tabla siguiente.

	Valor clínico-dermatoscópico	Valor mediante MCR
Sensibilidad	55,8%	61,9%
Especificidad	87,6%	87,1%
VPP	71,3%	72,6%
VPN	78,3%	80,6%

Tabla 22. Medidas de validez interna y externa en la detección de nevus mediante la evaluación clínica-dermatoscópica y mediante MCR por parte de los observadores noveles.

7.3.5 EVALUACIÓN DE LA CURVA DE APRENDIZAJE

La tasa de acierto de los observadores noveles se modificó a lo largo de la evolución del estudio, mostrando una evolución positiva ligera pero significativa. De este modo la probabilidad de acierto creció a medida que avanzaban las lesiones (Tau de Kendall 0,0158; $p < 0.0001$), como podemos visualizar en el gráfico 5.

Analizando los resultados del diagnóstico mediante MCR en cada uno de los cuartiles, se encontró que esta tasa evolucionó de forma positiva pasando desde el 58% en el Q1, 57,6% en el Q2, 51,8% en el Q3, hasta 61,6% en el Q4, que mostró de nuevo una evolución significativa ($p=0.018$).

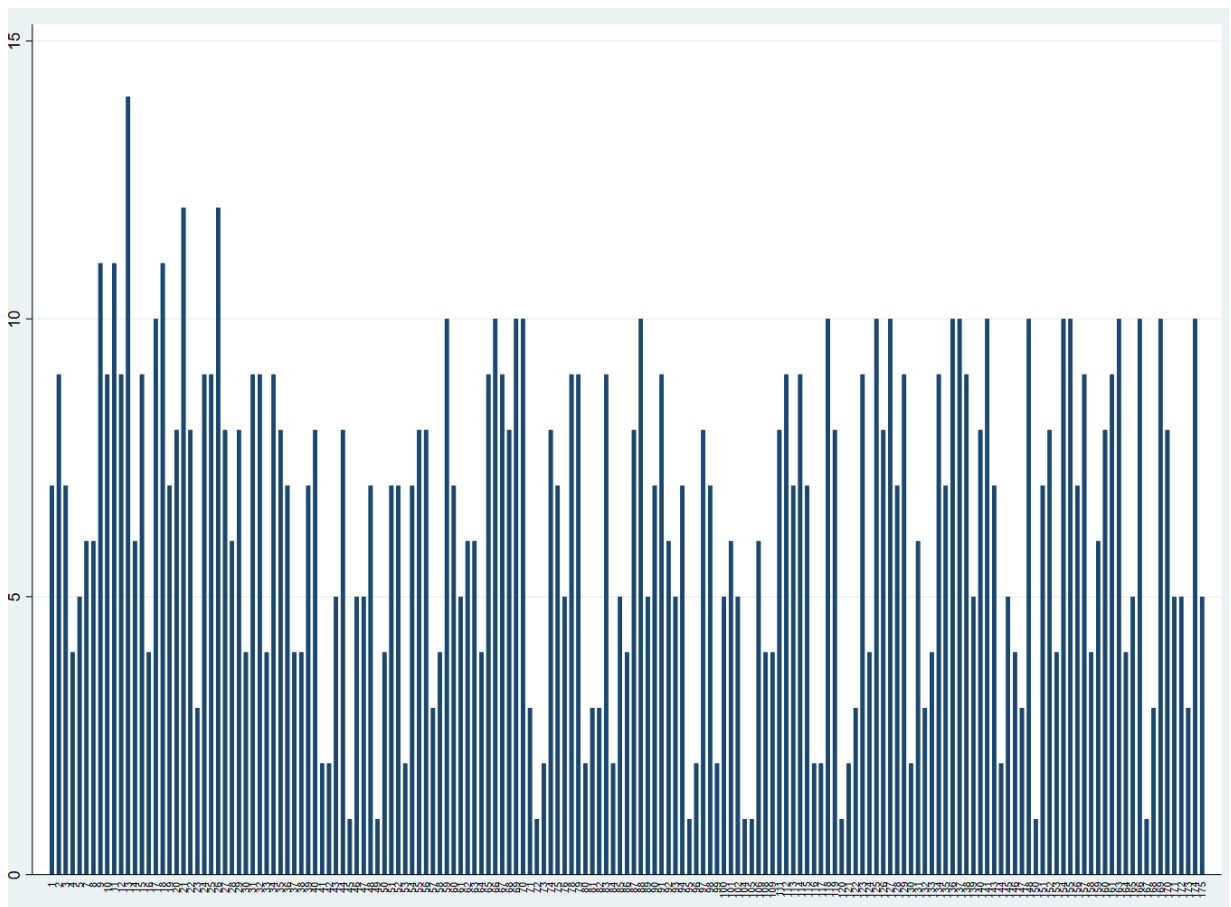


Gráfico 5. Evolución en el número de aciertos en cada una de las 175 lesiones del estudio mediante el diagnóstico con MCR por los observadores noveles (teniendo en cuenta el número inicial de observadores noveles, el nivel máximo de 10 aciertos sólo estuvo presente desde el cuartil 2 en el que se produjeron las pérdidas).

Podemos ver la evolución ligeramente positiva presentando mayor cantidad de aciertos a medida que evoluciona el estudio (Tau de Kendall 0,0158; $p < 0.0001$)

La evaluación de los distintos tipos de lesiones (Gráfico 6) mostró resultados dispares, apareciendo una evolución variable: a lo largo del estudio la tasa de aciertos mejoró claramente en el caso de las queratosis actínicas y el CBC, se mantuvo estable en los diagnósticos de MM, mientras que en el caso de los diagnósticos de CEC y nevus empeoró.

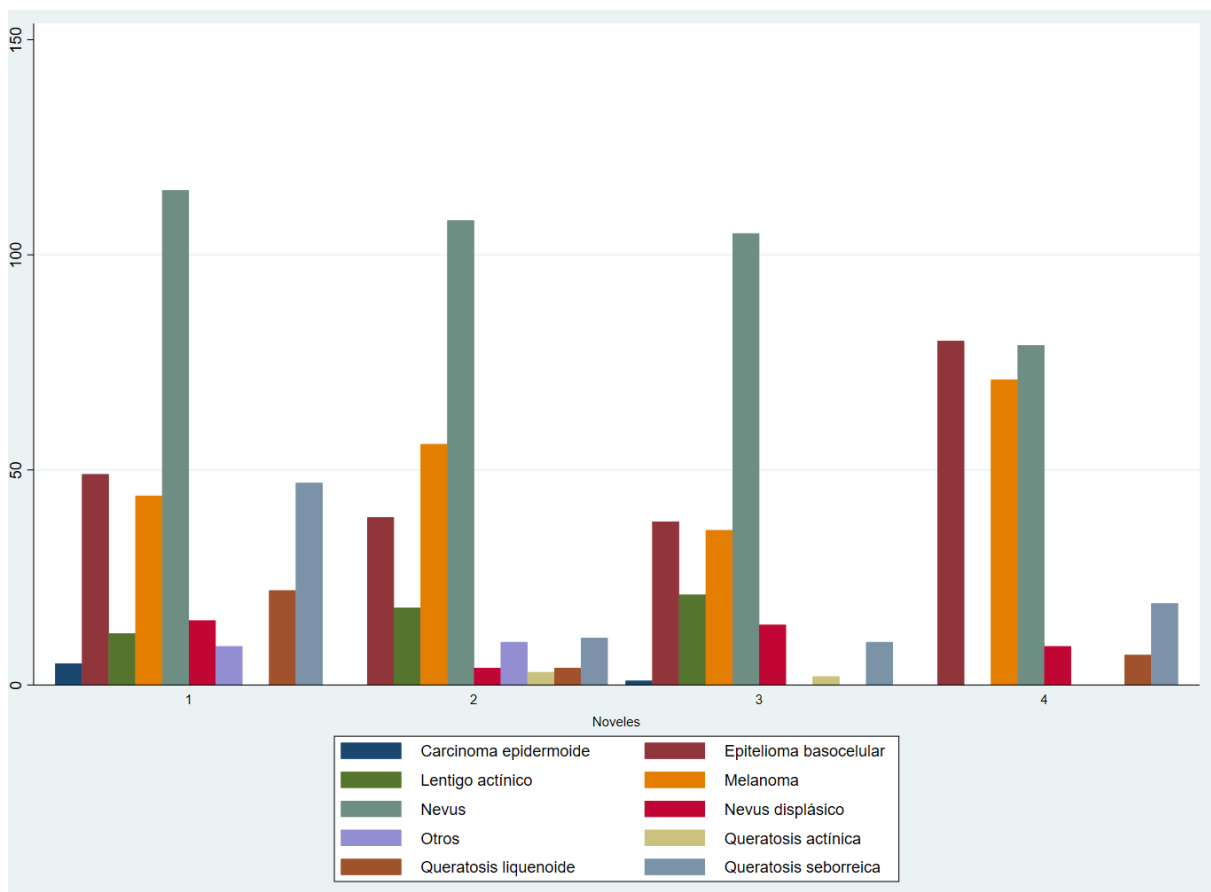


Gráfico 6. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en cada uno de los tipos histológicos estudiados mediante el diagnóstico con MCR por los

observadores noveles. Podemos ver la evolución positiva en el diagnóstico de CBC, así como la menor evolución en el caso del diagnóstico de ND o MM y la evolución negativa en el caso del diagnóstico de nevus.

La evaluación de cada uno de los observadores noveles también mostró una evolución a lo largo del estudio. De forma global, la evolución fue positiva y significativa. Sin embargo, ésta fue variable en cada uno de ellos y puede observarse en el siguiente gráfico:

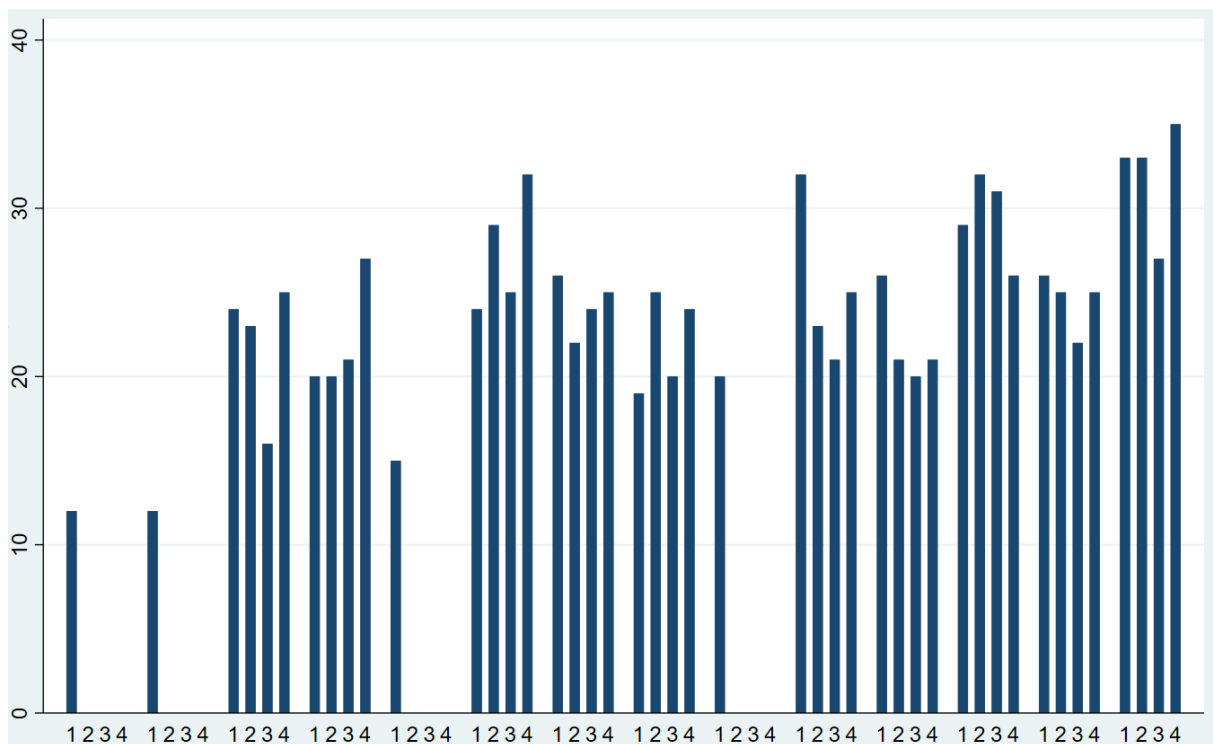


Gráfico 7. Evolución en la tasa de acierto a lo largo de los 4 cuartiles en las evaluaciones realizadas mediante MCR por cada uno de los observadores noveles.

En la imagen se incluye los valores de los individuos que fueron considerados pérdidas.

En el Anexo 4 puede consultarse la evolución a lo largo de las 175 lesiones para cada uno de los observadores noveles.

7.4 EVALUACIÓN DEL ANÁLISIS DE PATRONES

7.4.1 ANÁLISIS DE PATRONES POR PARTE DEL GRUPO EXPERTO

La evaluación del análisis por parte del **grupo experto** mostró los patrones a nivel de la **epidermis** de las 175 lesiones que se pueden ver en la Tabla 23.

Patrones en la epidermis	
Patrón epidérmico observado	
Patrón en panal de abeja ensanchado	3 (1,7 %)
Patrón en panal de abeja regular	92 (52,6%)
Patrón en empedrado regular	51 (29,1%)
Patrón en empedrado irregular	10 (5,7%)
Queratinocitos con formas irregulares	11 (6,3%)
Patrón desestructurado	3 (1,7%)
Sin patrón establecido	5 (2,9%)
Núcleos polarizados y elongados	15 (8,6%)

Erosión o ulceración epidérmica	11 (6,3%)
Celularidad pagetoide	52 (29,7%)
Células dendríticas	37 (21,1% / 71,2%)
Células redondas	2 (1,1% / 3,8%)
Celularidad mixta (dendríticas y redondas)	13 (7,4% / 25%)
Número de células/mm ²	
<5 células/mm ²	22 (42,3%)
5-10 células/mm ²	11 (21,2%)
>10 células/mm ²	19 (36,5%)
Distribución	
Localizada	21 (40,4%)
Difusa	16 (30,8%)
Generalizada	15 (28,8%)

Tabla 23. Patrones en la epidermis establecidos por el grupo de expertos en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de lesiones. En la evaluación de la celularidad pagetoide, puede verse junto con estos datos el % de cada tipo de celularidad de forma global y específica respecto del total de células.

La evaluación de la **UDE** por parte de los **expertos** mostró los patrones que podemos encontrar en la Tabla 24:

Patrones en la UDE	
Patrón observado	
Anillos	32 (18,3%)
Malla	20 (11,4%)
Malla atípica	39 (22,3%)
Nidos	20 (11,4%)
Inespecífico	64 (36,6%)
Evaluación de las papilas	
Contornos regulares (<i>Edge</i>)	38 (21,7%)

Contornos irregulares (<i>Non-edged</i>)	33 (18,9 %)
Combinación de contornos regulares e irregulares	34 (19,4%)
Papilas no visibles	8 (4,6%)
Papilas desestructuradas	4 (2,3%)
Fusión de las crestas	26 (14,9%)
Células en sábana	2 (1,1%)
Contornos papilares policíclicos	38 (21,7%)
Agregados (nidos)	63 (36%)
Nidos junturales	63 (36%)
Aspecto de los nidos	
Homogéneos	22 (34,9%)
Irregulares	41 (65,1%)
Extensión de los nidos	
<10%	9 (14,3%)
10-50%	30 (47,6%)

>50%	24 (38,1%)
Presencia de células sueltas	21 (12%)

Tabla 24. Patrones en la UDE establecidos por el grupo de expertos en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de lesiones o respecto del patrón general estudiado según proceda.

En la evaluación de la **dermis**, el análisis por el grupo **experto** estableció los patrones que se pueden ver en la Tabla 25:

Patrones en la Dermis	
Nidos melanocíticos dérmicos	
Densos/compactos (<i>Dense</i>)	32 (18,3%)
Discohesivos (<i>Dense and sparse</i>)	16 (9,1%)
Papilas blancas (<i>White papillae</i>)	8 (4,6%)
Nidos densos	
Regulares	23 (13,1%)
Extensión	
<10%	7 (30,4%)

10-50%	8 (34,8%)
>50%	8 (34,8%)
Irregulares	9 (5,1 %)
Extensión	
<10%	1 (11,1%)
10-50%	5 (55,6%)
>50%	3 (33,3%)
Nidos discohesivos	
Regulares	10 (5,7%)
Extensión	
<10%	3 (30%)
10-50%	4 (40%)
>50%	3 (30%)
Irregulares	6 (3,4 %)
Extensión	
<10%	1 (16,7%)
10-50%	4 (66,7%)
>50%	1 (16,7%)
Papilas blancas	

Extensión	
10-50%	5 (62,5%)
>50%	3 (37,5%)
Nidos cerebriformes	1 (0,6%)
Estructuras cordonaes	22 (12,6%)
Extensión	
<10%	3 (13,6%)
10-50%	11 (50%)
>50%	8 (36,4%)
Celularidad atípica	
Sí	48 (27,4%)
No	127 (72,6%)
Tipo de células	
Dendríticas	40 (83,3%)
Combinación de células dendríticas y redondas	8 (16,7%)
Número de células/mm ²	
<5 células/mm ²	20 (41,7%)
5-10 células/mm ²	10 (20,8%)

>10 células/mm ²	18 (37,5%)
Distribución	
Localizada	19 (39,6%)
Difusa	15 (31,3%)
Generalizada	14 (29,2%)

Tabla 25. Patrones en la Dermis establecidos por el grupo de expertos en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de lesiones o respecto del patrón general estudiado según proceda.

7.4.2 ANÁLISIS DE PATRONES POR PARTE DE LA INVESTIGADORA PRINCIPAL

La evaluación del análisis por parte de la IP mostró los patrones a nivel de la **epidermis** de las 175 lesiones que se pueden ver en la Tabla 26.

Patrones en la epidermis	
Patrón epidérmico observado	
Patrón en panal de abeja ensanchado	3 (1,7%)
Patrón en panal de abeja regular	85 (48,6%)

<p>Patrón en empedrado regular</p> <p>Patrón en empedrado irregular</p> <p>Queratinocitos con formas irregulares</p> <p>Patrón desestructurado</p> <p>Sin patrón establecido</p> <p>Kappa 0,83 IC 95% 0,76-0,88 (DS 0.028)</p>	<p>52 (29,7%)</p> <p>14 (8%)</p> <p>9 (5,1%)</p> <p>7 (4 %)</p> <p>5 (2,9%)</p>
<p>Núcleos polarizados y elongados</p> <p>Kappa 0,98 IC 95% 0,95-0,99 (DS 0.0098)</p>	<p>16 (9,1%)</p>
<p>Erosión o ulceración epidérmica</p> <p>Kappa 0,97 IC 95% 0,93-0,99 (DS 0.00137)</p>	<p>14 (8%)</p>
<p>Celularidad pagetoide</p> <p>Kappa 0,91 IC 95% 0,86-0,95 (DS 0.00218)</p> <p>Células dendríticas</p> <p>Células redondas</p> <p>Celularidad mixta (dendríticas y redondas)</p>	<p>56 (32%)</p> <p>44 (25,1% - 78,6%)</p> <p>0 (0%)</p> <p>12 (6,9% - 21,4%)</p>

<i>Kappa 0,90</i> IC 95% 0,85-0,94 (DS 0.00224)	
Número de células/mm ²	
<5 células/mm ²	28 (50%)
5-10 células/mm ²	10 (17,9%)
>10 células/mm ²	18 (32,1%)
<i>Kappa 0,88</i> IC 95% 0,82-0,92 (DS 0.0246)	
Distribución	
Localizada	26 (46,4%)
Difusa	17 (30,4%)
Generalizada	13 (23,2%)
<i>Kappa 0,89</i> IC 95% 0,83-0,93 (DS 0.024)	

Tabla 26. Patrones en la epidermis establecidos por la IP en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de lesiones. En la evaluación de la celularidad pagetoide, puede verse junto con estos datos el % de cada tipo de celularidad de forma global y específica respecto del total de células. Análisis estadístico de la concordancia

entre las evaluaciones realizadas por la IP y el grupo de expertos junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95% y el valor del error estándar de la concordancia.

La evaluación de la **UDE** por parte de la **IP** mostró los patrones que podemos encontrar en la Tabla 27:

Patrones en la Unión Dermo-Epidérmica	
Patrón observado	
Anillos	28 (16%)
Malla	31 (17,7%)
Malla atípica	37 (21,1%)
Nidos	13 (7,4%)
Inespecífico	66 (37,7%)
<i>Kappa 0,79</i> IC 95% 0,72-0,85 (DS 0.031)	
Evaluación de las papilas	
Contornos regulares	33 (18,9%)
Contornos irregulares	31 (17,7 %)
Combinación de contornos regulares e	36 (20,6%)

<p>irregulares</p> <p>Papilas no visibles</p> <p>Papilas desestructuradas</p> <p>Kappa 0,85 IC 95% 0,79-0,90 (DS 0.0269)</p>	<p>13 (7,4%)</p> <p>3 (1,7%)</p>
<p>Fusión de las crestas</p> <p>Kappa 0,88 IC 95% 0,82-0,92 (DS 0.0246)</p>	<p>21 (12%)</p>
<p>Células en sábana</p> <p>Kappa 0,98 IC 95% 0,94-0,99 (DS 0.0113)</p>	<p>5 (2,9%)</p>
<p>Contornos papilares policíclicos</p> <p>Kappa 0,91 IC 95% 0,85-0,94 (DS 0.0224)</p>	<p>42 (24%)</p>
<p>Agregados (nidos)</p> <p>Kappa 0,84 IC 95% 0,78-0,89 (DS 0.0277)</p> <p>Nidos junturales</p> <p>Kappa 0,90 IC 95% 0,84-0,94 (DS 0.0229)</p> <p>Aspecto de los nidos</p> <p>Homogéneos</p>	<p>73 (41,7%)</p> <p>68 (38,9% - 93,2%)</p> <p>35 (47,9%)</p> <p>38 (52,1%)</p>

Irregular	
Kappa 0,88 IC 95% 0,82-0,92 (DS 0.0246)	
Extensión de los nidos	11 (15,1%)
<10%	38 (52%)
10-50%	24 (32,9%)
>50%	
Kappa 0,86 IC 95% 0,80-0,91 (DS 0.0265)	
Presencia de células sueltas	25 (14,3%)
Kappa 0,93 IC 95% 0,88-0,96 (DS 0.0198)	

Tabla 27. Patrones en la UDE establecidos por la IP en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de lesiones o respecto del patrón general estudiado según proceda. Análisis estadístico de la concordancia entre las evaluaciones realizadas por la IP y el grupo de expertos junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95% y el valor del error estándar de la concordancia.

En la evaluación de la **dermis**, el análisis por la **IP** estableció los patrones que se pueden ver en la Tabla 28:

Patrones en la Dermis

Nidos melanocíticos dérmicos

Densos/compactos (*Dense*) 33 (18,9 %)

Discohesivos (*Dense and sparse*) 20 (11,4%)

Papilas blancas (*White papillae*) 9 (5,1%)

Kappa 0,97 IC 95% 0,93-0,99 (DS 0.013755)

Nidos densos

Regulares 22 (12,6%)

Extensión

<10% 9 (40,9%)

10-50% 8 (36,4%)

>50% 5 (22,7%)

Kappa 0,93 IC 95% 0,88-0,96 (DS 0.0191)

Irregulares 11 (6,3 %)

Extensión

<10% 4 (36,4%)

10-50% 5 (45,4%)

>50%	2 (18,2%)
Kappa 0,95 IC 95% 0,91-0,98 (DS 0.0158)	
Nidos discohesivos	
Regulares	16 (9,1%)
Extensión	
<10%	3 (18,7%)
10-50%	11 (68,8%)
>50%	2 (12,5%)
Kappa 0,95 IC 95% 0,91-0,98 (DS 0.0158)	
Irregulares	4 (2,3 %)
Extensión	
<10%	0 (0%)
10-50%	3 (75%)
>50%	1 (25%)
Kappa 0,98 IC 95% 0,94-0,99 (DS 0.0113)	
Papilas blancas	
Extensión	
<10%	1 (11,1%)

<p>10-50%</p> <p>>50%</p> <p>Kappa 0,97 IC 95% 0,93-0,99 (DS 0.0138)</p>	<p>6 (66,7%)</p> <p>2 (22,2%)</p>
<p>Nidos cerebriformes</p> <p>Kappa 0,99 IC 95% 0,97-0,99 (DS 0.0057)</p>	<p>2 (1,1%)</p>
<p>Estructuras cordonales</p> <p>Extensión</p> <p><10%</p> <p>10-50%</p> <p>>50%</p> <p>Kappa 0,97 IC 95% 0,93-0,99 (DS 0.0126)</p>	<p>23 (13,1%)</p> <p>3 (13%)</p> <p>12 (52,2%)</p> <p>8 (34,8%)</p>
<p>Celularidad atípica</p> <p>Sí</p> <p>No</p> <p>Kappa 0,89 IC 95% 0,83-0,93 (DS 0.024)</p> <p>Tipo de células</p> <p>Dendríticas</p> <p>Combinación de células dendríticas</p>	<p>48 (27,4%)</p> <p>127 (72,6%)</p> <p>41 (85,4%)</p>

y redondas	7 (14,6%)
<i>Kappa 0,93</i> IC 95% 0,88-0,96 (DS 0.0191)	
Número de células/mm ²	
<5 células/mm ²	24 (50%)
5-10 células/mm ²	9 (18,8%)
>10 células/mm ²	15 (31,2%)
<i>Kappa 0,90</i> IC 95% 0,84-0,94 (DS 0.023)	
Distribución	
Localizada	23 (47,9%)
Difusa	14 (29,2%)
Generalizada	11 (22,9%)
<i>Kappa 0,89</i> IC 95% 0,83-0,93 (DS 0.024)	

Tabla 28. Patrones en la Dermis establecidos por la IP en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de lesiones o respecto del patrón general estudiado según proceda. Análisis estadístico de la concordancia entre las evaluaciones realizadas

por la IP y el grupo de expertos junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95% y el valor del error estándar de la concordancia.

7.4.3 ANÁLISIS DE PATRONES POR PARTE DE LOS OBSERVADORES NOVELES

La evaluación del análisis por parte de los investigadores noveles dio lugar a un número elevado de observaciones. Teniendo en cuenta los 14 observadores noveles, incluyendo tanto los 10 que terminaron el estudio como los 4 que constituyeron pérdidas, el análisis de las 175 lesiones dio lugar a 1855 evaluaciones que fueron analizadas.

Los patrones a nivel de la **epidermis** valorados por los observadores noveles se pueden ver en la Tabla 29.

Patrones en la epidermis	
Patrón epidérmico observado	
Patrón en panal de abeja ensanchado	102 (6,1%)
Patrón en panal de abeja regular	799 (47,9%)
Patrón en panal de abeja irregular	1 (0,0%)
Patrón en empedrado regular	384 (23%)
Patrón en empedrado irregular	106 (6,4%)

<p>Queratinocitos con formas irregulares</p> <p>Patrón desestructurado</p> <p>Sin patrón establecido</p> <p>Kappa 0,31 IC 95% 0,29-0,33 (DS 0.0097)</p>	<p>41 (2,5%)</p> <p>112 (6,7%)</p> <p>123 (7,4%)</p>
<p>Celularidad pagetoide</p> <p>Kappa 0,53 IC 95% 0,51-0,55 (DS 0.0105)</p>	<p>387 (23,5%)</p>

Tabla 29. Patrones en la epidermis establecidos por los observadores noveles en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de las observaciones. Análisis estadístico de la concordancia entre las evaluaciones realizadas por los observadores noveles y el grupo de expertos junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95% y el valor del error estándar de la concordancia.

La evaluación de la **UDE** por parte de los observadores noveles mostró los patrones que podemos encontrar en la Tabla 30:

Patrones en la Unión Dermo-Epidérmica	
Patrón observado	

Anillos	650 (35%)
Malla	216 (11,6%)
Malla atípica	233 (12,5%)
Nidos	146 (7,9%)
Inespecífico	613 (33%)
<i>Kappa 0,30</i> IC 95% 0,28-0,32 (DS 0.0096)	
Evaluación de las papilas	
Contornos regulares	618 (38,1%)
Contornos irregulares	191 (11,8 %)
Combinación de contornos regulares e irregulares	291 (18%)
Papilas no visibles	435 (26,8%)
Papilas desestructuradas	86 (5,3%)
<i>Kappa 0,24</i> IC 95% 0,22-0,26 (DS 0.009)	
Contornos papilares policíclicos	232 (14,2%)
<i>Kappa 0,47</i> IC 95% 0,45-0,49 (DS 0.0105)	

Tabla 30. Patrones en la **UDE** establecidos por los observadores noveles en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de las observaciones. Análisis estadístico de la concordancia entre las evaluaciones realizadas por los observadores noveles y el grupo de expertos junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95% y el valor del error estándar de la concordancia.

En la evaluación de la **dermis**, el análisis por los **observadores noveles** estableció los patrones que se pueden ver en la Tabla 31:

Patrones en la Dermis	
Estructuras cordonales	254 (10,4%)
<i>Kappa 0,75</i> IC 95% 0,73-0,77 (DS 0.00114)	
Celularidad atípica	
Sí	522 (22,9%)
No	1753 (77,1%)
<i>Kappa 0,34</i> IC 95% 0,32-0,36 (DS 0.0099)	

Tabla 31. Patrones en la **Dermis** establecidos por los observadores noveles en la evaluación de las 175 lesiones. Presencia de cada uno de los patrones en número absoluto y en % respecto del total de las observaciones. Análisis estadístico de la

concordancia entre las evaluaciones realizadas por los observadores noveles y el grupo de expertos junto con su Intervalo de Confianza (IC) al 95% y el valor del error estándar de la concordancia.

8. DISCUSIÓN

8.1. PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

A fecha de presentar este trabajo, sólo existe una publicación que explora la precisión diagnóstica de observadores noveles en MCR. Dicho trabajo evalúa la precisión diagnóstica con MCR de un observador novel (principiante) para 100 lesiones sospechosas de cáncer cutáneo en 16 meses, hallando una precisión diagnóstica global del 80% con sensibilidad del 89% y especificidad del 71%. Este trabajo presenta las siguientes limitaciones:

- Muestra limitada a 100 lesiones
- Evaluación de la validez diagnóstica de 1 sólo observador novel
- El observador novel o principiante es un especialista en anatomía patológica (lo cual implica mayor conocimiento morfológico) y dificulta la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual ya que habitualmente son especialistas en dermatología los responsables de realizar el diagnóstico con MCR
- No se analiza la progresión de la validez diagnóstica a lo largo de los meses con el objetivo de describir una curva de aprendizaje.

En nuestro trabajo habría que diferenciar por un lado los resultados de la IP (con una experiencia previa, aunque limitada en MCR) y los del grupo de observadores

noveles (sin ninguna experiencia o estudio previo en MCR, y en algunos casos con poca o nula experiencia en dermatoscopia).

8.1.1 RESULTADOS EN PRECISIÓN DIANÓSTICA IP

En nuestro estudio la precisión diagnóstica del investigador principal con MCR fue del 84,7%, siendo la sensibilidad y especificidad del 96,8 y 89,3%. En cuanto a la precisión diagnóstica en el diagnóstico de melanoma, la sensibilidad y especificidad fueron, respectivamente, del 100 y 92,1%.

Nuestro estudio se realizó durante el año 2020, con previsión de duración de 12 meses. Sin embargo, la pandemia COVID modificó los plazos y el estudio se paralizó durante tres meses.

La distribución de las lesiones como se ha comentado anteriormente fue de 112 lesiones benignas y 63 malignas, lo cual corresponde a la distribución habitual en la consulta dermatología donde hay mayoritariamente una valoración de lesiones benignas.

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio	Número de lesiones	Número de tumores (MM/CCNM)	Precisión para MM	
Ferrari, 2014, JEADV	Italia	Retrospectivo	322	70 MM 252 NV	S 96 E 70	Lesiones dermatoscópicamente equivocas Escala 7 puntos
Pupelli, 2014, BJD	Italia	Retrospectivo	96	24 MM 72 NV	-	Lesiones dermatoscópicamente equivocas
Longo, 2013, BJD	Italia	Retrospectivo	140	32 MM 34 CCNM 32 Nevus	S 96,5 E 94,1	Lesiones nodulares equivocas con dermatoscopia
Guitera, 2012, JD	Italia, Australia	Retrospectivo	710	216 MM 119 CBC 266 Nevus	S 89,5 E 68,4	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas
Guitera, 2010, JD	Italia, España, Australia, USA	Retrospectivo	219	81 LMS	S 85 E 76	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas
Guitera, 2009, JD	Italia, Australia	Retrospectivo	326	123 MM 203 Nevus	S 91 E 68	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas

Segura, 2009, JAAD	España	Retrospectivo	134	36 MM 27 CBC 64 NV	S 100% E 57,1	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas
Pellacani, 2007, JID	Italia	Retrospectivo	351	136 MM 215 NV	S 91,9 E 69,3	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas
Pellacani, 2005, JAAD	Italia	Retrospectivo	102	37 MM 65 NV	S 97,3 E 72,3	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas
Pellacani, 2022, JAMA	Italia	Prospectivo	3165	557 MM	S 98,3 E 56,7	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas
Nuestro estudio	Unicéntrico	Prospectivo	175	32 MM 28 CBC 3 CEC	S 96,8 E 89,3	Lesiones clínico- dermatoscópicamente equivocas

Tabla 32. Resumen de los estudios publicados sobre la precisión diagnóstica de la MCR en melanoma en observadores expertos (67,68,70,101,127–132)

Autor, año, revista	País	Tipo de estudio	Observadores noveles	Número de lesiones	Número de tumores (MM/CCNM)	Precisión para MM
Farnetani, 2015, JAMA Dermatology	Italia	Observacional retrospectivo	3 (menos de 3 años de experiencia)	100	20 MM 15 CBC	S 84,8 E 77,9
Jain, 2018, JAMA Dermatology	Estados Unidos	Observacional prospectivo	1	98	46/98 malignas 17 MM 26 CBC	S 89 E 71
Pellacani, 2019, JAAD	Italia	Retrospectivo	10	Cada evaluador 100 lesiones de una base de 1000	176 83 MM CBC 87 CEC 6	S 91 E 57 (S MM 93%, S CBC 92%, S CEC 57%)

Velasco, 2020	España	Observacional	1 internovel	175	32 MM	S 96,8
		prospectivo	10 noveles		28 CBC	E 89,3
					3 CEC	

Tabla 33. Resumen de los estudios publicados sobre la precisión diagnóstica en observadores noveles (120,133,134)

En nuestro estudio la precisión diagnóstica de la IP con MCR fue del 84.7%, similar al único estudio publicado anteriormente en investigador novel (80%). También, la sensibilidad y especificidad del IP (96,8 y 89,3%) fueron superiores a los de este estudio (que fueron del 89 y 71%, respectivamente) y muy similares e incluso mejores a estudios publicados en investigadores expertos, como se puede observar en la tabla 29.

La evaluación de los resultados dados por MCR por parte de la IP mostró una concordancia del 66,7% con su diagnóstico previo clínico-dermatoscópico. Existió, por tanto, un porcentaje elevado de casos en los que no hubo concordancia.

Parece que la impresión diagnóstica que tuvo la IP con la evaluación clínica y dermatoscopia no influyó en su análisis mediante MCR. Esto puede ser valorado de manera positiva por no ser un factor que llevara a un diagnóstico preestablecido.

El análisis realizado por MCR primó sobre el diagnóstico previo clínico-dermatoscópico sustituyendo a éste en un porcentaje elevado de lesiones. Sin embargo, podemos también evaluar de forma negativa esta concordancia

relativamente baja, ya que, al tratarse de un estudio diseñado y planteado por el observador principal, éste podría tener tendencia a modificar el diagnóstico mediante la utilización de la técnica novedosa (sesgo de vigilancia).

Lesiones en los que no hubo concordancia entre el diagnóstico MCR y el anatomopatológico por parte de la IP:

Número de lesión	Diagnóstico MCR	Diagnóstico AP	Revisión histopatológica	Experto
3	Queratosis seborreica	Nevus combinado (nevus lentiginoso y nevus azul)		Acierta
4	Queratosis liquenoide	Otros (foliculitis)		Falla
5	Otros-dermatofibroma	Enfermedad de Bowen	Se observó atipia queratinocítica, respetando membrana basal	Acierta
6	Lentigo actínico	Queratosis actínica	Se observó atipia queratinocítica, atrofia epidérmica, pigmento en la dermis papilar,	Falla

			melanófagos, cuerpos coloides.	
8	ND	Nevus compuesto		Falla
14	ND	Nevus compuesto	Se observaron signos de regresión	Falla
30	MM	Nevus lentiginoso	Se observaron crestas elongadas con proliferación melanocítica en la punta de las crestas y lentiginosa, se observó displasia arquitectural sin atipia citológica	Falla
41	Enfermedad de Bowen	Queratosis seborreica clonal		Acierta
42	Melanoma	Nevus lentiginoso	Se observó displasia arquitectural sin atipia citológica	Falla
53	Queratosis liquenoide	Carcinoma basocelular superficial		Falla
65	ND	Nevus juntural	Se observó una mínima fusión crestas	Falla

66	ND	Nevus lentiginoso		Acierta
81	MM	Nevus compuesto con marcados signos de regresión	Se observó una lesión sin hombros, con marcados signos de regresión, tecas grandes que se fusionan, es decir, cierta distorsión arquitectural	Falla
82	MM	ND	Se observaron signos de regresión, fusión de tecas, atipia citológica, y distorsión arquitectural, sin embargo, no se consideró que la atipia fuera suficiente para el diagnóstico AP de MM También se observó fibrosis lamelar.	Falla
84	ND	Nevus compuesto	Se observaron signos de regresión y reacción cicatricial en la periferia	Falla
89	ND	Nevus compuesto	Se observaron signos focales de regresión	Acierta
93	ND	Nevus lentiginoso	Se observaron crestas elongadas, proliferación melanocítica en la punta	Acierta

			de las crestas, fibrosis, y signos de regresión	
94	MM	Nevus de la unión	Signos de regresión	Falla
99	MM	Nevus lentiginoso	Signos de regresión	Falla
102	ND	Nevus lentiginoso	Marcados signos de regresión	Falla
108	ND	Nevus compuesto originado sobre lentiginoso	Se observó pigmento granular en el citoplasma (signos de regresión)	Falla
115	MM	Nevus lentiginoso con signos de regresión	Se observaron crestas elongadas, y signos de regresión	Falla
121	MM	ND	Se observó atipia melanocitos, y fibrosis lamelar. No se observó elastosis solar.	Falla
122	MM	ND con signos de regresión	Se observó fibrosis, signos de regresión	Falla
124	MM	ND	Se observó distorsión arquitectural sin atipia	Falla

			citológica ni extensión pagetoide	
145	MM	ND		Acierta
153	ND	Nevus compuesto con marcados signos de regresión	Marcados signos de regresión	Falla

Tabla 34. Lesiones en las que no se alcanzó un acuerdo entre el diagnóstico MCR dado por la IP y el patrón oro (histología).

1.- Fallos en lesiones no melanocíticas:

1.1- Queratosis seborreica clonal.

Caso nº 41.

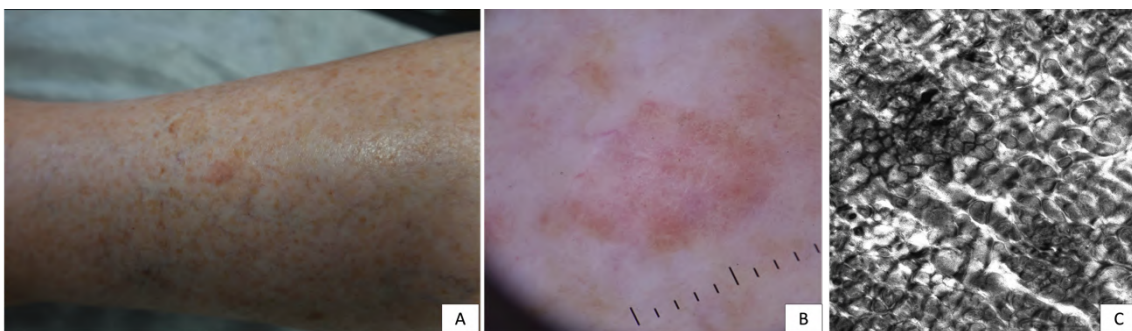


Figura 34. Mujer de 71 años con esta placa rosada en la cara anterior de la pierna.

(A) Máculo-placa discreta de color rosado en área pretibial. **(B)** La dermatoscopia mostró un fondo rosado con líneas blancas cortas entrecruzadas. **(C)** A nivel

epidérmico se observó un patrón en panal de abeja atípico y debido a la acantosis de la lesión no se llegó a identificar correctamente el patrón en nidos en la UDE.

En este caso, el diagnóstico clínico-dermatoscópico fue de enfermedad de Bowen. Tras la valoración de la MCR el diagnóstico de enfermedad de Bowen se mantuvo. Sin embargo, la histología fue concordante con una queratosis seborreica clonal.

1.2.- Enfermedad de Bowen, diagnosticada como dermatofibroma con MCR.

Caso nº 5.

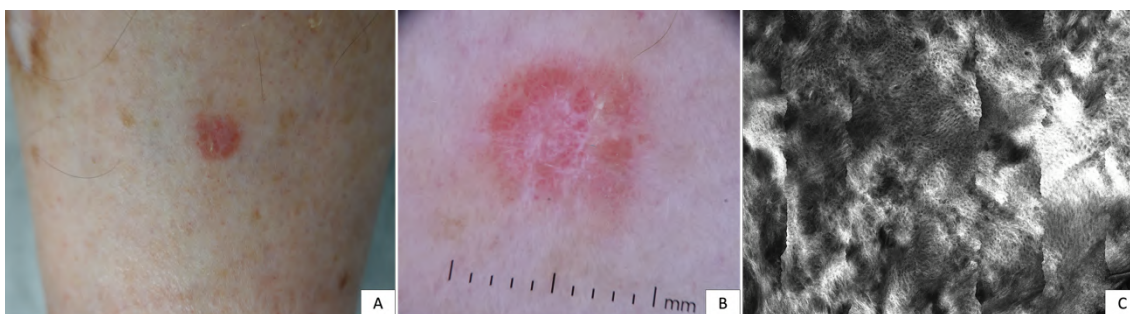


Figura 35. Varón de 71 años con esta placa rosada en la cara anterior de la pierna.

(A) Placa de color rosado en área pretibial. **(B)** La dermatoscopia mostró un fondo rosado con líneas blancas cortas entrecruzadas. **(C)** MCR: A nivel epidérmico se observó un patrón en panal de abeja atípico que se interpretó erróneamente como engrosado.

Tanto el diagnóstico clínico, como mediante dermatoscopia y MCR dado por la IP fue de dermatofibroma. La histología, sin embargo, fue concordante con una enfermedad de Bowen.

1.3.- Queratosis actínica, diagnosticada como lentigo actínico con MCR.

Caso nº 6.

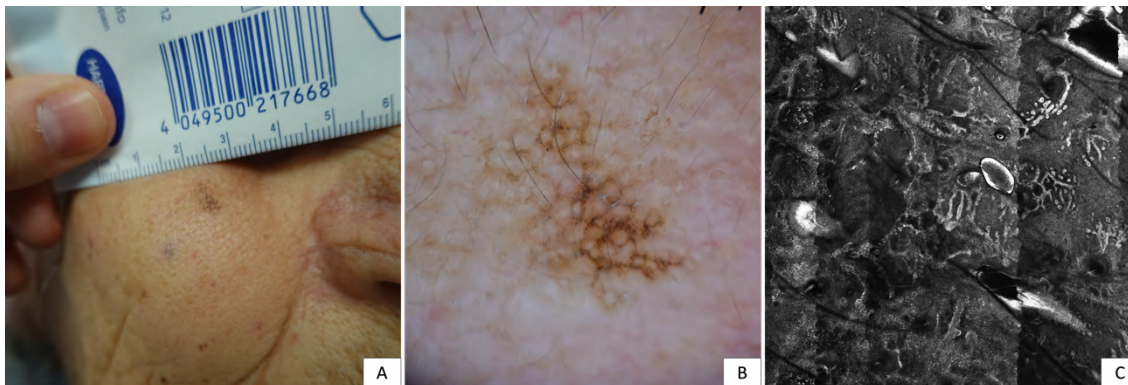


Figura 36. Mujer de 81 años con esta mácula marrón en la mejilla derecha. **(A)** Mácula de borde irregular y coloración marrón en mejilla derecha. **(B)** La dermatoscopia mostró un pseudorretículo pigmentado. **(C)** En la MCR a nivel de la UDE se observaron cordones papilares policíclicos.

En este caso, el diagnóstico clínico-dermatoscópico de la IP fue de QA, que cambió a lentigo actínico tras valorar la MCR. Sin embargo, la histología fue concordante con una queratosis actínica pigmentada.

1.4. CBC, diagnosticado como queratosis liquenoide por MCR.

Caso nº 53.

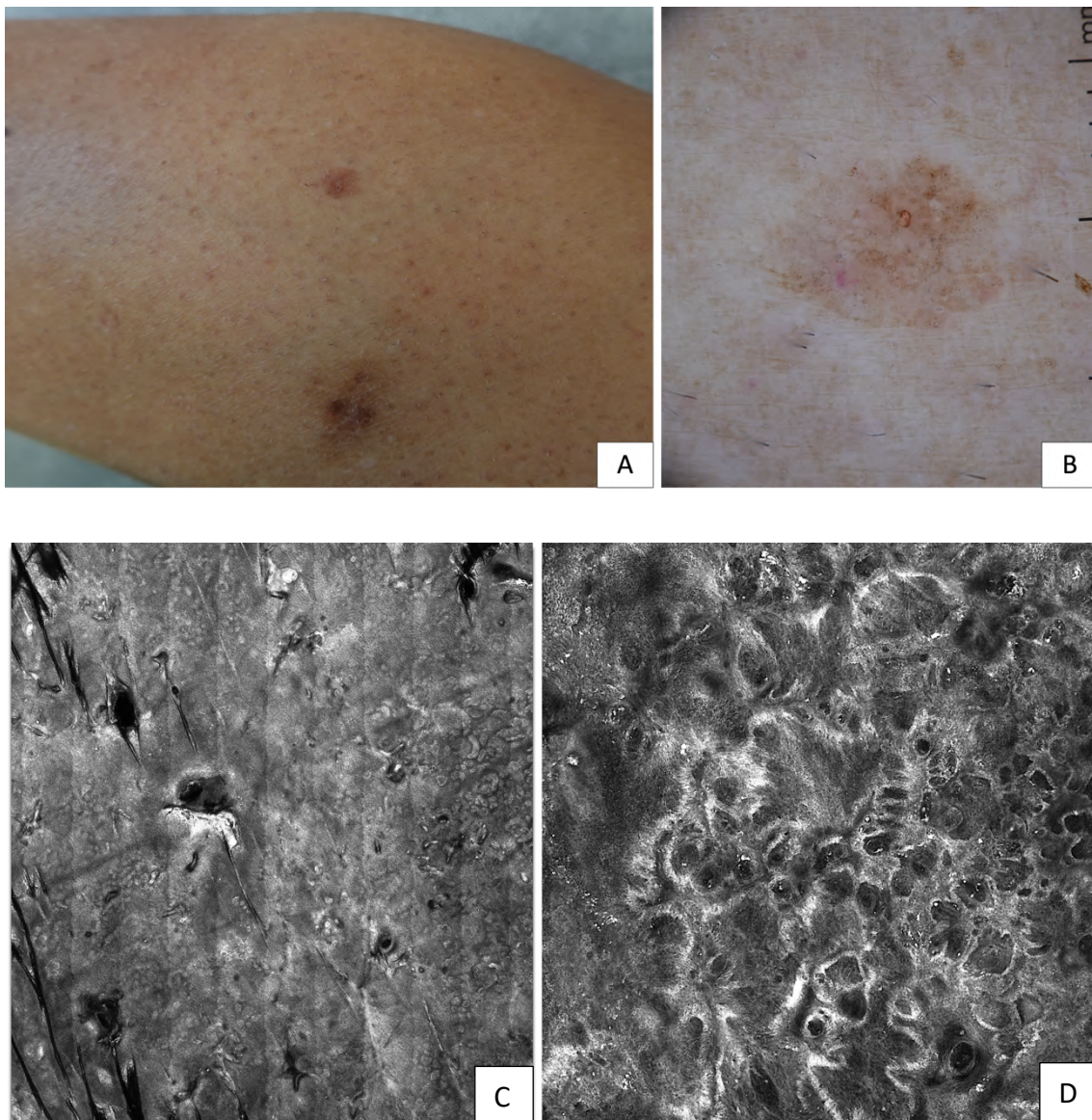


Figura 37. Varón de 67 años con esta placa rosada en la cara anterior de la pierna izquierda. **(A)** Máculo-placa discreta de color marrón-rosado en área pretibial. **(B)** La dermatoscopia mostró erosión y puntos-glóbulos azul-grisáceos. **(C)** Mediante MCR, a nivel epidérmico se observó una microerosión. **(D)** Mediante MCR a nivel de la UDE se observaron melanófagos y no se observaron estructuras cordonaes ni nidos tumorales con empalizada.

En este caso, el diagnóstico clínico-dermatoscópico fue de nevus traumatizado. Tras la valoración de la MCR el diagnóstico cambió a queratosis liquenoide. Sin embargo, la histología fue concordante con un CBC superficial.

Hay que tener en cuenta que la mayor parte que todos los fallos en lesiones no melanocíticas tuvieron lugar en el primer cuartil del estudio o en el comienzo del segundo, es decir al inicio del mismo. Todos ellos vinieron dados de la falta de identificación de estructuras características de la lesión en cuestión.

Además, la mayor parte de estas lesiones estaban localizadas en los miembros inferiores en los que, en ocasiones, por la anatomía de la zona, la identificación de estructuras se ve dificultada. Hay estudios que ponen de manifiesto que las lesiones cutáneas planas rosadas en las piernas de los pacientes de edad avanzada representan un reto diagnóstico. Gómez y colaboradores realizan un estudio prospectivo de 114 lesiones cutáneas planas rosadas en las piernas de 85 pacientes de edad avanzada para describir la utilidad de la MCR en este contexto clínico. Se evaluaron los parámetros clínicos, dermatoscópicos y confocales y se calculó la precisión/sensibilidad/especificidad diagnóstica para el diagnóstico de cáncer de piel no melanoma de cada técnica. Se analizaron 34 neoplasias benignas y 80 malignas. Se estableció un diagnóstico clínico correcto en el 49,1% de los casos (sensibilidad 68,7%, especificidad 73,5%). La dermatoscopia logró un diagnóstico correcto en el 59,6% de los casos (sensibilidad 85%, especificidad 67,6%) y la

evaluación mediante microscopía confocal tras la evaluación clínica y dermatoscópica permitió establecer un diagnóstico correcto en el 85,1% de los casos (sensibilidad 97,5%, especificidad 88,2%) (135).

En el caso de la queratosis seborreica clonal, varias publicaciones han puesto de manifiesto la dificultad en su diagnóstico, incluso en observadores expertos ya que es un simulador de lesiones melanocíticas o carcinoma basocelular al presentar un patrón globular o “*clod pattern*” (136).

2.- Fallos en lesiones melanocíticas

Ejemplos de lesiones donde no se alcanzó una concordancia entre el diagnóstico MCR y el diagnóstico anatomopatológico por parte de la IP:

Caso nº 30:

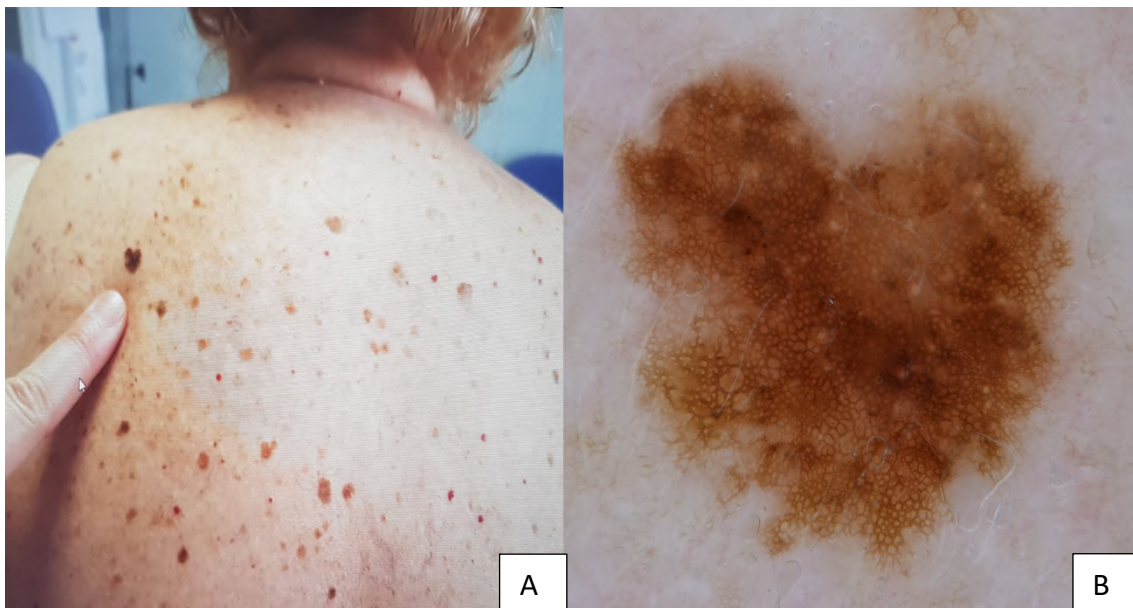


Figura 38. Mujer de 82 años con lesión melanocítica “patito feo” en la espalda, de tiempo indeterminado de evolución. **(A)** Lesión melanocítica de 7 mm de diámetro, asimétrica en 1 eje, borde irregular. **(B)** La dermatoscopia mostró un retículo pigmentado típico con áreas borradas y regresión grisácea distribuida de forma focal.

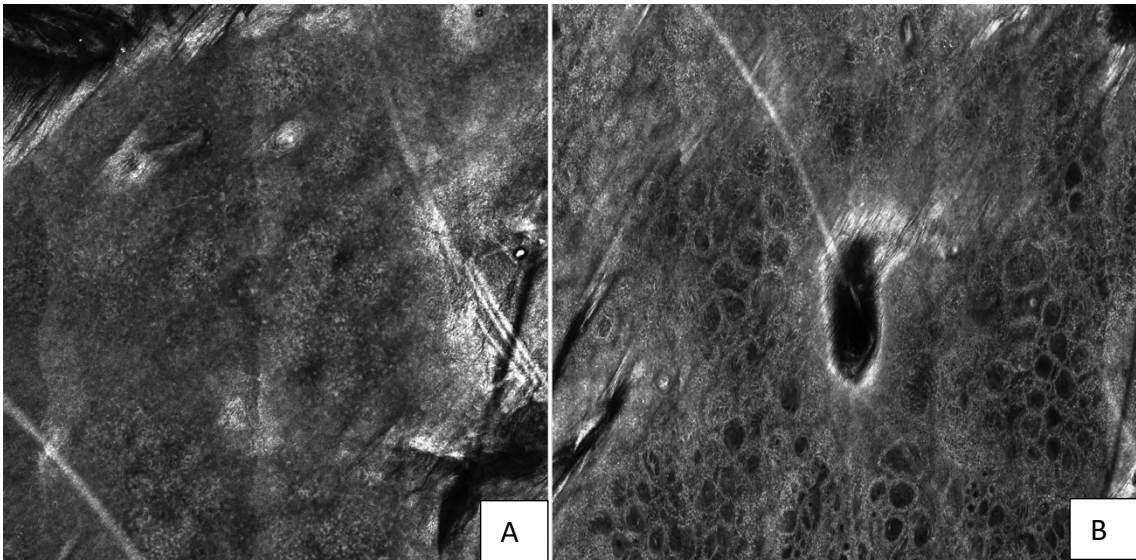


Figura 39. Aspecto de la lesión en la MCR. **(A)** En la epidermis se observa un patrón en empedrado irregular con presencia de células de morfología dendrítica. **(B)** En la UDE se aprecia un patrón desorganizado con papilas *non-edge* y células dendríticas atravesando las papilas dérmicas.

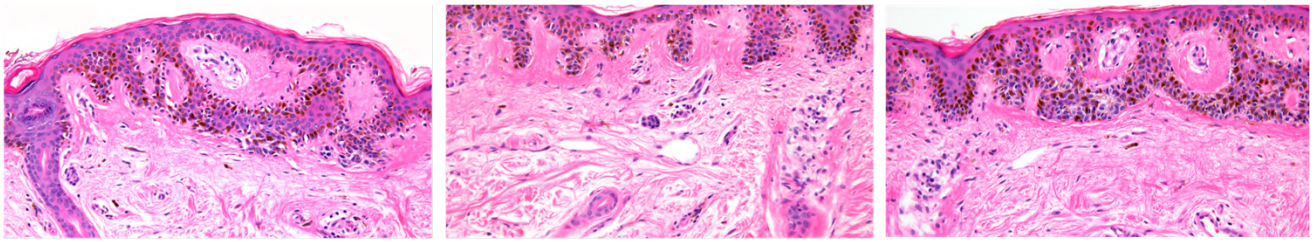


Figura 40. El diagnóstico anatomopatológico fue compatible con nevus lentiginoso.

Esta lesión fue categorizada por la IP con la clínica y la dermatoscopia como un nevus displásico. Tras MCR se categorizó como MM. El diagnóstico anatomopatológico fue de nevus lentiginoso.

Caso nº 42:

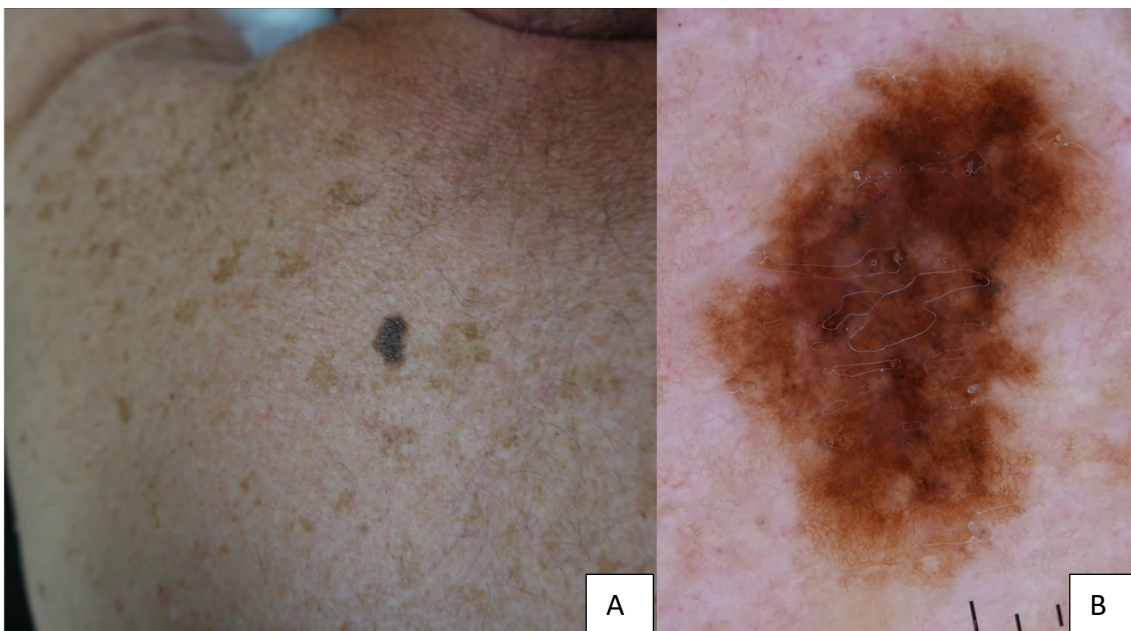


Figura 41. Varón de 53 años, en la que se advierte esta lesión melanocítica en la espalda con evidente fotodaño. **(A)** Lesión melanocítica de 1 cm sobre una espalda

fotodañada. **(B)** En la dermatoscopia se observa retículo pigmentado irregular, líneas anguladas, áreas borradas y pigmentación perifolicular asimétrica.

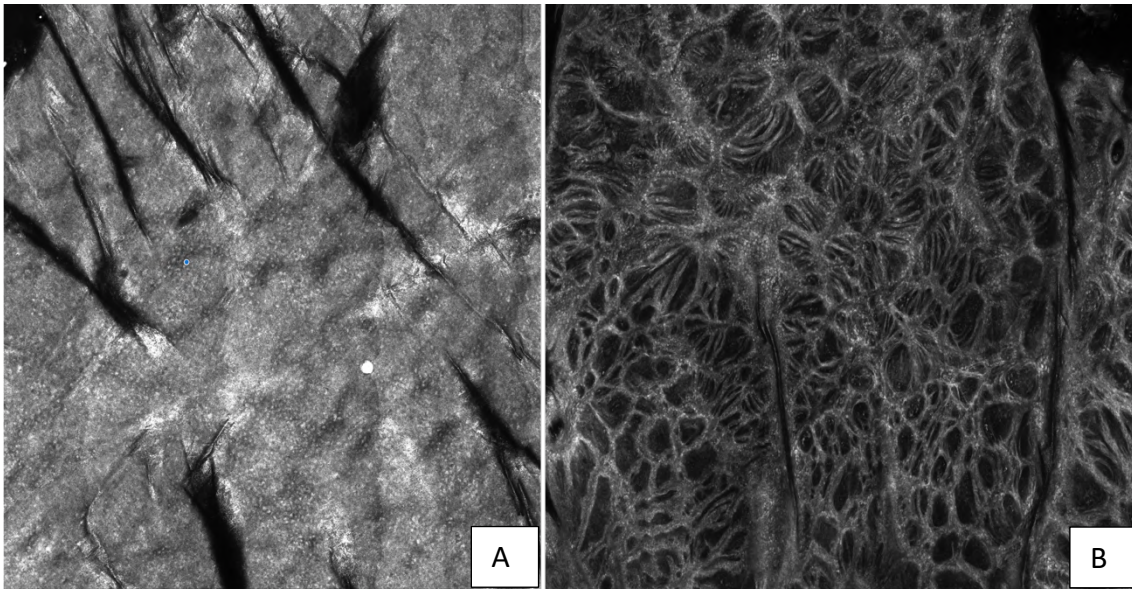


Figura 42. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** Epidermis: patrón en empedrado.
(B) UDE: malla irregular con engrosamientos junturales atípicos y fusión de crestas.

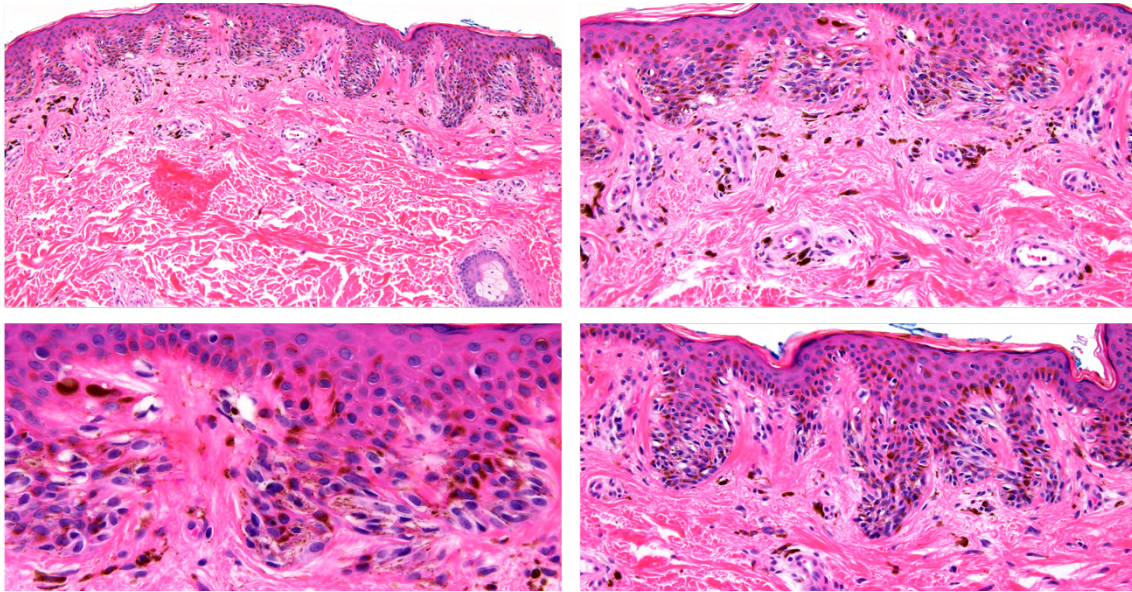


Figura 43. El examen histopatológico fue concordante con un nevus lentiginoso, observándose displasia arquitectural sin atipia.

En este caso tanto la presentación clínica como la dermatoscopia y la MCR se categorizaron como melanoma de tipo LME. Sin embargo, la histología fue concordante con un nevus lentiginoso ya que se observó distorsión arquitectural sin atipia citológica, y no se observó (a pesar del evidente fotodaño del paciente) elastosis solar.

Caso nº 99:

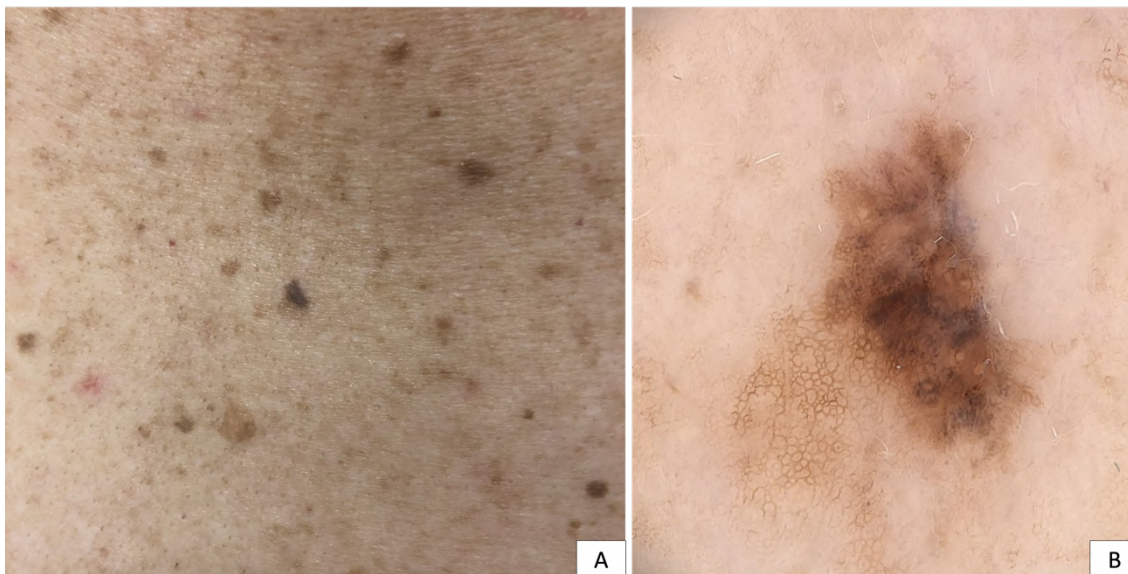


Figura 44. Varón de 71 años, en la que se advierte esta lesión melanocítica en la parte superior de la espalda con evidente fotodaño. **(A)** Lesión melanocítica localizada en la parte superior de la espalda. **(B)** La dermatoscopia mostró un retículo pigmentado atípico con pigmentación perifolicular y pigmentación grisácea.

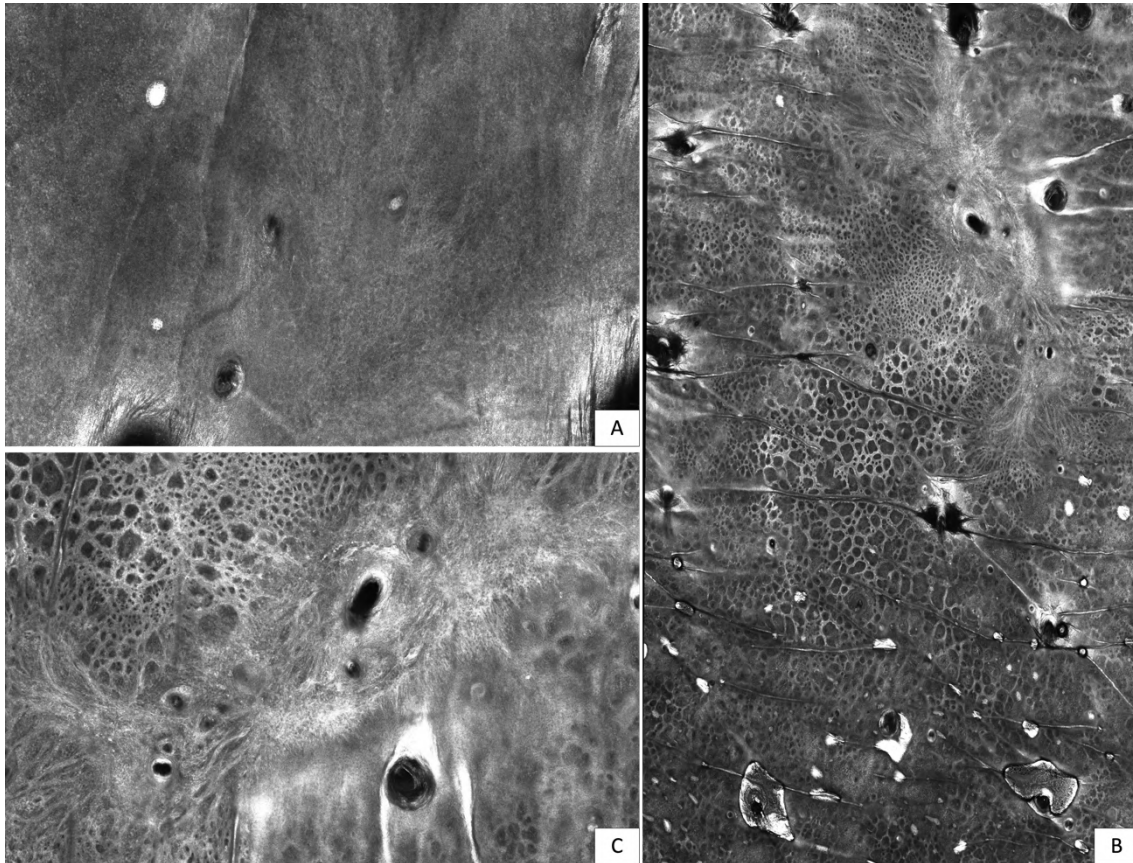


Figura 45. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** Epidermis: panal de abeja con células dendríticas (*tangled lines*). **(B)** UDE: patron en malla con nidos junturales irregulares y engrosamientos junturales. **(C)** El detalle de una de estas áreas muestra la presencia nidos junturales con células de morfología dendrítica en la UDE con predominio perifolicular.

En este caso tanto la presentación clínica como la dermatoscopia y la MCR se categorizaron como melanoma de tipo LME.

Sin embargo, la histología fue concordante con un nevus lentiginoso con signos de regresión.

Caso nº 115:

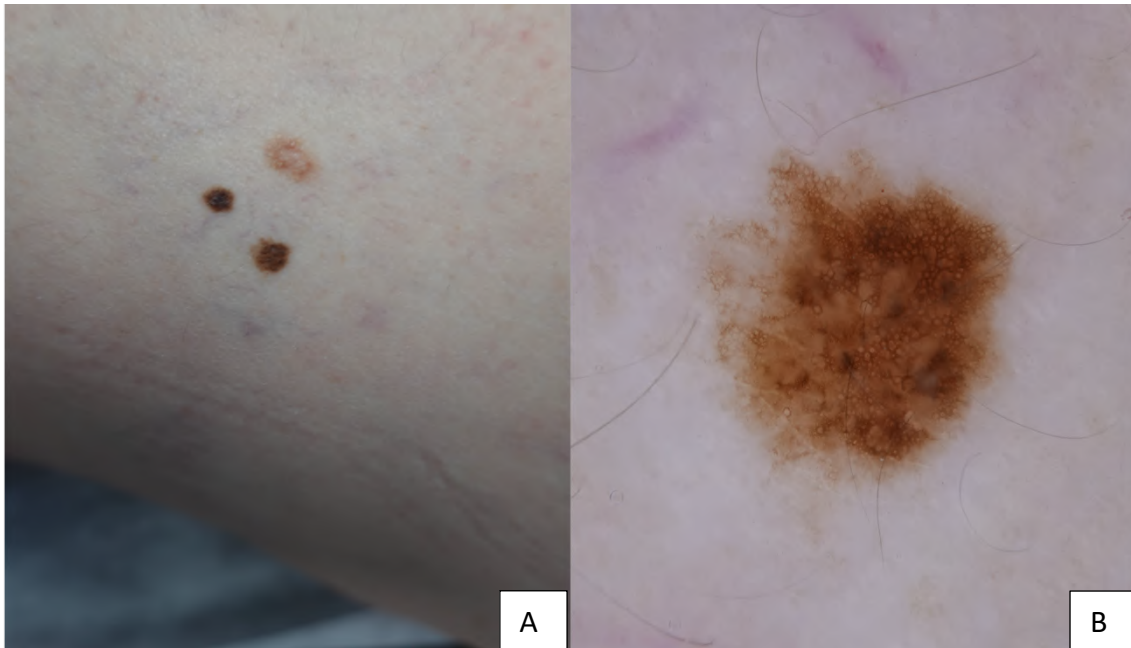


Figura 46. Mujer de 61 años con una lesión melanocítica en la cara interna de la pierna izquierda, en la que se detectaron cambios en el seguimiento digital. **(A)** Lesión melanocítica localizada en el miembro inferior derecho. **(B)** La dermatoscopia mostró un retículo pigmentado atípico, líneas anguladas y en zig-zag, áreas borradas y pigmentación grisácea focal.

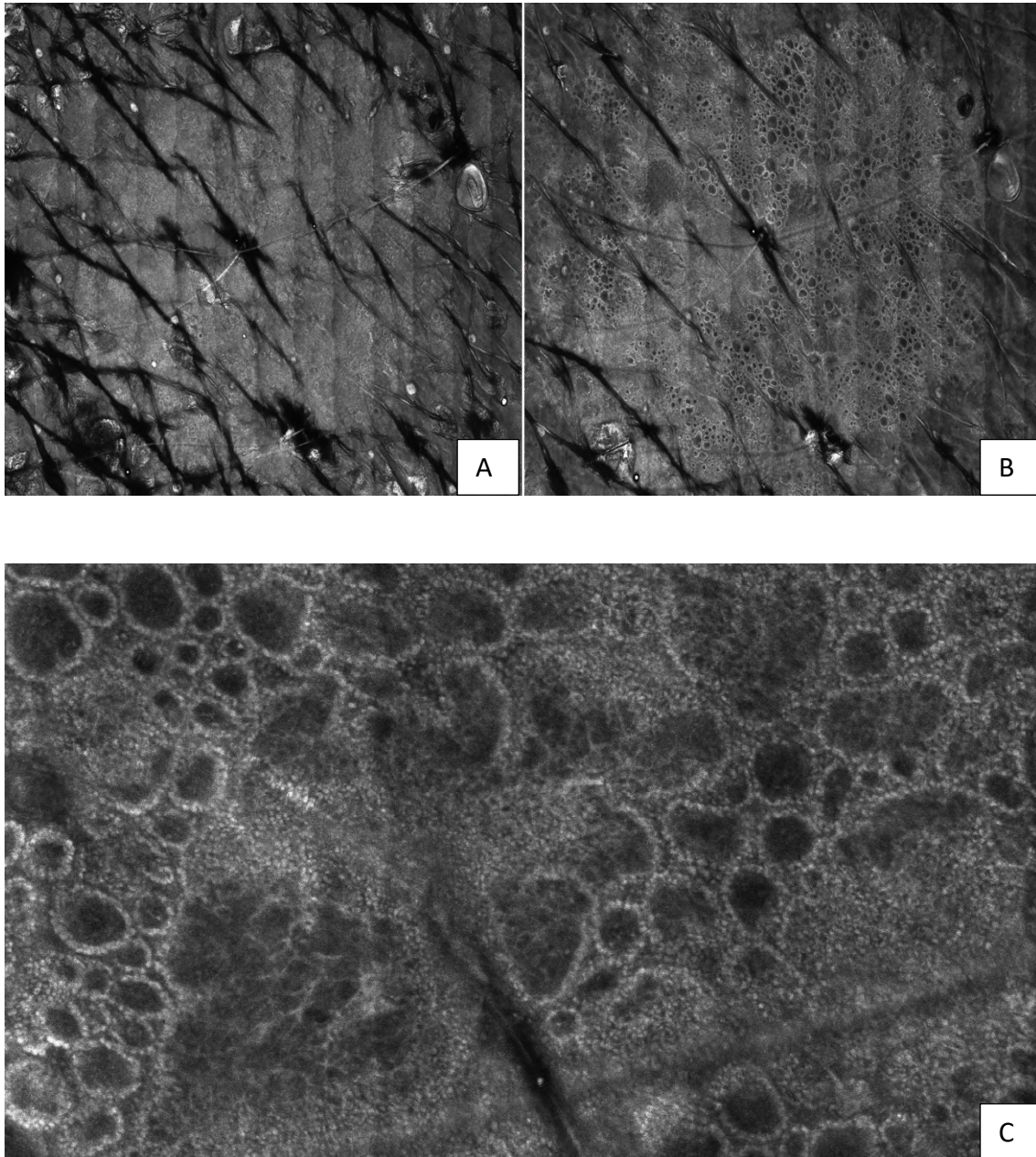


Figura 47. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** Epidermis: patrón en panal de abeja típico. **(B)** UDE: patrón en anillos con áreas desestructuradas. **(C)** El detalle de una de estas áreas muestra la presencia de células de morfología dendrítica atravesando las papilas dérmicas.

Esta lesión fue categorizada por la IP con la clínica y dermatoscopia como ND y tras la MCR se categorizó como melanoma tipo LME. El diagnóstico anatomopatológico fue de nevus lentiginoso, con displasia arquitectural sin atipia. En el examen histológico se observaron crestas epidérmicas elongadas, tecas, y signos de regresión.

Caso nº 122.

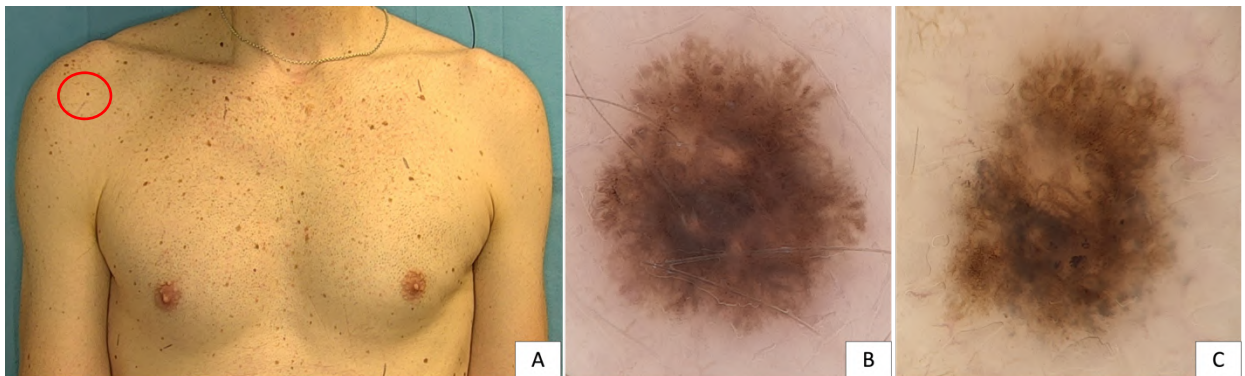


Figura 48. Varón de 43 años en seguimiento en DD. Se detectó esta lesión en el hombro derecho en el seguimiento digital, con los cambios mostrados en el plazo de 3 meses. **(A)** Se detectó una lesión nueva en cara anterior de hombro derecho (círculo rojo). **(B)** La dermatoscopia mostró proyecciones tipo pseudópodos distribuidos de forma irregular. **(C)** En el seguimiento a 3 meses se observa regresión gris de la lesión.

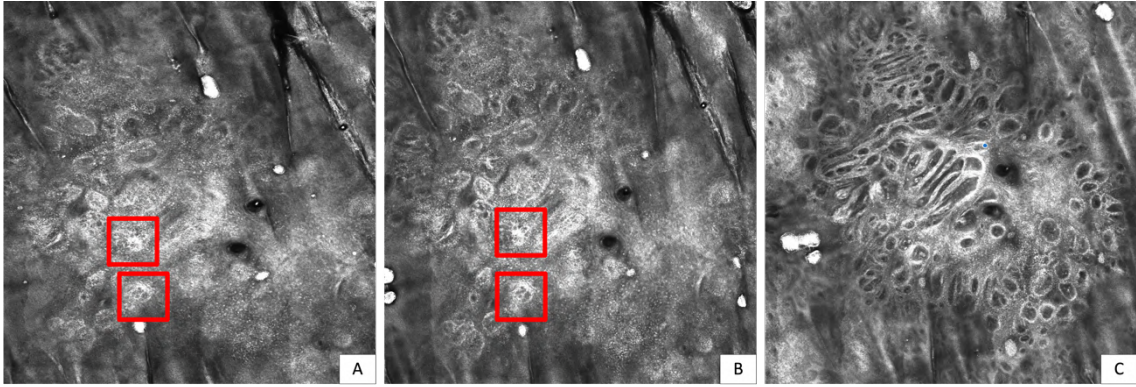


Figura 49. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** A nivel epidérmico se observó un patrón en empedrado atípico con células dendríticas localizadas de forma focal. **(B)** En la UDE se observó un patrón en malla con engrosamientos junturales atípicos.

La lesión fue categorizada con la clínica y dermatoscopia como MM. Sin embargo, la histología fue compatible con ND con signos de regresión.

Caso nº 145.

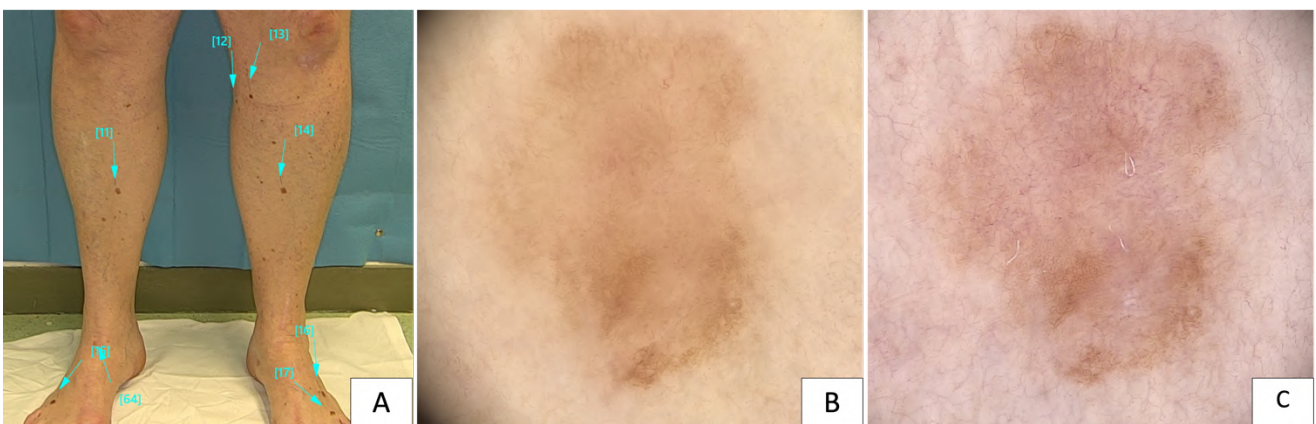


Figura 50. Mujer de 73 años con antecedente de varios melanomas, en seguimiento digital. Se detectó crecimiento y regresión central en esta lesión melanocítica en la cara anterior de la pierna derecha (en un plazo de 6 meses). **(A)** Lesión pigmentada irregular en la cara anterior de la pierna derecha (corresponde a la flecha número 11). **(B y C)** Se aprecia crecimiento con regresión central en el seguimiento a 6 meses.

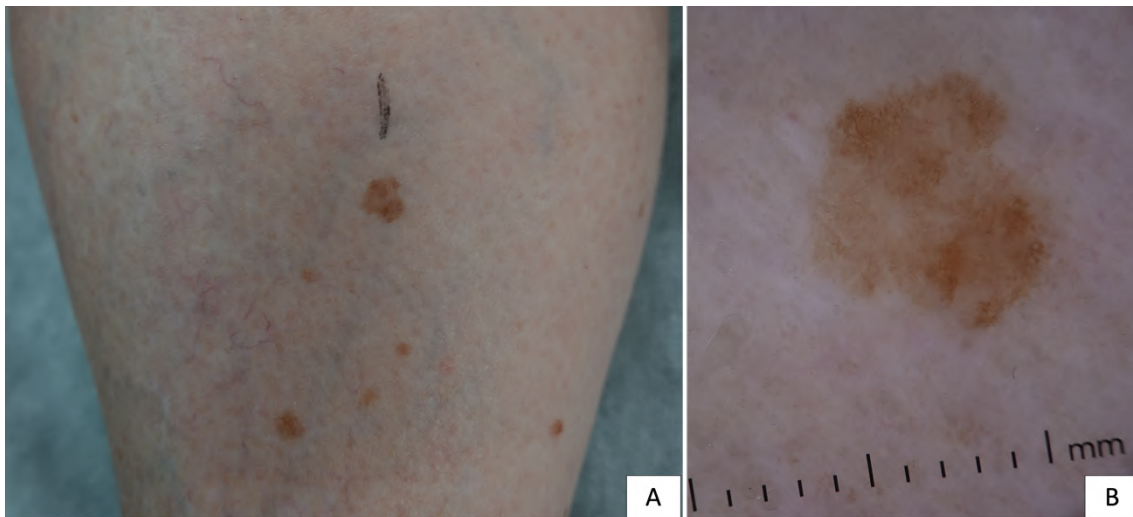


Figura 51. Aspecto clínico y dermatoscópico de la lesión. **(A)** Lesión pigmentada irregular en la cara anterior de la pierna derecha. **(B)** La dermatoscopia mostró áreas borradas, líneas anguladas y estructuras en zig-zag y pigmentación perifolicular.

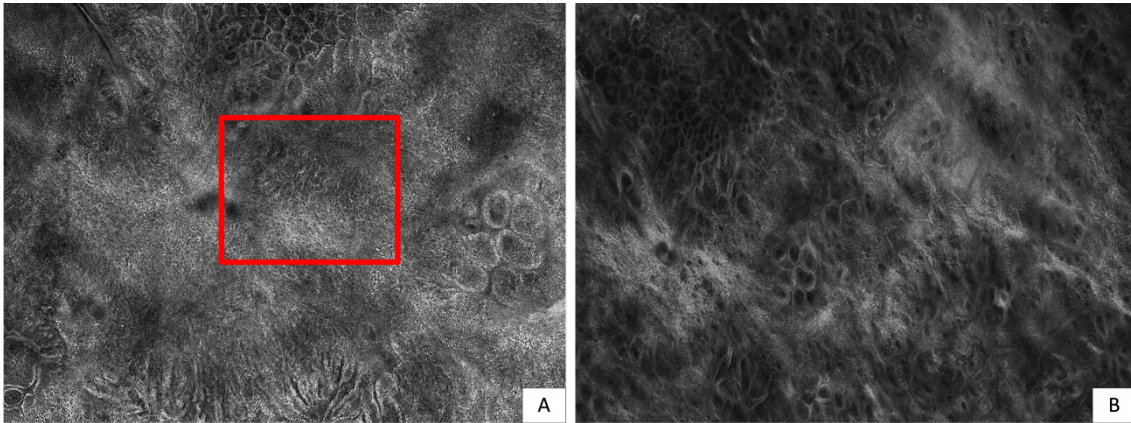


Figura 52. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** A nivel epidérmico se observó un patrón en panal de abeja atípico con células dendríticas localizadas de forma focal (rectángulo rojo) **(B)** En la UDE se observó un patrón en malla desestructurado con engrosamientos junturales atípicos.

La lesión fue categorizada con la clínica, dermatoscopia y MCR como LME por la IP. Sin embargo, la histología fue compatible con ND.

Caso nº 153:

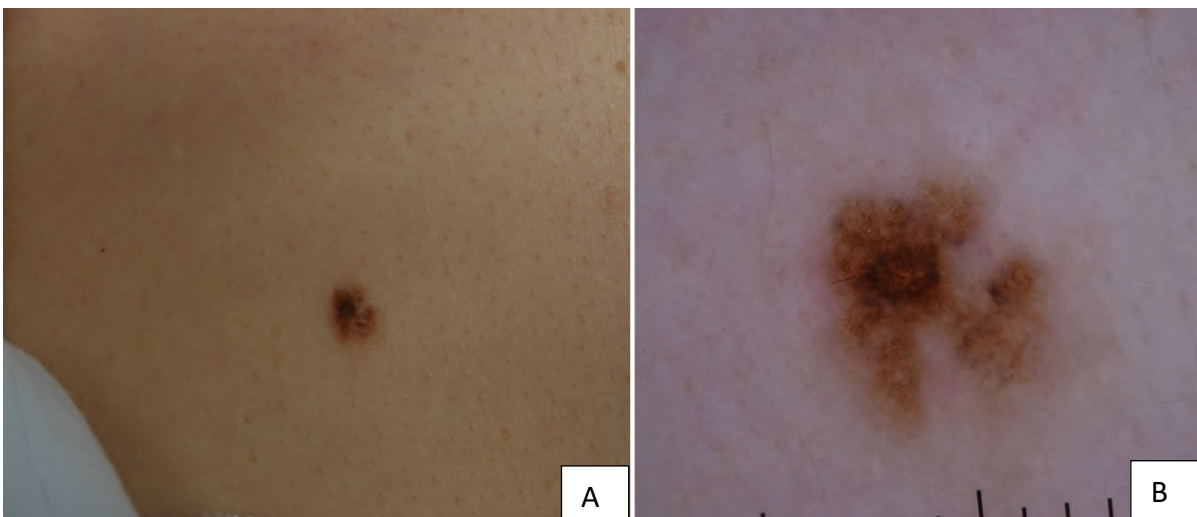


Figura 53. Mujer de 31 años que consultaba por una lesión en escote, en la que había notado cambios en los últimos meses (crecimiento y cambios en la coloración). **(A)** Lesión melanocítica asimétrica en dos ejes, con bordes irregulares, y más de 2 colores. **(B)** La dermatoscopia mostró retículo atípico y signos de regresión en más del 50% de la lesión.

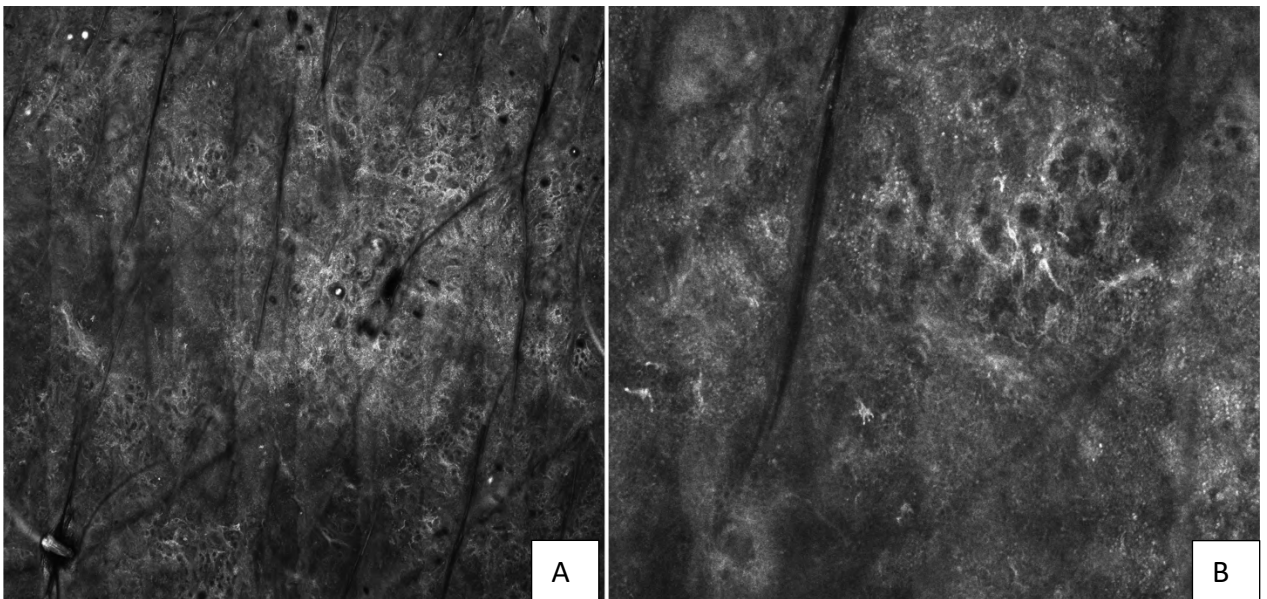


Figura 54. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** Se observa desestructuración importante en la UDE (papilas *non-edged*), con presencia de células dendríticas de forma dispersa. **(B)** Detalle de la celularidad atípica en MCR.

En este caso el diagnóstico tras MCR fue de ND, mientras que el diagnóstico histológico fue de nevus compuesto con marcados signos de regresión.

Como se desprende de la tabla 31, la mayor parte de las lesiones en las que no hubo concordancia entre el diagnóstico MCR aportado por la IP y el diagnóstico histopatológico fueron **lesiones melanocíticas**.

- **En 10 de los 21 casos el diagnóstico MCR fue de ND siendo el diagnóstico anatomopatológico de nevus.**

Los ND han sido objeto de controversia. Originalmente se describieron clínicamente como nevus con un diámetro superior a 5 mm, bordes mal definidos, color abigarrado y un componente macular en el contexto de pacientes con antecedentes familiares o personales de melanoma y nevus múltiples. Se han asociado con hallazgos histopatológicos variables, incluidos nidos junturales que se extienden lateralmente más allá del componente dérmico, asimetría arquitectural, atipia citológica melanocítica epidérmica y nidos junturales de melanocitos con diferentes tamaños y formas dispuestos irregularmente a lo largo y entre las crestas de la UDE. Los ND se han asociado a un mayor riesgo de MM. Un metaanálisis halló un riesgo relativo de melanoma de 6,4 (intervalo de confianza 3,8-10,3) para los individuos con más de 5 ND en comparación con los que no los tenían.

Como sabemos el diagnóstico del ND es histológico, aunque hasta el momento varios estudios han pretendido evaluar la precisión diagnóstica de la MCR en el diagnóstico de ND.

1. En el estudio de Pellacani y colaboradores (137) se analizaron 70 lesiones melanocíticas con dermatoscopia equívoca, correspondientes a 19 nevus, 27 ND (con diferentes grados de displasia: 7 leve, 15 moderada y 5 severa) y 14 MM (Breslow entre 0 y 0,7 mm, media 0,37 y mediana 0,34), mediante MCR e histopatología, utilizando los criterios de gradación de Duke. Se desarrolló un algoritmo simplificado para distinguir los ND del MM y de los nevus no displásicos (Gráfico 8). La presencia conjunta de atipia citológica y de nidos junturales atípicos (irregulares, con interconexiones cortas y/o con celularidad no homogénea) sugería el diagnóstico de displasia histológica, mientras que una infiltración pagetoide generalizada, atipia citológica generalizada en la UDE y papilas sin bordes (*non-edged*) sugerían el diagnóstico de MM. Este estudio concluye que las características arquitectónicas y citológicas de la clasificación de Duke tienen correlaciones significativas con la MCR.
2. Otro estudio de Fraga-Braguiroli y colaboradores (138) incluyó 112 lesiones, 62 MIS y 28 ND con atipia grave con diagnóstico concordante tras revisión por 3 dermatólogos expertos y 22 lesiones discordantes. Al comparar los hallazgos de la MCR en los casos concordantes, los MIS mostraron con mayor frecuencia que los ND con atipia grave la presencia de melanocitos atípicos epidérmicos como células redondas (19/62 frente a 0/28; $P < 0.001$) y células dendríticas (50/62 frente a 6/28; $P < 0.001$), así como una distribución difusa de melanocitos atípicos epidérmicos (50/54 frente a 3/6;

P = 0,002). Por el contrario, los ND con atipia grave mostraban la presencia de nidos melanocíticos densos con mayor frecuencia que los MIS (15/28 frente a 14/62; P = 0.003).

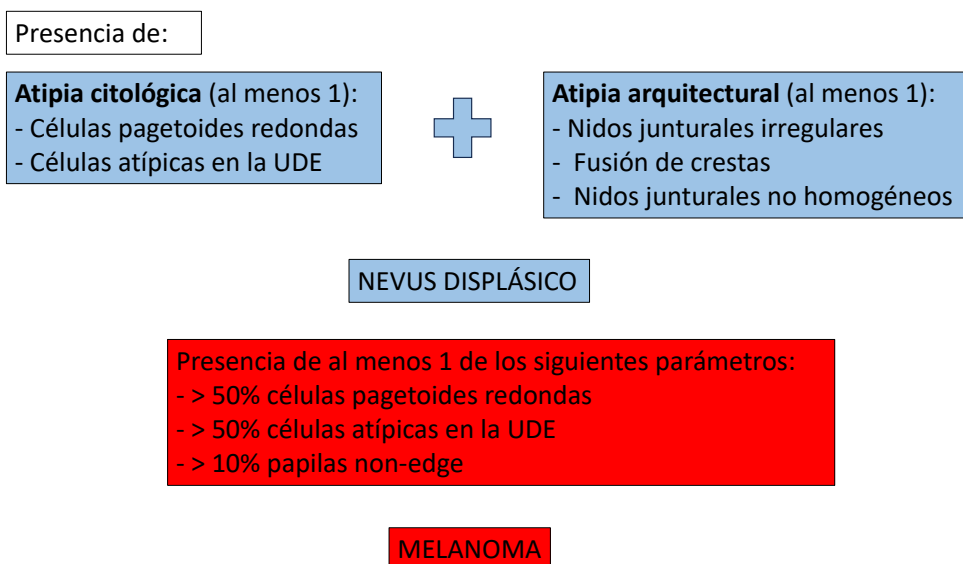


Gráfico 8. Diagnóstico MCR del ND frente a MM (137)

A pesar de la existencia de estos estudios, en los que se identifican características diferenciales de los ND en MCR, es bien sabido que el diagnóstico diferencial entre los ND y los MIS es extremadamente complicado; existiendo diferencias diagnósticas, incluso entre dermatólogos muy experimentados.

Además, hay que recalcar que los dermatólogos de nuestro centro, no acostumbran a emitir el diagnóstico de ND de forma habitual; suelen diagnosticarse de ND aquellos nevus con atipia citológica moderada y de MIS en aquellos con atipia citológica severa. Tampoco es práctica clínica habitual la gradación de la displasia en estas lesiones.

- **Por otro lado, como puede observarse en la tabla 31 hasta en 12 casos se diagnosticó de MM con MCR, siendo el diagnóstico histopatológico de nevus o ND.**

En estos casos, el diagnóstico de MCR fue compatible con MM tipo LME. Como se ha mencionado con anterioridad, la MCR característica del LME presenta células pagetoides predominantemente dendríticas en la epidermis así como engrosamientos juncuales debidos a células atípicas en la UDE. Una buena correlación clínico-patológica es fundamental para el diagnóstico correcto de estas lesiones, ya que pueden ser fácilmente diagnosticados de forma errónea como ND si no se tiene en cuenta la edad del paciente y la sospecha diagnóstica.

Explorando las causas de esta discordancia diagnóstica podemos decir que:

- Es bien conocida la dificultad en el diagnóstico histopatológico del LM. Esto viene dado, no solo por la tendencia al menor tamaño de las biopsias en aquellas lesiones de localización facial (o incluso en lesiones extrafaciales, al ser habitualmente lesiones grandes) sino porque en la piel fotodañada podemos encontrar melanocitos aumentados en número, e incluso con algunos rasgos atípicos, sin que esto conforme una proliferación tumoral.

Esto hace necesarias las técnicas de inmunohistoquímica (siendo Melan A la más extendida para el reconocimiento de proliferaciones melanocíticas basales, aunque parece que podría sobreestimar el número

de melanocitos al marcar dendritas melanocíticas, y eventualmente queratinocitos pigmentados- por lo que hay autores que recomiendan otras técnicas como MITF-1 y SOX-10).

En el área facial, la presencia de nidos de melanocitos en la UDE con elastosis solar es altamente sugestiva de melanoma. Sin embargo, hay que cuestionar si éste concepto es válido únicamente para lesiones pigmentadas planas faciales en personas de edad avanzada, o pueden aplicarse para otras localizaciones crónicamente fotoexpuestas. Estos conceptos son válidos para aquellas áreas donde los nevos evolucionan a intradérmicos (cara y cuello). Sin embargo, en otras localizaciones, los nevos pueden ser maculosos en personas de edad avanzada. Por tanto, en estas localizaciones hay que ser más cuidadoso con el diagnóstico de melanoma buscando criterios más específicos, como los de Ackerman (melanocitos no equidistantes, melanocitos sobre la UDE, melanocitos que descienden en los anejos) (139).

- Con respecto a estas lesiones en piel fotodañada, en 1991 Kossard describió el concepto de nevus displásico del anciano (140).

En 2002 el mismo autor habla de un subconjunto de nevus atípicos inestables en la piel dañada por el sol de forma crónica, sobre todo a partir de la 7ª década de la vida, que difiere de los ND descritos en individuos más jóvenes. Afirma, que el daño solar acumulado y las mutaciones de la piel relacionadas con la edad, así como una inmunidad local dañada, pueden

crear una vía aberrante del nevo lentiginoso que es inestable, lo que conduce a un crecimiento progresivo que puede potenciar el desarrollo del MM (141).

- **El problema de la regresión (142):**

Más de la mitad de las lesiones melanocíticas donde no hubo correlación entre el diagnóstico emitido por la IP y resultado histológico presentaron signos histológicos de regresión (13 de 21 casos).

La regresión es un signo histopatológico observado en muchos tipos de tumores sólidos, incluido el melanoma, que se utiliza para describir la desaparición espontánea del tumor. La regresión puede apreciarse en el examen clínico por la presencia de despigmentación que da lugar a zonas azules, rosadas, blancas o grises. La regresión histológica está presente en el 10% al 35% de los melanomas y se asocia más comúnmente con la fase de crecimiento radial de lesiones delgadas en el tronco.

La regresión se caracteriza histológicamente por una disminución variable del número de células de melanoma acompañada de ≥ 1 características que reflejan una respuesta del huésped que incluye fibrosis dérmica, infiltrado inflamatorio, melanófagos, neovascularización, aplanamiento epidérmico y apoptosis de queratinocitos o melanocitos. El alcance relativo de estas características depende

del estadio de la regresión, y el grado en que estos cambios individuales son necesarios para un diagnóstico de regresión histológica no se ha establecido bien (8).

En nuestro centro, el término regresión histológica en lesiones melanocíticas se aplica a aquellas que presenten fibrosis y melanofágos en una dermis papilar engrosada.

Las lesiones melanocíticas con regresión clínica merecen especial atención, ya que el patrón de regresión es una importante característica de confusión diagnóstica. De hecho, los fenómenos de regresión pueden observarse tanto en nevos como en melanomas, lo que provoca incertidumbre diagnóstica debido al solapamiento de las características dermatoscópicas (143).

Debemos por tanto evaluar si la MCR es capaz de diferenciar la regresión. Dos estudios han analizado la precisión de la MCR en el diagnóstico de la regresión.

1. El primero fue un estudio observacional retrospectivo donde se analizaron 217 lesiones; 108 (49,8%) MM y 109 lesiones benignas, de las cuales 102 (47,0%) eran nevos y 7 (3,2%) queratosis liquenoides. Una mayor proporción de melanomas respecto de las lesiones benignas presentaba estructuras de regresión dermatoscópica en más del 50% de la superficie lesional ($n = 83/108$; 76,9%; $P < 0.001$). En el examen MCR, las células pagetoides se informaron significativamente más en el grupo de melanoma que en las lesiones benignas (86,1% frente a 59,6%; $P < 0,001$), tanto dendríticas como de forma redondeada (36,6 % frente a

15,4 %; $P < 0,001$) y tuvieron una distribución mayor que las lesiones benignas (65,6% frente a 20,0%; $P < 0,001$). Una arquitectura específica en la UDE se observó con más frecuencia entre los MM que entre las lesiones benignas (23,1 % frente a 11,9 %; $P = 0.002$) con una mayor presencia de células dendríticas y atípicas tanto dendríticas como redondeadas en la UDE (28,7 % frente a 18,3 % y 19,4 % frente a 3,7 %; $P < 0,001$, respectivamente). La infiltración pagetoide focal y los patrones en anillos o patrón en nidos (*clod pattern*) se observaron con mayor frecuencia en lesiones benignas (144).

2. En el segundo estudio se analizaron 92 lesiones melanocíticas. De ellas, 32 lesiones con un resultado ≥ 3 respecto a una lista de 7 puntos de control fueron evaluadas en la MCR y posteriormente extirpadas. Para cada lesión seleccionada, un experto en dermatoscopia examinó las características dermatoscópicas de la regresión (áreas blancas cicatriciales, áreas azules, áreas blanco-azuladas), la distribución de las áreas de regresión (central, periférica o ambas) y el porcentaje de regresión, cegado al diagnóstico histológico y confocal. Posteriormente, dos expertos en MCR reevaluaron, desconociendo la histología, las imágenes de MCR.

De las 32 lesiones analizadas, 23 (71,5%) fueron diagnosticadas histológicamente como nevus y 9 (28,5%) como MM. 26 de 32 lesiones (81,5%) exhibieron una regresión $>50\%$ del total. En MCR, 11 lesiones se

interpretaron como malignas y 21 como benignas. En MCR, la mayoría de los nevos exhibieron una arquitectura regular sin atipia citológica. El desorden epidérmico (*disarray epidermal pattern*), la infiltración pagetoide, la arquitectura de la UDE desordenada y los nidos atípicos se consideraron sospechosos de malignidad (145).

Hay que tener en cuenta que una de las posibles causas de discordancia diagnóstica puede estar en que con la MCR podemos observar de forma detallada cortes horizontales de la lesión. En el caso de la anatomía patológica se realizan cortes estandarizados de la pieza histológica, que son verticales y en ocasiones pueden dejar pasar desapercibido ciertos cambios focales. Asimismo, queremos recalcar la importancia de la correlación clínico-patológica, esencial en el diagnóstico de las lesiones melanocíticas (146).

CONCORDANCIA RESULTADOS IP-EXPERTOS

La evaluación de la concordancia entre los resultados establecidos por la IP y los expertos fue muy elevada, mostrando una *kappa* del 84,1%. Todo esto nos orienta a una coincidencia muy elevada entre la visualización de lesiones y estructuras por parte de la IP y de los expertos, lo que dio lugar a una tasa de aciertos, como hemos visto muy elevada.

DIFERENCIAS SEGÚN EL TIPO DE LESIÓN

Los resultados ponen de manifiesto una mejor precisión diagnóstica para:

- Lentigo solar y queratosis seborreica en el grupo de lesiones benignas
- MM y CBC en el grupo de las malignas.

En el caso de los valores diagnósticos del MM es fundamental la evaluación de la sensibilidad diagnóstica de la prueba. Estamos considerando un tumor cutáneo maligno de gran agresividad, con consecuencias y repercusiones que pueden llegar a ser vitales para el paciente. Es fundamental, por ello, que la capacidad diagnóstica de la prueba sea lo más elevada posible, evitando en la medida de lo posible los falsos negativos para que ningún paciente enfermo quede sin diagnóstico. Esta capacidad de detección de la enfermedad nos lo evalúa la sensibilidad, que en nuestro estudio alcanza valores en el melanoma del 100% mediante la realización de MCR. Estos valores ya eran elevados y rondaban el 80% mediante la evaluación clínico-dermatoscópica, pero alcanzaron un nivel máximo tras la combinación de la técnica. Esto nos lleva a un VPN también del 100%, de modo que todos los melanomas fueron detectados y diagnosticados. Esto es fundamental porque gracias a la combinación de la valoración clínico-dermatoscópica junto con la MCR todos los melanomas pudieron ser detectados y ninguno de ellos fue dado de alta o valorado para seguimiento erróneamente.

La especificidad, si bien no fue tan elevada, alcanzó un nivel de más del 90%. Esto nos lleva a valores del VPP del 74% que nos indica que a la hora de valorar a un

paciente como sugestivo de melanoma el investigador principal tuvo un 74% de aciertos. Podemos, por tanto, valorar que una de cada cuatro veces que se estableció el diagnóstico de melanoma, el diagnóstico real histopatológico no fue tal. Esto supuso un sobrediagnóstico de MM, en relación con los fallos diagnósticos que hemos comentado previamente.

En el caso de las lesiones benignas, al contrario de la evaluación de las lesiones compatibles con melanoma, debemos tener en cuenta de manera fundamental el alto valor de especificidad en el diagnóstico de nevus (100%) que se manifestó en un nivel de VPP del 100%. Todos los casos que se establecieron como nevus lo fueron realmente. Esto es fundamental para evitar que pudieran existir casos diagnosticados como una lesión benigna sin gravedad como el nevus, y que realmente se tratara de lesiones malignas. Gracias a la utilización de la MCR este problema pudo ser evitado. La sensibilidad de más del 70% llevó a unos niveles de VPN del 93% que supusieron que en aquellos que no se estableció el diagnóstico de nevus, mayoritariamente pudo descartarse esta lesión benigna.

Como hemos visto en la evaluación individual de cada lesión, lesiones histológicas de nevus fueron sobrediagnosticadas como melanoma o como ND. Este sobrediagnóstico puede estar en relación con el desarrollo de un sesgo de vigilancia o efecto Hawthorne. Al llevar a cabo un estudio que pretende valorar la importancia de la técnica de MCR para la evaluación de lesiones cutáneas, tanto el observador principal como los observadores noveles podrían tener una mayor tendencia a diagnosticar lesiones de mayor gravedad. Al utilizar una técnica de

gran utilidad para la detección de lesiones pigmentadas compatibles con melanoma, lesiones límite, o lesiones en las que existan dudas pueden llegar a ser consideradas como malignas de forma errónea.

8.1.2 RESULTADOS DE LOS OBSERVADORES NOVELES

En cuanto a los resultados globales para el grupo de investigadores noveles, su precisión diagnóstica fue del 57.3%, siendo la sensibilidad del 71,4% y la especificidad del 82,4%. En este grupo debemos tener en cuenta las pérdidas que se sufrieron a lo largo del estudio. Hay que tener en cuenta que las evaluaciones iniciales realizadas por aquellos observadores noveles que abandonaron el estudio, se tuvieron en cuenta en el análisis final. Por lo general, este análisis llevó a tasas de aciertos inferiores a las de los individuos que continuaron el estudio.

Esto dio lugar a que las evaluaciones realizadas se correspondieran en el 65,3% de los casos a lesiones benignas, siendo un porcentaje muy similar al 64% real de lesiones benignas. Del mismo modo se realizaron un 34,7% de evaluaciones malignas, un porcentaje también similar al 36% de lesiones malignas existentes ($p>0.05$). Estas diferencias no significativas entre los grupos permiten tener una confianza elevada en que las pérdidas sufridas a lo largo del estudio no han alterado la distribución de los distintos grupos analizados.

En cuanto a los resultados de los observadores noveles, hay que decir que son mucho más discretos que los de la IP. Esto es lógico debido a que es un grupo heterogéneo en el que se incluyen residentes con poca experiencia en

dermatoscopia y nula experiencia en MCR, sin embargo, el estudio demuestra una mejoría en el diagnóstico tras valorar las imágenes de MCR, y es ciertamente concordante con un mejor diagnóstico en lesiones más fáciles de identificar con MCR, como son en el grupo de las benignas, los lentigos y queratosis seborreica y en el grupo de las malignas, el CBC.

Dentro de este grupo debemos tener en cuenta la gran heterogeneidad que se presentó, no solo en su constitución, sino también en sus resultados. Estos fueron variables, con precisiones diagnósticas muy distintas. Excluyendo los cuatro casos que constituyeron pérdidas, los valores de precisión diagnóstica oscilaron entre un mínimo del 50,3% y un valor máximo del 73,1%. Estos valores deben ser comparados con los obtenidos mediante la evaluación clínico-dermatoscópica, en la que se obtuvieron valores que oscilan, entre un mínimo de 35%, y un máximo del 60,7%. Tanto los valores mínimos en las dos observaciones, como los valores máximos, se correspondieron con los mismos observadores. Podemos evaluar los resultados de cada uno de los observadores con cada una de las dos evaluaciones en la siguiente Tabla.

	Precisión clínica- dermatoscópica	Precisión mediante MCR
1	41,9%	50,3%

2	45,5%	50,3%
3	55,7%	62,9%
4	36,5%	55,7%
5	43%	50,3%
6	45,3%	57,7%
7	35%	50,3%
8	52,8%	67,4%
9	47,6%	56,6%
10	60,7%	73,1%

Tabla 35. Precisión diagnóstica (media) en los observadores noveles.

Como podemos ver en la tabla, en todos los observadores existió una mejoría en el nivel de precisión, después de añadir el diagnóstico mediante MCR. En todos los casos, además, esta mejoría fue significativa. Dentro de este grupo podemos ver casos en los que los niveles de precisión alcanzados fueron más elevados. Como hemos hablado, ya existió una alta heterogenicidad entre los observadores. Las tasas más elevadas de precisión se corresponden con médicos especialistas en dermatología y residentes con interés en la dermatoscopia y rotaciones específicas

en este ámbito. Por el contrario, los niveles más bajos de precisión se corresponden con residentes de dermatología en los primeros años de su formación.

Esta mejoría que hemos encontrado justifica el hecho analizado de que la utilización de la MCR permite mejorar la precisión diagnóstica incluso en observadores noveles. Sin embargo, como podemos también concluir a partir de sus resultados, esta mejoría fue ligera, aunque significativa. Como es bien sabido, la utilización precisa de la MCR es una técnica compleja que conlleva formación y experiencia. En nuestro caso, dada la limitación tanto en la formación, como la experiencia en estos observadores noveles, la mejoría conseguida fue reducida. Aunque no excluye de ninguna manera, el interés que supone conseguir una mayor precisión y capacidad diagnóstica en las lesiones cutáneas, una mayor formación, así como una mayor utilización a lo largo del tiempo que conlleve una mayor experiencia en todo el personal, favorecerá que esta técnica permita todavía mayor utilidad.

Si analizamos, igualmente, la precisión obtenida por los observadores noveles en cada uno de los tipos de lesiones cutáneas, nos encontramos una precisión diagnóstica elevada en el caso del MM y del CBC dentro de las lesiones malignas (62,4% y 70,6% respectivamente).

Resultados más bajos se lograron en el caso del CEC, alcanzando una precisión diagnóstica del 17,7%. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, el escaso número de

este tipo de lesiones dentro de la muestra, lo que condiciona que los porcentajes encontrados no puedan ser tan representativos.

Si comparamos con el estudio de Pellacani en observadores noveles (120), la sensibilidad para el diagnóstico de MM fue del 93%, para el CBC 92%, mientras que para el CEC fue de 57%.

Hay que tener en cuenta que al igual que ocurre en dermatoscopia, el CBC es una lesión fácilmente identificable (sus nidos tumorales con empalizada son muy similares a los que acostumbramos a ver en la histología) así como la celularidad pagetoide en el caso del MM. Por el contrario, el CEC que suele presentar hiperqueratosis, no es una lesión ideal para realizar MCR, ya que ésta no permite identificar estructuras más profundas.

Dentro de las lesiones benignas se encontraron elevadas precisiones diagnósticas en el caso de los nevos y lentigos actínicos, alcanzando niveles del 61,9% y 52%, respectivamente. Se trata de lesiones frecuentes, en las que la formación y experiencia a lo largo del estudio, favoreció que la tasa de aciertos fuera más elevada. Del mismo modo que ocurrió con el CEC, el bajo número de queratosis actínicas existentes dentro de la muestra llevó a que la precisión diagnóstica mostrará un porcentaje de únicamente el 9,3%, poco valorable por no ser una muestra representativa. También llama a la atención, una tasa de acierto de únicamente el 30,4% en el caso de los ND. Como ya conocemos, se trata de

estructuras en las que su diagnóstico puede ser complejo tanto clínicamente, como mediante dermatoscopia, e incluso mediante su análisis histológico.

Del mismo modo que en la IP podemos analizar los valores en el diagnóstico de MM. El valor fundamental de la sensibilidad que nos marca la capacidad diagnóstica de la prueba alcanzó valores del 62%. Esto supuso que casi 4 de cada 10 melanomas no fueron detectados por los observadores noveles a pesar de la mejoría que tuvieron con la MCR (62% frente al 50% clínico-dermatoscópico). Este valor, como hemos comentado previamente es fundamental para evitar el diagnóstico incorrecto de pacientes con melanoma. En estos observadores es fundamental la mejoría de su capacidad diagnóstica clínica, dermatoscópica y mediante MCR para mejorar estos datos en el futuro.

En el caso de la validez diagnóstica de la prueba en el diagnóstico de los nevus se obtuvieron buenos niveles de especificidad superiores al 87%, que dieron lugar a valores de VPP del 72,6% frente al 71,3% que presentaba con el análisis clínico-dermatoscópico. De este modo en más del 70% de los casos en los que se hizo un diagnóstico en consulta de nevus, éste coincidió con la realidad. De nuevo, existió un sobrediagnóstico de MM en casos que histopatológicamente fueron establecidos de nevus o ND.

CONCORDANCIA RESULTADOS OBSERVADORES NOVELES-EXPERTOS/IP

La concordancia encontrada a la hora de determinar el diagnóstico entre los observadores noveles y la IP, así como la concordancia entre los observadores noveles y los expertos, fue en los dos casos elevada, alcanzando niveles del 52,1% y 51,8%, respectivamente. Aunque existe variabilidad entre los distintos observadores, estos niveles oscilaron entre el 36 y el 66%. Llama a la atención estos valores elevados de concordancia, teniendo en cuenta que, al existir una gran cantidad de grupos diagnósticos, los valores de *kappa* tienden siempre a disminuir por su propia naturaleza.

Esta concordancia elevada puede ser debida por una parte a la formación realizada por parte de la IP sobre los observadores noveles, lo que llevó a que el aprendizaje se realizara de una manera conjunta. Las características que llevaran a acertar o a fallar, a la IP, se transmitieron durante esta formación a los observadores noveles, lo que favoreció esta concordancia. El hecho de que a los observadores noveles se les mostraron imágenes preseleccionadas con cortes determinados, favoreció que las estructuras visibles fueran similares a las que había determinado previamente la IP. Sin embargo, la concordancia elevada existente con los expertos nos lleva a pensar en que los resultados obtenidos sean de buena calidad, ya que nos orientan a que en un porcentaje elevado de las ocasiones, el diagnóstico que se realizó coincidió con el de los expertos y la realidad, incluso teniendo en cuenta el gran número de grupos diagnósticos. Hay que tener en cuenta, por otro lado, que en nuestro estudio se valoró únicamente la interpretación de las imágenes, no su

correcta adquisición, hecho que también forma parte del proceso de aprendizaje de la técnica. Hay estudios donde se ha comparado la precisión diagnóstica de un lector in situ con un observador a distancia, encontrándose valores similares y atribuyéndose las diferencias al distinto grado de experiencia entre los dos observadores (147).

EVALUACIÓN DE LOS PATRONES Y ESTRUCTURAS POR OBSERVADORES NOVELES-EXPERTOS/IP

En la Tabla 37 se detalla la identificación de estructuras por parte de la IP, y los observadores noveles y su comparación con el grupo de dermatólogos expertos.

Asimismo podemos observar la concordancia (*Kappa*) en la identificación de estructuras considerándose en este caso el grupo experto como patrón oro.

En cuanto a la IP el reconocimiento de estructuras fue muy semejante al grupo experto, existiendo una concordancia alta, más notable en la identificación de la celularidad pagetoide, los cordones papilares policíclicos, y las estructuras cordonales, y algo menor en algunas estructuras como los nidos dérmicos.

En lo referente a los observadores noveles, la concordancia con el grupo experto fue menor, aunque también destacaron las mismas estructuras mencionadas para la IP. Estos datos van en línea con lo anteriormente comentado, y visto en otros estudios (120,133) en los que ciertas estructuras asociadas principalmente al CBC, lentigo solar o MM son fácilmente identificables con un entrenamiento limitado. En cambio otras, como la diferenciación de los nidos dérmicos puede requerir de un mayor tiempo de aprendizaje.

Patrones en la Epidermis			
	GRUPO EXPERTO	INVESTIGADORA PRINCIPAL	OBSERVADORES NOVELES
Patrón epidérmico observado			
Patrón en panal de abeja ensanchado	3 (1,7%)	3 (1,7%)	102 (6,1%)
Patrón en panal de abeja regular	92 (52,6%)	85 (48,6%)	799 (47,9%)
Patrón en panal de abeja irregular	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,0%)
Patrón en empedrado regular	51 (29,1%)	52 (29,7%)	384 (23%)
Patrón en empedrado irregular	10 (5,7%)	14 (8%)	106 (6,4%)
Queratinocitos con formas irregulares	11 (6,3%)	9 (5,1%)	41 (2,5%)
Patrón desestructurado	3 (1,7 %)	7 (4 %)	112 (6,7%)
Sin patrón establecido	5 (2,9%)	5 (2,9%)	123 (7,4%)
		<i>Kappa 0,83</i>	<i>Kappa 0,31</i>
Celularidad pagetoide	52 (29,7%)	56 (32%)	387 (23,5%)
		<i>Kappa 0,91</i>	<i>Kappa 0,53</i>
Patrones en la Unión Dermo-Epidérmica			
Patrón observado			
Anillos	32 (18,3%)	28 (16%)	650 (35%)
Malla	20 (11,4%)	31 (17,7%)	216 (11,6%)
Malla atípica	39 (22,3%)	37 (21,1%)	233 (12,5%)

Nidos	20 (11,4%)	13 (7,4%)	146 (7,9%)
Inespecífico	64 (36,6%)	66 (37,7%)	613 (33%)
		<i>Kappa 0,79</i>	<i>Kappa 0,30</i>
Evaluación de las papilas			
Contornos regulares	38 (21,7%)	33 (18,9%)	618 (38,1%)
Contornos irregulares	33 (18,9 %)	31 (17,7 %)	191 (11,8 %)
Combinación de contornos regulares e irregulares	34 (19,4%)	36 (20,6%)	291 (18%)
Papilas no visibles	8 (4,6%)	13 (7,4%)	435 (26,8%)
Papilas desestructuradas	4 (2,3%)	3 (1,7%)	86 (5,3%)
		<i>Kappa 0,85</i>	<i>Kappa 0,24</i>
Contornos papilares policíclicos	38 (21,7%)	42 (24%)	232 (14,2%)
		<i>Kappa 0,91</i>	<i>Kappa 0,47</i>
Patrones en la Dermis			
Celularidad atípica			
Sí	48 (27,4%)	48 (27,4%)	522 (22,9%)
No	127 (72,6%)	127 (72,6%)	1753 (77,1%)
		<i>Kappa 0,89</i>	<i>Kappa 0,34</i>

Estructuras cordonales	22 (12,6%)	23 (13,1%) <i>Kappa 0,97</i>	254 (10,4%) <i>Kappa 0,75</i>
------------------------	------------	---------------------------------	----------------------------------

Tabla 36. Comparación en el resultado de análisis de patrones por parte del grupo experto, la investigadora principal y el grupo de los observadores noveles.

8.2 CURVA DE APRENDIZAJE

Nuestro trabajo muestra una evolución positiva a lo largo del estudio, tanto para la IP como para el grupo de investigadores noveles.

En el caso de la IP hubo una evolución positiva global, aunque se observó una reducción en el número de diagnósticos correctos en el cuartil 3.

En el grupo de investigadores noveles la precisión diagnóstica fue similar en los dos primeros cuartiles, bajó significativamente en el cuartil 3 y aumentó de nuevo en el cuartil 4.

		CUARTIL 1	CUARTIL 2	CUARTIL 3	CUARTIL 4
BENIGNAS	Nevus	16	17	18	11
	ND	3	2	4	4
	QS	6	2	2	5
	QL	2	1	1	1

	LS	2	2	5	0
	QA	1	2	2	0
	Otros	2	1	0	0
MALIGNAS	MM	5	9	5	13
	CBC	6	7	6	9
	CEC	1	1	1	0

Tabla 37. Distribución de las lesiones por cuartil.

		CUARTIL 1	CUARTIL 2	CUARTIL 3	CUARTIL 4
		(44)	(88)	(132)	(175)
BENIGNAS	Nevus	5	4	7	1
	ND		1	3	1
	QS	1			
	QL				
	LS				
	QA	1			
	Otros	1			
MALIGNAS	MM				
	CBC		1		

	CEC	1			
--	-----	---	--	--	--

Tabla 38. Distribución de los errores de la IP por cuartil.

El único estudio previo que evalúa una curva de aprendizaje no mostró una evolución, ya que la precisión diagnóstica fue del 79% en los primeros 48 casos y del 80% en los últimos 50 casos ($p = 0.91$) (117). Hay que tener en cuenta que en este trabajo no se especifica la formación que recibió el investigador y tampoco se comparaba la precisión diagnóstica habitual (clínica y dermatoscópica) con la MCR.

En nuestro estudio sí se intentó medir la evolución en el aprendizaje de la técnica en los observadores noveles.

Como se desprende de la tabla se observó una evolución con una tendencia positiva exceptuando una disminución en la tasa de acierto en el cuartil 3. Si analizamos la distribución del tipo de lesión por cuartil, así como los errores en el diagnóstico por cuartil vemos que en el cuartil 3 hay un número mayor proporcionalmente de lesiones benignas ($p < 0.01$). Estas supusieron el 72,7% (32/44) de las lesiones en el cuartil 3, número idéntico a las del cuartil 1 [72,7% (32/44)] pero inferior a las del cuartil 2 [61,4% (27/44)] y cuartil 4 [48,8% (21/43)]. Además, dentro del cuartil 3, la lesión más frecuente fueron los nevos, apareciendo en 18 de los casos frente a los 16, 17 y 11 de los otros tres cuartiles ($p < 0.05$). Del mismo modo existió una diferencia importante en el caso de los ND, presentándose en el 6,8% (3/44) en el cuartil 3, frente al 0%, 2,3% (1/44) y 2,3% (1/43) en los

cuartiles 1, 2 y 4 ($p < 0.001$). Todo esto explica un mayor porcentaje de error en el cuartil 3 tanto a nivel de la IP como en el caso de los observadores noveles. Como se ha comentado anteriormente, los resultados en la precisión diagnóstica en el MM fueron muy buenos, lo que no excluye la dificultad de diferenciación de determinadas lesiones limítrofes entre el melanoma fino y nevus con características atípicas o no displásicos, que es donde más fallos se han detectado.

En el caso de la IP evolución presentó una mejoría a lo largo de todo el estudio como hemos visto en la tau evaluada. Esta misma evaluación nos lleva a una mejoría aún mayor en la evaluación del MM y CBC. Como se ha comentado con anterioridad, estos dos tipos de lesiones presentan estructuras fácilmente identificables con un entrenamiento limitado, como pueden ser la celularidad pagetoide y el desorden en la UDE en el caso del MM y los nidos con empalizada y cordones basaloides en el caso del CBC. Esto se vio igualmente en el estudio de Pellacani en observadores noveles donde buscando estructuras MCR clave se detectó una precisión sensibilidad diagnóstica del 93% en MM y del 92% en CBC.

En el caso de las lesiones benignas con diagnóstico de nevus la evolución ha sido menor a lo largo del estudio. Como hemos mencionado previamente, determinadas lesiones melanocíticas limítrofes entre el melanoma fino y el nevus, hace que en este grupo se tienda a fallar más, es probable que esta precisión

diagnóstica no pueda solucionarse en ocasiones, con la MCR, incluso en observadores expertos, como se ha detectado en este estudio.

Como ya hemos comentado previamente el posible sobrediagnóstico de melanoma realizado por la técnica, como consecuencia del efecto Hawthorne, puede estar detrás, no solamente de la validez diagnóstica algo más baja en el caso de los nevus, sino también en la menor evolución a lo largo de la curva de aprendizaje dentro de estas lesiones. Por otro lado, otra hipótesis es que estas lesiones limítrofes (LME) el patólogo haya tendido a dar un diagnóstico de benignidad (nevus o ND). Se ha demostrado que estas lesiones presentan cambios muy sutiles a lo largo de su evolución (demostrados por dermatoscopia y MCR) que pueden no ser detectables en la anatomía patológica ya que son focales y ésta no es capaz de visualizar la celularidad atípica en su totalidad (al tratarse de cortes verticales) (20).

El desarrollo de un estudio como el que se ha hecho favorece por tanto a las lesiones malignas, dificultando en este caso, la validez y precisión en las benignas.

En el caso de los observadores noveles la evolución a lo largo del estudio fue más modesta (Tau de Kendall 0,0158) pero también positiva y significativa ($p < 0.0001$).

Este análisis nos mostró una evolución variable entre los distintos tipos de lesiones con una mejoría importante en el caso de los CBC, resultados más estables en el caso de los MM y, sin embargo, un curioso empeoramiento en el caso de los nevus.

De nuevo, el diagnóstico de los nevus se mostró como más complejo y con menos evolución a lo largo del estudio. En este grupo, además, dada la formación en la técnica durante el estudio, se tendió al sobrediagnóstico en el caso de los melanomas. Esto llevó a peores resultados en los nevus con tendencia al fallo en los mismos. Es posible que el peso en la formación que se le dio al melanoma tuviera un impacto en la tendencia a sobreestimar este diagnóstico.

De nuevo dentro de los observadores noveles se evidenció una gran heterogeneidad entre ellos como hemos podido ver en la tabla 36 y vemos en el Anexo 4. La evolución en algunos de ellos fue más llamativa con resultados más favorables mientras que en otros, sin embargo, esta evolución fue menor.

Esta evolución discreta en los observadores noveles nos lleva a confirmar la complejidad de la técnica. Si bien como hemos visto en la evaluación de la precisión diagnóstica, la utilización de la MCR mejora el diagnóstico y la tasa de aciertos en estos observadores, esta mejoría es más limitada que en la IP.

Además, la mejoría a lo largo de los meses del estudio conseguida es discreta. Todo esto nos lleva a pensar que, aunque la MCR es una técnica útil que, incluso en observadores con muy poca experiencia y formación en la misma, ayuda a mejorar la capacidad diagnóstica, la mejoría importante en sus resultados requiere de una formación mayor y de un proceso de experiencia más importante. Todo esto se ve reflejado en los resultados mucho más favorables de la IP, tanto en la mejoría

diagnóstica al añadir MCR, como en la evolución en la misma que experimenta a lo largo del estudio.

Por otra parte, existen algunas lesiones que aparecieron en escaso número, más aún si evaluamos su aparición en cada uno de los cuartiles. A la hora de analizar la precisión diagnóstica en estas lesiones, y más aún la evolución en la tasa de aciertos, debemos tener en cuenta que al ser escaso el tamaño muestral, los datos encontrados no serán representativos. No permiten sacar conclusiones que puedan ser extrapolables, pero, además, al no tener suficiente tamaño muestral, no han permitido que pueda existir una formación adecuada en el diagnóstico mediante la técnica de ese tipo de lesiones. Además de ser muy difícil poder analizar su evolución, los resultados obtenidos presentan dificultad para ser extrapolados por su pequeño tamaño muestral. Por último, su escaso número no permite desarrollar a los observadores una mejoría en la capacidad diagnóstica de las lesiones por ser el aprendizaje insuficiente. Todas estas características son totalmente opuestas a lo ocurrido con lesiones como el CBC o el MM, en los que, teniendo en cuenta su alto número de lesiones, se ha favorecido el aprendizaje y el desarrollo a lo largo de todo el estudio, habiendo tasas de aciertos muy elevadas que además han mejorado con la evolución.

8.4 CONFIANZA

La confianza en el diagnóstico que emitimos cuando utilizamos una técnica no invasiva es crucial para el médico. Sin embargo, esto ha sido poco explorado en la literatura.

En un estudio publicado en el año 2018 se evaluó la confianza de un grupo de 19 residentes de dermatología con poca o ninguna experiencia en dermatoscopia antes y después de realizar un curso de 1 hora sobre dermatoscopia. Los residentes valoraron su confianza en el diagnóstico en una escala de 1 a 7 puntos para 20 pares de imágenes clínicas y dermatoscópicas. Diez de los 20 pares de evaluaciones mostraron una diferencia significativa ($p < 0.05$). Las mayores diferencias se observaron en las lesiones en las que las puntuaciones clínicas sugerían que los participantes no estaban seguros del diagnóstico, pero tendían a decidir que la lesión era benigna tras la dermatoscopia. La dermatoscopia basada en una formación breve mejoró la confianza en el diagnóstico de lesiones cutáneas clínicamente difíciles, pero el impacto no fue demostrable para las lesiones clínicamente evidentes y los ND (148).

En cuanto a la confianza en el diagnóstico con MCR, su evaluación es escasa en la literatura.

Un estudio sobre la precisión diagnóstica de la dermatoscopia y la MCR para el LM/LMM incluyó el nivel de confianza en el diagnóstico. Los investigadores declararon tener un alto nivel de confianza en el diagnóstico dermatoscópico y de

MCR en una media del 56% (rango 26-78, DS 14) y 66% (rango 46-79, DS 10) de los casos, respectivamente (149).

Otro estudio evaluó la precisión y confianza en el diagnóstico clínico del CBC mediante dermatoscopia y MCR y concluyó que la dermatoscopia proporciona un elevado VPP para el CBC, y la adición de MCR a la dermatoscopia aumenta la sensibilidad diagnóstica, sobre todo en dermatoscopistas con menos experiencia. No obstante, indica que las decisiones de los médicos podrían ser diferentes si se realizaran derivaciones reales para cirugía directamente sin biopsia previa (150).

Sin embargo, el estudio que nos resultó más interesante en la evaluación previa a nuestro trabajo es el de Yélamos y colaboradores (151), que en 2020 evaluaron entre otros parámetros, la confianza en el diagnóstico antes y después de MCR, de un grupo de observadores expertos, aunque con diferente grado de experiencia en la técnica. Este trabajo demuestra que hay un aumento en la confianza (de 6,2 a 8,1) en este grupo de observadores. Este último trabajo fue fuente de inspiración para el nuestro, en el que quisimos explorar la confianza en un grupo de observadores sin experiencia en la técnica.

Como para el resto de los parámetros evaluados, se consideró por separado la confianza de la IP y del grupo de observadores noveles. Se observó que en ambos la confianza en el diagnóstico aumentaba después de utilizar la MCR, aunque de forma mucho más notable en la IP.

Ejemplos prácticos de cómo la MCR cambió la confianza en el diagnóstico de las siguientes lesiones:

Caso nº 44: Varón de 54 años con esta lesión melanocítica en área interparietal que le había pasado inadvertida.

En el caso de esta lesión en cuero cabelludo la confianza en el diagnóstico de lentigo maligno fue de 6 con dermatoscopia y de 9 con MCR.

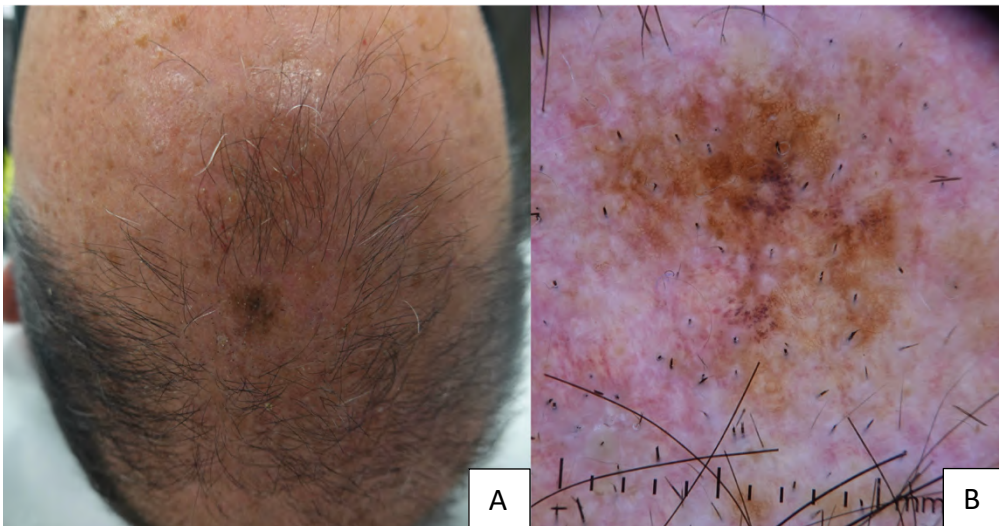


Figura 55. Varón de 54 años con esta lesión melanocítica en área interparietal que le había pasado inadvertida. **(A)** Lesión melanocítica en el área interparietal cuero cabelludo. **(B)** La dermatoscopia mostró glóbulos marrón-grisáceos rodeando los folículos pilosos.

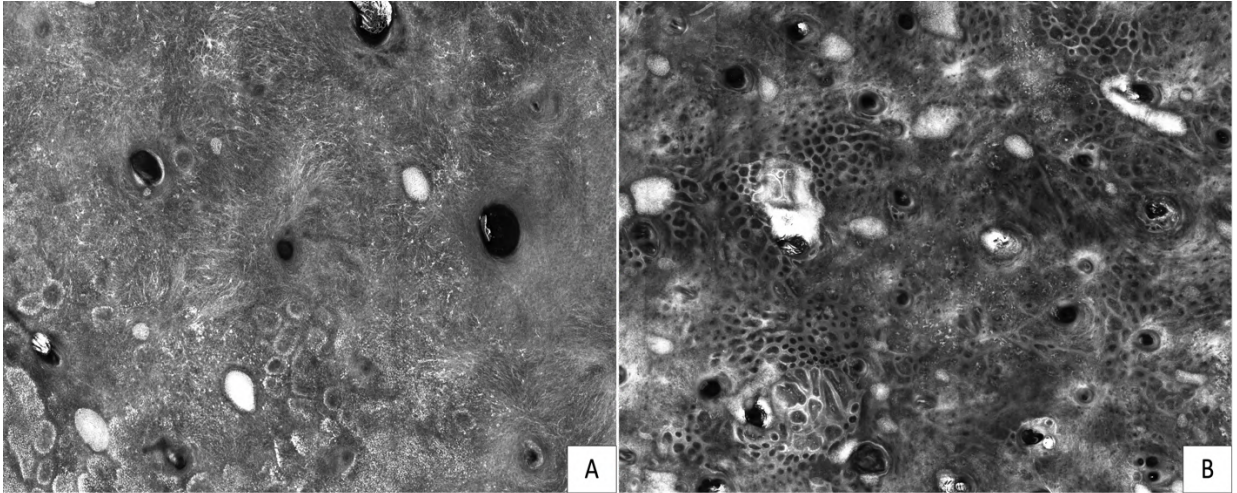


Figura 56. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** En la epidermis pueden observarse células dendríticas de distribución preferente perifolicular. **(B)** A nivel de la UDE se observaron engrosamientos junturales focalmente atípicos y melanófagos.

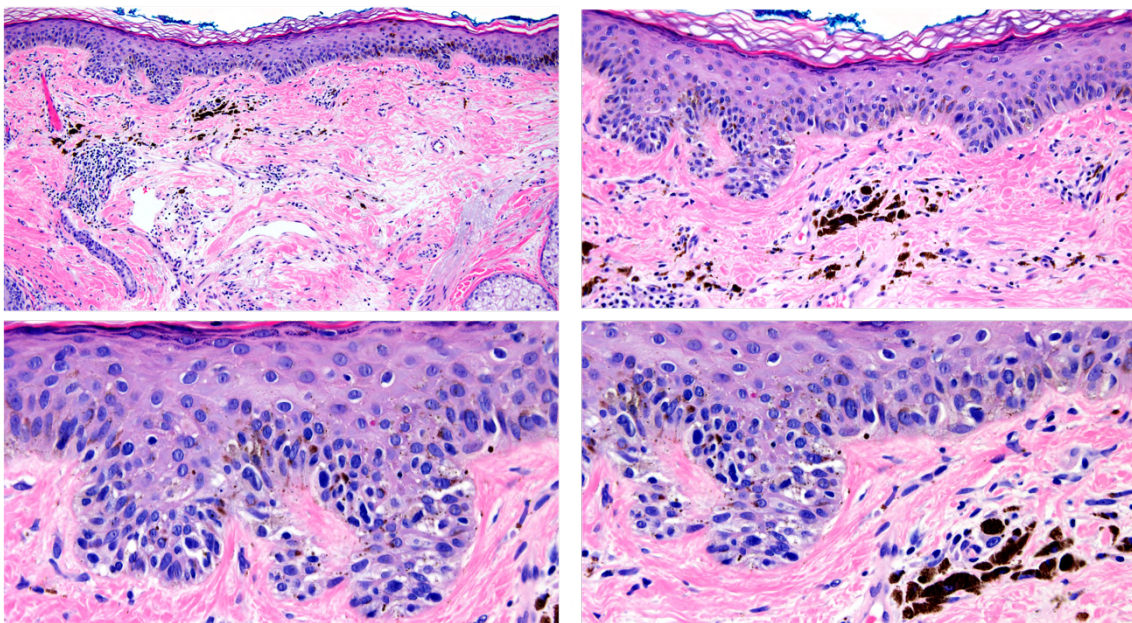


Figura 57. El examen histopatológico fue concordante con un LM.

En este caso la confianza alta en el diagnóstico de una técnica no invasiva permite cambiar el manejo habitual en práctica clínica ya que podemos realizar una intervención con margen en un sólo tiempo.

Caso nº 134: En este caso, un varón de con múltiples queratosis seborreicas en la espalda, presentaba esta lesión rosada. Con la clínica y la dermatoscopia el IP consideró el diagnóstico de CBC con una confianza de 6. La MCR confirmó el diagnóstico de CBC, pasando a una confianza de 10.

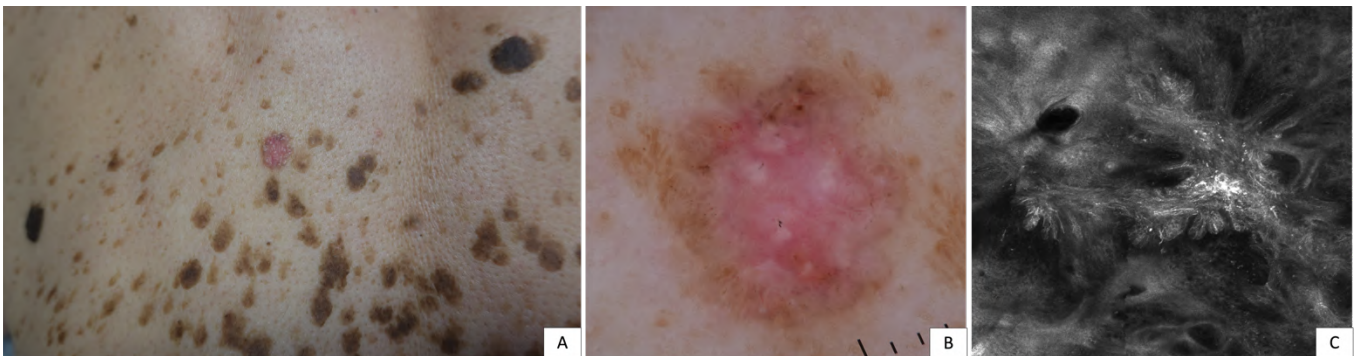


Figura 58. Lesión en la espalda. **(A)** Placa rosada de 1 cm con un borde marrón claro. **(B)** La dermatoscopia mostró un fondo rosado con vasos finos y puntos grisáceos en la zona superior. **(C)** MCR. Se observaron nidos hiperreflectantes compatibles con CBC.

8.5 MANEJO

Por último y de vital importancia es el cambio en el manejo tras la realización de la técnica. En junio del 2022 se publicó el primer ensayo clínico con MCR hasta la

fecha, incluyendo a 3.165 pacientes con lesiones pigmentadas equívocas/difíciles, con una media de seguimiento de 9,6 meses. Fueron aleatorizados en 2 grupos: el primero se sometía a examen clínico y dermatoscopia, y en el segundo, se añadía también la MCR. En función de los hallazgos se decidía extirpación de la lesión o seguimiento. El grupo con MCR obtuvo un mayor valor predictivo positivo para MM en las lesiones extirpadas (33,3 vs. 18,9), una menor razón benigno/maligno (1,8 vs. 3,7) y una disminución de un 43,4% del número necesario de extirpaciones (NNE) para diagnosticar un MM (3,0 vs. 5,3) respecto al grupo sin MCR. Ninguna lesión del grupo sin MCR bajo seguimiento resultó ser maligna, pero se detectó un 1,8% de melanomas durante el seguimiento del grupo con MCR. El índice de Breslow de éstos no superó los 0,5mm. El estudio también constató que la experiencia del equipo médico en el uso de MCR se correlacionaba con una mayor precisión diagnóstica.

En el estudio anteriormente mencionado de Yélamos se explora el cambio en el manejo tras la realización de MCR, resultando en hasta un 33,5% de modificación de la actitud clínica (118).

En nuestro estudio, de forma similar, destaca que, para el investigador principal, en el 37,5% de los casos se habría modificado el manejo en práctica clínica habitual, presentándose un resultado similar al del estudio de Yélamos. En el grupo de investigadores noveles, este cambio en el manejo fue algo menor, llegando hasta el 27,9% de las lesiones.

Es de mayor importancia aún analizar cuál fue la modificación en el manejo de las lesiones en las que la evaluación inicial clínico-dermatoscópica indicaba su biopsia o extirpación. Esto conlleva que gracias a la MCR se pueda evitar la extirpación quirúrgica de lesiones con la connotación estética y psicológica que conlleva para los pacientes evitar el acto quirúrgico y su cicatriz (152).

En nuestro estudio, la evaluación mediante MCR por parte de la IP hizo que 33 lesiones que por su valoración inicial clínico-dermatoscópica tendrían que ser extirpadas, pudieron ser “dadas de alta” o derivadas para seguimiento clínico (17 y 16 respectivamente). Esto hubiera supuesto evitar la extirpación quirúrgica en un 28,9% de las lesiones que clínicamente lo requerían.

En el caso de los observadores noveles, la evaluación mediante MCR llevó a que el 20,3% de las lesiones que requerían inicialmente extirpación hubieran podido evitarla.

Ejemplos prácticos de cómo la MCR cambió el manejo de las siguientes lesiones:

Caso nº 96: Mujer de 76 años de edad, derivada por su médico de atención primaria por esta lesión melanocítica en la espalda, de tiempo indeterminado de evolución.

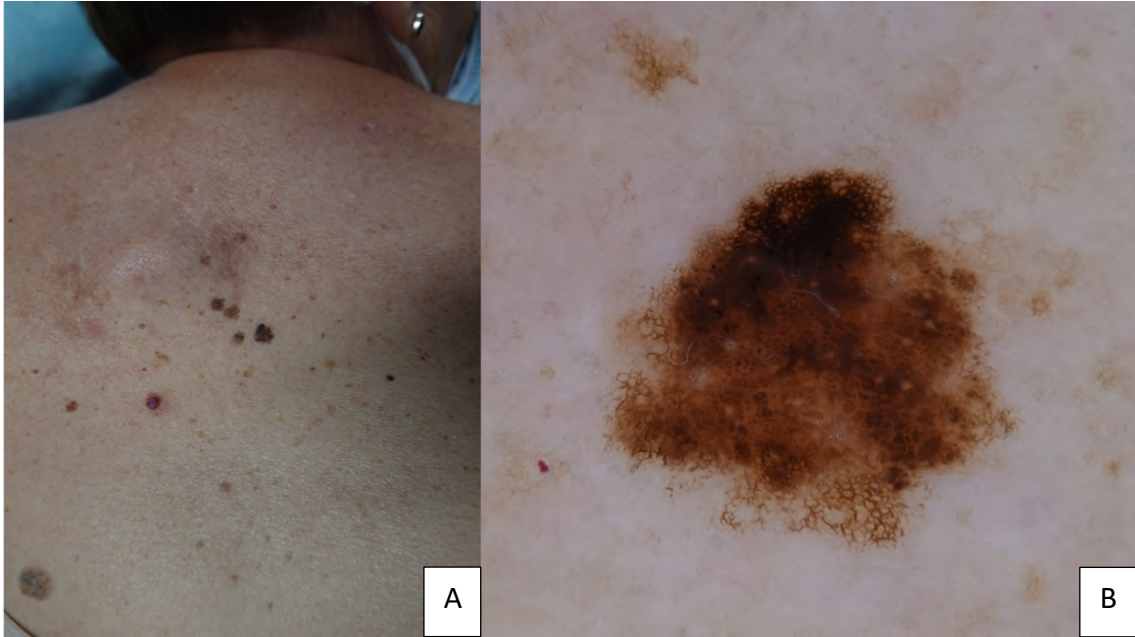


Figura 59. Aspecto clínico y dermatoscópico de la lesión. **(A)** Se aprecia en la zona central de la espalda una lesión melanocítica de 6 mm. **(B)** En la imagen dermatoscópica se aprecia la presencia de retículo pigmentado, retículo inverso y glóbulos distribuidos de forma irregular.

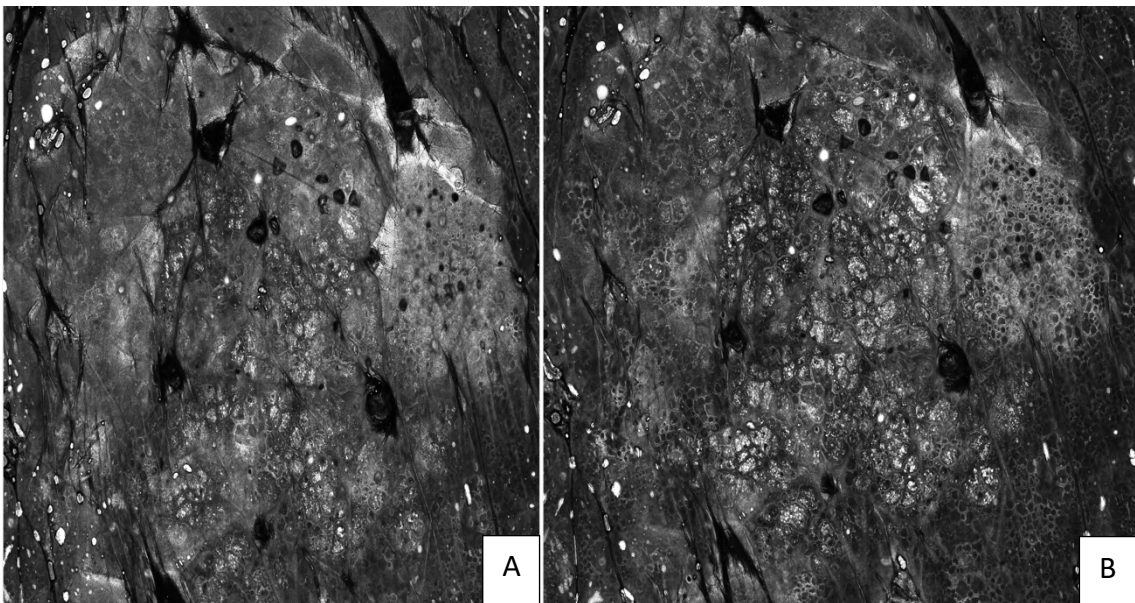


Figura 60. Aspecto de la lesión mediante MCR. **(A)** En la epidermis se aprecia patrón en empedrado, sin células atípicas. **(B)** En la UDE, patrón en anillos con nidos de melanocitos regulares (*clod pattern*).

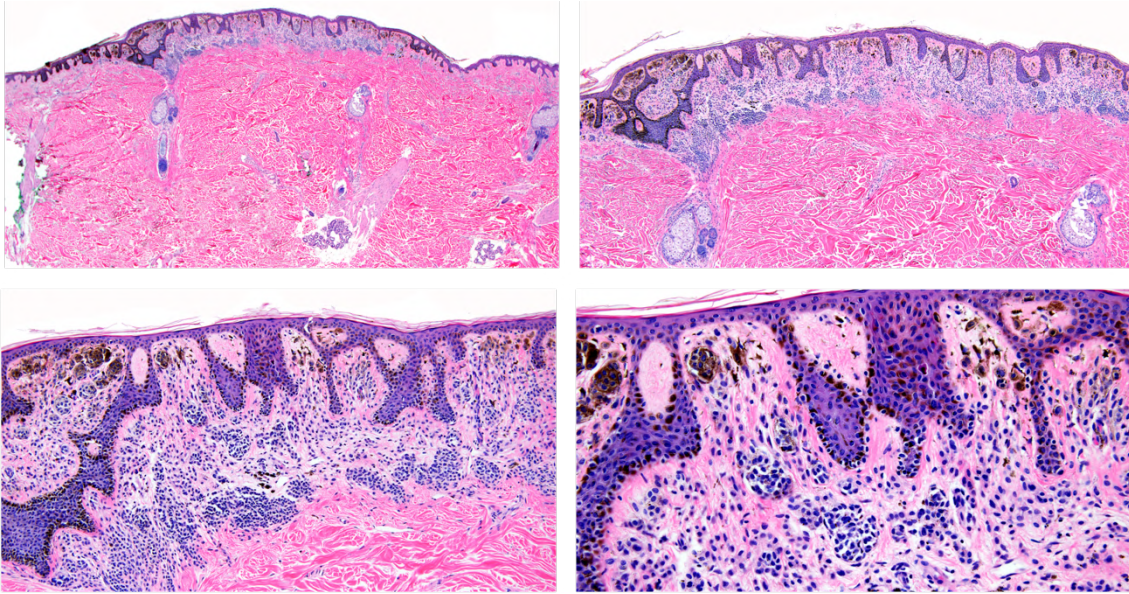


Figura 61. El examen histológico fue compatible con un nevus melanocítico compuesto.

Caso nº 138. Mujer de 85 años, con esta lesión melanocítica extensa en la mejilla izquierda. Ésta había sido biopsiada previamente con diagnóstico de lentigo solar.

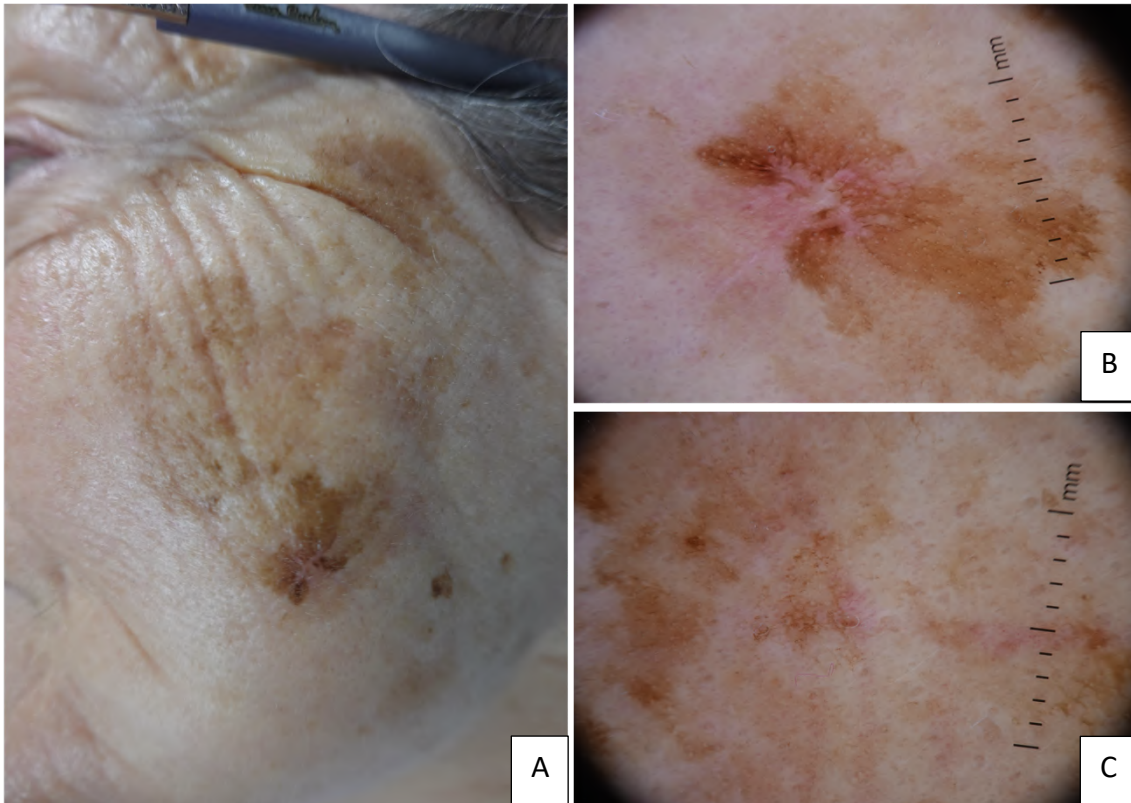


Figura 62. Aspecto clínico y dermatoscópico de la lesión. **(A)** Lesión melanocítica de 7 x 5 cm en mejilla izquierda. **(B)** La dermatoscopia mostró pseudoretículo pigmentado, pigmentación perifolicular asimétrica, estructuras romboidales.

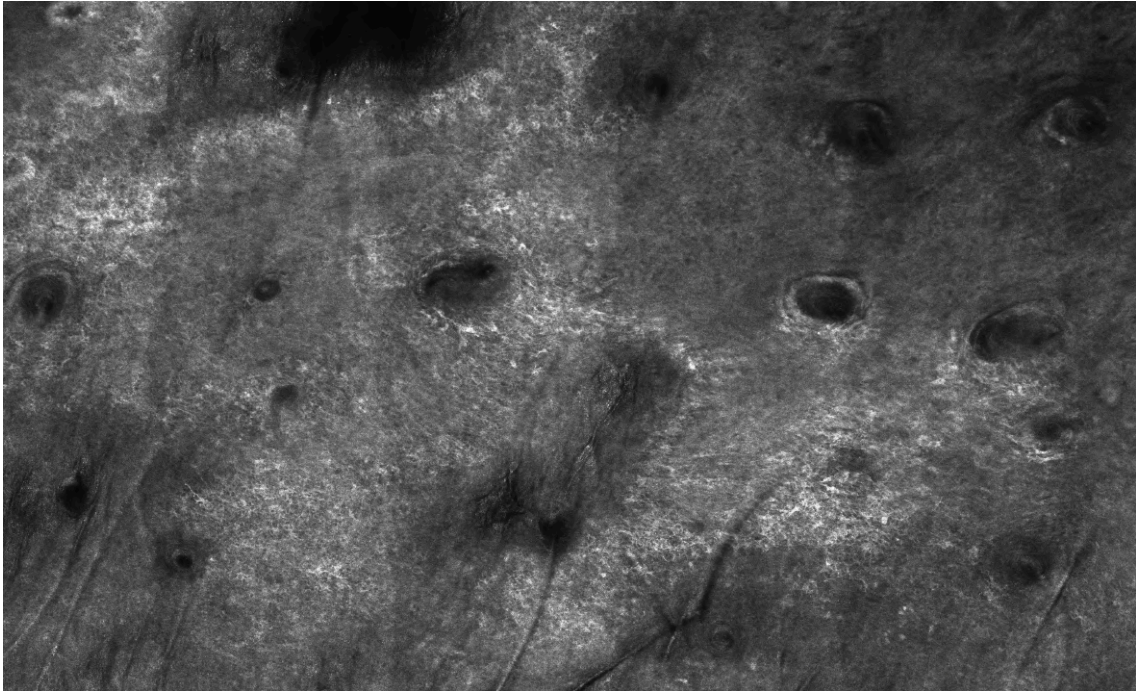


Figura 63. Aspecto de la lesión mediante MCR. La MCR evidenció células dendríticas en la UDE con una distribución preferente perifolicular.

Dada la extensión de la lesión y según el manejo en práctica clínica habitual se realizó una biopsia guiada por MCR, que fue concordante con **LM**.

Caso nº 158. Mujer de 86 años, que consulta por cambio en la pigmentación de la lesión del rectángulo rojo.

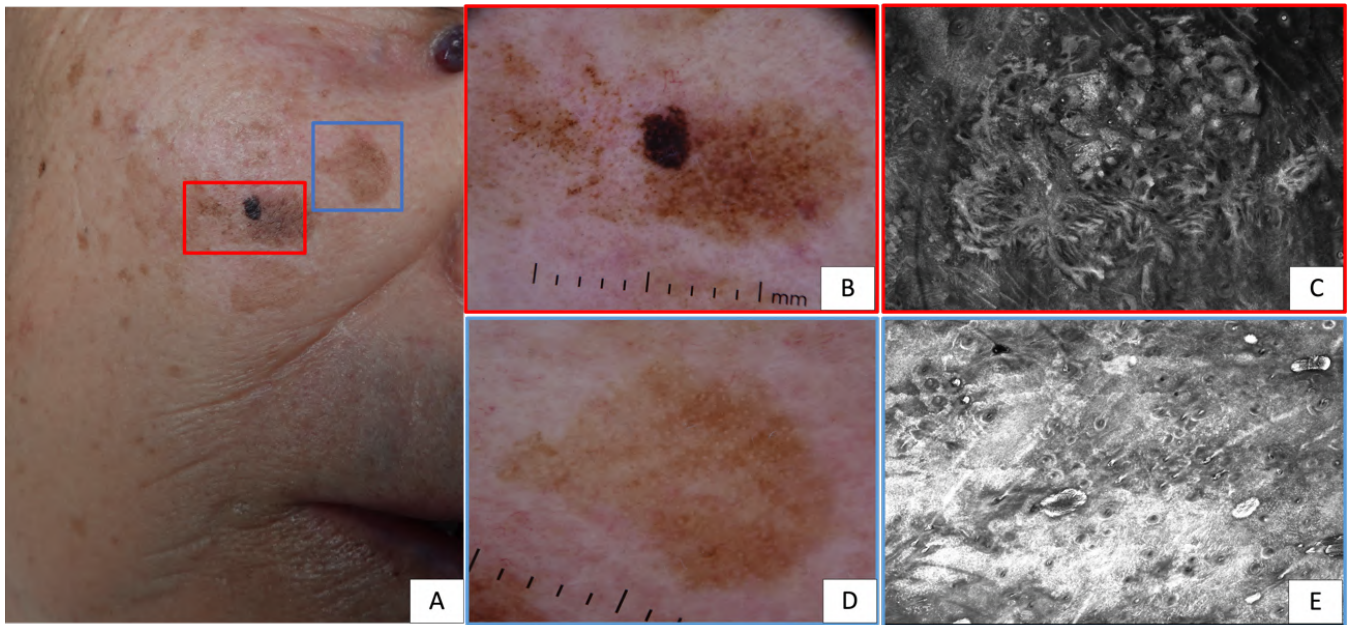


Figura 64. Lesiones cutáneas faciales. **(A)** Se observa lesión pigmentada irregular en la mejilla derecha (rectángulo rojo). Superior a esta se observa una lesión pigmentada de bordes netos de color marrón claro (rectángulo azul). **(B)** Dermatoscopia: se observa un pseudorretículo pigmentado con un área de obliteración total folicular. **(C)** MCR: se observan nidos junturales atípicos en la UDE. **(D)** Dermatoscopia: pseudoretículo pigmentado con pigmentación perifolicular asimétrica muy sutil. **(E)** MCR: se observa una infiltración generalizada de la UDE por células dendríticas. Las dos lesiones fueron categorizadas tanto por MCR como en la histología como LM.

8.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones:

- Se trata de un estudio unicéntrico en cuanto a los investigadores objeto de estudio (IP y grupo novel). Esto lleva a que tanto la formación y experiencia previa de todos los miembros, así como la formación que se desarrolla a lo largo de todo el proceso sea homogénea entre todos. Como consecuencia, cualquier defecto en la capacidad diagnóstica previa o bien desarrollado durante el proceso puede haber tenido impacto en los resultados mostrados. Los fallos en el diagnóstico de nevus y alta capacidad diagnóstica en el caso del melanoma, si bien explicados por sus características intrínsecas ya comentadas, pueden ir en esta línea. Características tanto en el diagnóstico como en el establecimiento del patrón oro por medio del dermatopatólogo llevan a que al existir un sólo centro los errores puedan perpetuarse, o del mismo modo el conocimiento de resultados previos de otras lesiones anteriores lleven a un acierto por imitación en lugar de por sus características en la MCR. La utilización de distintos centros, con formaciones distintas previas y a lo largo del desarrollo del estudio basadas en un programa común, así como la evaluación de lesiones por parte de distintos patólogos podría ayudar a solucionar este problema. Un estudio multicéntrico mejoraría la capacidad del estudio de ser extrapolable a toda la práctica dermatológica.

- Al tratarse de un estudio en distintas fases diagnósticas la evaluación inicial clínica y dermatoscópica pudo influir en los resultados posteriores realizados tanto por la IP, como por los observadores noveles como por los expertos. Del mismo modo, al tratarse de un estudio diseñado y planteado por el IP, éste podría tener tendencia a modificar el diagnóstico mediante la utilización de la técnica novedosa del mismo modo que el resto de participantes por el hecho de complementar su diagnóstico con una nueva técnica. Este problema podría evitarse mediante un enmascaramiento de futuros estudios en los que la evaluación clínica, dermatoscópica y mediante MCR se realizaran de manera ciega. Esta solución, también permitiría conocer de una manera más objetiva las modificaciones en la confianza y en el manejo pero imposibilitaría como se ha hecho en este estudio conocer la precisión, confianza y manejo de las lesiones mediante la MCR como técnica complementaria a la evaluación habitual clínico-dermatoscópica como suele ser realizado en la práctica habitual.

- El grupo novel es heterogéneo, ya que está formado por dermatólogos con distintos años de experiencia (dermatólogos residentes, y adjuntos). Dentro del mismo existen diferencias importantes en la formación clínica-dermatoscópica previa. Esto altera la capacidad de acierto previo, así como la capacidad de mejoría de la precisión una vez añadida la MCR. En segundo lugar, esta heterogeneidad se muestra también a la hora del interés en cada uno de los miembros de este grupo en el aprendizaje de la técnica a desarrollar (MCR). Como consecuencia, tanto el punto de

partida como la evolución posterior posible a lo largo del estudio fueron distintos en cada uno de ellos. La utilización de un grupo novel más homogéneo y con una formación similar podría ayudar a solucionar el problema. Del mismo modo un aumento en el tamaño de este grupo podría llevar a una capacidad mayor de extrapolación del estudio, si bien como hemos comentado podría aumentar la heterogeneidad y prorrogar las dificultades ya establecidas.

- La valoración de las imágenes se realizó de forma diferente para la IP y el resto de investigadores, ya que debido a que el primero era el encargado de tomar las imágenes, realizó sus evaluaciones a pie de cama del paciente; en cambio el resto lo hicieron de forma remota con las fotografías y mosaicos capturados previamente. Esto lleva a que los observadores noveles se enfrenten a imágenes previamente seleccionadas que facilitan su diagnóstico. Los resultados, por tanto, en este grupo, van a estar sobrevalorados por presentar una menor dificultad al no tener que seleccionar las imágenes más representativas para el diagnóstico.

- Aunque nuestro estudio pretende reproducir las condiciones de práctica clínica real, hay que decir que se decidió que todas las lesiones serían extirpadas o biopsiadas. Es bien sabido que la implementación de la MCR pretende ahorrar biopsias o extirpaciones innecesarias, sin embargo, dado que el estudio se planteaba en investigadores con poca experiencia en la técnica se decidió actuar en condiciones de práctica clínica real. Esto ha podido alterar sobretodo los resultados da la confianza y del manejo,

pudiéndose habido sobreestimar. Los investigadores, en el momento de optar por la opción de monitorizar o dar de alta al paciente eran conedores de que la lesión igualmente se extirparía. Esto posiblemente llevó a una mayor modificación en el manejo teórico de la lesión de la que habría sido en práctica real, ya que no tuvo un reflejo real en el seguimiento del paciente. Un análisis en la práctica habitual permite evitar este problema, si bien en el caso de observadores noveles como es la base de este estudio, esto no es éticamente viable.

- Asimismo, hay que tener en cuenta que la extirpación de una lesión supone una “foto fija” que en ocasiones no se corresponde con la realidad, es decir, que el hecho de que en el estudio no se estableciera un tiempo de seguimiento puede representar una limitación. La generalización de la técnica de dermatoscopia y sobretodo la dermatoscopia digital ha demostrado ampliamente que determinadas lesiones melanocíticas cambian con el tiempo. Es posible, que una lesión melanocítica que extirpamos precozmente no cumpla los criterios histopatológicos exigibles para el diagnóstico de melanoma pero si lo hubiera hecho si la extirpación se hubiera realizado años más tarde. Análisis, por tanto, a más largo plazo, con evaluaciones acerca de la evolución de las lesiones analizadas mediante MCR son fundamentales para conseguir conocer aún más el diagnóstico y la evolución de las lesiones cutáneas.

- Al desarrollarse un estudio para la evaluación de la nueva técnica, éste puede ser afectado por un sesgo de vigilancia o efecto Hawthorne.

Como hemos visto a lo largo de todo el trabajo, la detección de las lesiones malignas ha presentado mejores tasas, que, en el caso de las lesiones benignas, seguramente en relación con una mayor tendencia tanto del IP como de los observadores noveles a determinar diagnósticos malignos, especialmente en las lesiones pigmentadas a medida que mejoraba su capacidad diagnóstica y de conocimiento de la técnica.

- Pérdidas. Cuatro de los participantes no completaron el estudio, dos de ellos médicos residentes y dos adjuntos. Los resultados analizados permiten ver que estas pérdidas no han alterado la distribución del porcentaje de lesiones entre el grupo de observadores noveles y las lesiones existentes en la realidad. Esto nos permite tener una confianza alta en la poca afectación por parte de las pérdidas de los resultados encontrados. Una mejor selección de los individuos a formar parte de este grupo, incluyendo únicamente aquéllos con un interés mayor por el aprendizaje y el desarrollo de nuevas técnicas podría favorecer un menor número de pérdidas durante el seguimiento y unos resultados más consistentes.

9. CONCLUSIONES

Este estudio evalúa los resultados obtenidos en la valoración de lesiones cutáneas equívocas mediante el uso de la MCR tanto por una investigadora con experiencia limitada en la técnica, como por un grupo de observadores noveles.

Tras su análisis, se concluye respecto de los **objetivos primarios**:

1.- La precisión diagnóstica aumenta cuando se utiliza la MCR, respecto de la obtenida mediante la clínica y la dermatoscopia, tanto en la IP como en los observadores noveles.

2.- La evaluación de las lesiones cutáneas mediante MCR muestra una curva de aprendizaje positiva y significativa a lo largo de 12 meses. Aunque esta curva de aprendizaje es mucho más notable para la investigadora con experiencia limitada previa en MCR, también es positiva y significativa para aquellos observadores noveles sin ninguna experiencia previa en la técnica.

En cuanto a los **objetivos secundarios**:

3.- El análisis de las distintas lesiones muestra que, al igual que con la dermatoscopia, la precisión diagnóstica es mayor para determinadas lesiones como los lentigos solares, queratosis seborreica, CBC y el MM.

4.- La confianza diagnóstica aumenta cuando se utiliza la MCR, incluso en observadores noveles.

5.- La utilización de la MCR por parte de observadores noveles permite cambiar el manejo en la práctica clínica, evitando biopsias y extirpaciones innecesarias, o favoreciendo un análisis histológico en lesiones en las que no se había planteado con la exploración clínica y dermatoscópica.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer AB. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Aug 1;85(2):388–95.
2. Kao SYZ, Ekwueme DU, Holman DM, Rim SH, Thomas CC, Saraiya M. Economic burden of skin cancer treatment in the USA: an analysis of the Medical Expenditure Panel Survey Data, 2012–2018. *Cancer Causes and Control*. 2023 Mar 1;34(3):205–12.
3. Garbe C, Leiter U. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:89–103.
4. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct 1;151(10):1081–6.
5. Long G V, Swetter SM, Menzies AM, Gershenwald JE, Scolyer RA. Cutaneous melanoma. www.thelancet.com. 2023;402.
6. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):495.
7. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The Rapid Rise in Cutaneous Melanoma Diagnoses. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jan 7;384(1):72–9.
8. Gardner LJ, Strunck JL, Wu YP, Grossman D. Current controversies in early-stage melanoma: Questions on incidence, screening, and histologic regression. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan 1;80(1):1–12.
9. Sadrolashrafi K, Cotter DG. Not Your Mother's Melanoma: Causes and Effects of Early Melanoma Diagnosis. *Dermatopathology (Basel)*. 2022 Nov 27;9(4):368–78.
10. Frangos JE, Duncan LM, Piris A, Nazarian RM, Mihm MC, Hoang MP, et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: A 20-year study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Sep;67(3):387–94.
11. Marghoob AA. Melanoma Over-diagnosis: Historical Perspective and the Path Forward. *Dermatol Pract Concept*. 2023 Oct 1;13(4):e2023249.
12. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin*. 1985 May 1;35(3):130–51.
13. JJ G, JJ B. The 'ugly duckling' sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*. 1998 Jan 1;134(1):103-a-104.
14. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(5):938-945.e4.
15. Skvara H, Teban L, Fiebiger M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol*. 2005 Feb;141(2):155–60.
16. Kittler H, Guitera P, Riedl E, Avramidis M, Teban L, Fiebiger M, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1113–9.

17. Argenziano G, Kittler H, Ferrara G, Rubegni P, Malvehy J, Puig S, et al. Slow-growing melanoma: a dermoscopy follow-up study. *Br J Dermatol*. 2010 Feb;162(2):267–73.
18. Pizarro A. ¿En qué casos debemos ofrecer un seguimiento con dermatoscopia digital? *Piel*. 2014;29(6):333-335.
19. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, Buhl T, Kaune KM, Johnsen S, et al. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;146(3):257–64.
20. Gamo-Villegas R, Pampín-Franco A, Floristán-Murúzabal U, García-Zamora E, Pinedo-Moraleda F, López-Estebanz JL. Key dermoscopic signs in the diagnosis and progression of extrafacial lentigo maligna: Evaluation of a series of 41 cases. *Australas J Dermatol*. 2019 Nov 1;60(4):288–93.
21. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. 2000;2(1–2):9–25.
22. Cheng HM, Guitera P. Systematic review of optical coherence tomography usage in the diagnosis and management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2015 Dec 1;173(6):1371–80.
23. Que SKT. Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol*. 2016;136(4):e33–8.
24. Ogien J, Tavernier C, Fischman S, Dubois A. Line-field confocal optical coherence tomography (LC-OCT): principles and practical use. *Italian journal of dermatology and venereology*. 2023 Jun 1;158(3):171–9.
25. Alfageme Roldán F. Ultrasound skin imaging. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Dec 1;105(10):891–9.
26. Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when? *Semin Ultrasound CT MR*. 2013 Jun;34(3):177–95.
27. Xiong YQ, Ma SJ, Mo Y, Huo ST, Wen YQ, Chen Q. Comparison of dermoscopy and reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Sep 1;143(9):1627–35.
28. Larson B RMASS. Fundamentals of reflectance confocal microscopy. En: González S, editor. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors*. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 2-10.
29. Larson B, Rajadhadyaksha M, Abeytunge S. S. Fundamentals of reflectance confocal microscopy. En: González S, editor. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors*. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 2-10.
30. Que SKT, Grant-Kels JM, Rabinovitz HS, Oliviero M, Scope A. Application of Handheld Confocal Microscopy for Skin Cancer Diagnosis: Advantages and Limitations Compared with the Wide-Probe Confocal. *Dermatol Clin*. 2016 Oct 1;34(4):469–75.
31. Busam KJ, Charles C, Lee G, Halpern AC. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Mod Pathol*. 2001;14(9):862–8.
32. Borsari S, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Moscarella E, Benati E, et al. Clinical Indications for Use of Reflectance Confocal Microscopy for Skin Cancer Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2016 Oct 1;152(10):1093–8.
33. Farnetani F, Manfredini M, Chester J, Ciardo S, Gonzalez S, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of pigmented macules of the face:

- Differential diagnosis and margin definition. *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2019;18(5):963–9.
34. Gomez-Martin I, Moreno S, Andrades-Lopez E, Hernandez-Munoz I, Gallardo F, Barranco C, et al. Histopathologic and immunohistochemical correlates of confocal descriptors in pigmented facial macules on photodamaged skin. *JAMA Dermatol*. 2017 Aug 1;153(8):771–80.
 35. Peccerillo F, Mandel VD, Di Tullio F, Ciardo S, Chester J, Kaleci S, et al. Lesions Mimicking Melanoma at Dermoscopy Confirmed Basal Cell Carcinoma: Evaluation with Reflectance Confocal Microscopy. *Dermatology*. 2019 Dec 1;235(1):35–44.
 36. Ruini C, Hartmann D, Saral S, Krammer S, Ruzicka T, von Braunmühl T. The invisible basal cell carcinoma: how reflectance confocal microscopy improves the diagnostic accuracy of clinically unclear facial macules and papules. *Lasers Med Sci*. 2016 Nov 1;31(8):1727–32.
 37. Losi A, Longo C, Cesinaro AM, Benati E, Witkowski A, Guitera P, et al. Hyporeflective pagetoid cells: a new clue for amelanotic melanoma diagnosis by reflectance confocal microscopy. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):48–54.
 38. Pizzichetta MA, Polesel J, Perrot JL, Rubegni P, Fiorani D, Rizzo A, et al. Amelanotic/hypomelanotic lentigo maligna: Dermoscopic and confocal features predicting diagnosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023 Feb 1;37(2):303–10.
 39. Maier T, Sattler EC, Braun-Falco M, Korting HC, Ruzicka T, Berking C. Reflectance confocal microscopy in the diagnosis of partially and completely amelanotic melanoma: Report on seven cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013 Jan;27(1).
 40. Ahlgrim-Siess V, Horn M, Koller S, Ludwig R, Gerger A, Hofmann-Wellenhof R. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinomas with in vivo reflectance confocal microscopy: A preliminary study. *J Dermatol Sci*. 2009 Jan;53(1):60–4.
 41. Zou Y, Zhu X, Xia R. Reflectance Confocal Microscopy Follow-up of Multifocal Superficial Basal Cell Carcinomas Treated With Imiquimod 5% Cream. *Dermatol Pract Concept*. 2022 Nov 1;12(4):e2022207.
 42. Ishioka P, Costa LL, Maia M. Practical application of laser reflectance confocal microscopy in the follow-up of patients with lentigo maligna undergoing treatment with Imiquimod. *An Bras Dermatol*. 2022 Jul 1;97(4):520–2.
 43. Debarbieux S, Perrot JL, Erfan N, Ronger-Savlé S, Labeille B, Cinotti E, et al. Reflectance confocal microscopy of mucosal pigmented macules: a review of 56 cases including 10 macular melanomas. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1276–84.
 44. Gómez-Martín I, Collgros H, Ferguson PM, Barreiro A, Guitera P, Andrades-López E, et al. Diagnostic accuracy of pigmented labial macules by in vivo reflectance confocal microscopy and correlation among techniques. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Nov 1;85(5):1151–60.
 45. Uribe P, Collgros H, Scolyer RA, Menzies SW, Guitera P. In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for the Diagnosis of Melanoma and Melanotic Macules of the Lip. *JAMA Dermatol*. 2017 Sep 1;153(9):882–91.
 46. Maher NG, Solinas A, Scolyer RA, Guitera P. In vivo reflectance confocal microscopy for evaluating melanoma of the lip and its differential diagnoses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017 Jan 1;123(1):84–94.

47. Ferrari A, Agozzino M, Ardigò M, Covello R, Silipo V, Moscarella E, et al. Dermoscopic and confocal microscopy patterns of vulvar mucosal melanotic macules. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4).
48. Laimer M, Arzberger E, Kirchner CA, Prodinge C, Hofmann-Wellenhof R, Ahlgrim-Siess V. Noninvasive RCM for Differentiation of Melanotic Macules from Melanocytic Lesions-Blinded Evaluation of a Series of 42 Pigmented Macules. *Dermatologic Surgery*. 2017 Jul 1;43(7):911–9.
49. Dika E, Venturi F, Veronesi G. Reflectance confocal microscopy of large penis pigmentation: A clue for detection of genital melanosis. *Skin Research and Technology*. 2023 May 1;29(5).
50. Floristán Muruzábal U, Gamo Villegas R, Pampín Franco A, Pinedo Moraleda F, Pérez Fernández E, López-Estebarez JL. Combined in vivo reflectance confocal microscopy and digital dermoscopy for follow up of patients at high risk of malignant melanoma: A prospective case series study. *J Dermatol*. 2017 Jun 1;44(6):681–9.
51. Lovatto L, Carrera C, Salerni G, Alòs L, Malvehy J, Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy of equivocal melanocytic lesions detected by digital dermoscopy follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Oct 1;29(10):1918–25.
52. Que SKT, Fraga-Braghiroli N, Grant-Kels JM, Rabinovitz HS, Oliviero M, Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug 1;73(2):276–84.
53. Coco V, Farnetani F, Cesinaro AM, Ciardo S, Argenziano G, Peris K, et al. False-Negative Cases on Confocal Microscopy Examination: A Retrospective Evaluation and Critical Reappraisal. *Dermatology*. 2016 Apr 1;232(2):189–97.
54. Hashemi P, Pulitzer MP, Scope A, Kovalyshyn I, Halpern AC, Marghoob AA. Langerhans cells and melanocytes share similar morphologic features under in vivo reflectance confocal microscopy: a challenge for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3):452–62.
55. Chuchvara N, Berger L, Reilly C, Maghari A, Rao BK. Langerhans Cells as Morphologic Mimickers of Atypical Melanocytes on Reflectance Confocal Microscopy: A Case Report and Review of the Literature. *Dermatol Pract Concept*. 2021 Jul 1;11(3).
56. González S, Sánchez V, González-Rodríguez A, Parrado C, Ullrich M. Confocal microscopy patterns in nonmelanoma skin cancer and clinical applications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jun;105(5):446–58.
57. Abarzua-Araya A, Bañuls J, Cabo H, Carrera C, Gamo R, González S, et al. Reflectance Confocal Microscopy Terminology in Spanish: A Delphi Consensus Study. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Oct.
58. Ardigò M, Gill M, Floristán U, et al. Normal skin: Terminology. En: González S, editor. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors*. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 96-106.
59. Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol*. 2008 Nov;84(6):1421–30.
60. Guitera P, Li LXL, Scolyer RA, Menzies SW. Morphologic features of melanophages under in vivo reflectance confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2010 May;146(5):492–8.

61. Busam KJ, Charles C, Lee G, Halpern AC. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. *Mod Pathol*. 2001;14(9):862–8.
62. Gill M, Jain M, Gamo R, et al. Adnexal and sensory structures of the skin. En: González S, editor. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors*. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 107-117.
63. Cinotti E, Labeille B, Cambazard F, Perrot JL. Confocal Microscopy for Special Sites and Special Uses. *Dermatol Clin*. 2016 Oct 1;34(4):477–85.
64. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero ALC, Malvehy J, Puig S, Rajadhyaksha M, et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Oct;57(4):644–58.
65. Langley RGB, Rajadhyaksha M, Dwyer PJ, Sober AJ, Flotte TJ, Anderson RR. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):365–76.
66. Scope A, Guitera P, Pellacani G. RCM diagnosis of melanocytic neoplasms: Terminology, algorithms and their accuracy, and clinical integration. En: *Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors*.
67. Longo C, Farnetani F, Ciardo S, Cesinaro AM, Moscarella E, Ponti G, et al. Is confocal microscopy a valuable tool in diagnosing nodular lesions? A study of 140 cases. *Br J Dermatol*. 2013;169(1):58–67.
68. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):216–29.
69. Pogorzelska-Antkowiak A, Wcisło-Dziadecka D, Brzezińska-Wcisło L, Pawlicki K, Antkowiak R, Corneli P. Features of dermatofibroma in reflectance confocal microscopy. *Int J Dermatol*. 2020 Aug 1;59(8):951–4.
70. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions--improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):979–85.
71. Persechino F, De Carvalho N, Ciardo S, De Pace B, Casari A, Chester J, et al. Folliculotropism in pigmented facial macules: Differential diagnosis with reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2018 Mar 1;27(3):227–32.
72. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz H, Oliviero M, Scope A. Reflectance confocal microscopy of facial neoplasms: Follicular involvement as a clue to diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2023 Feb 1;50(2):178–84.
73. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2007 Jul;143(7):883–6.
74. Pellacani G, Longo C, Malvehy J, Puig S, Carrera C, Segura S, et al. In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1597–608.
75. Gamo R, Pampín A, Floristán U. Reflectance Confocal Microscopy in Lentigo Maligna. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Dec 1;107(10):830–5.
76. Gamo Villegas R, Floristán Muruzábal MU, Pampín Franco A. Perifollicular Radial Lines and Medusa Head-like Structures: Signs Suggesting Lentigo Maligna. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Sep 1;114(8):734.

77. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions--improvement in melanoma diagnostic specificity. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):979–85.
78. Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. In vivo assessment of melanocytic nests in nevi and melanomas by reflectance confocal microscopy. *Mod Pathol*. 2005 Apr;18(4):469–74.
79. Benati E, Argenziano G, Kyrgidis A, Moscarella E, Ciardo S, Bassoli S, et al. Melanoma and naevi with a globular pattern: Confocal microscopy as an aid for diagnostic differentiation. *British Journal of Dermatology*. 2015 Nov 1;173(5):1232–8.
80. Puig S, Suárez R, Pérez J, et al. RCM-histology correlation in melanocytic lesions. En: González S, editor. *Reflectance Confocal P.187-201 M of CTumorsBRCP 2017*.
81. Puig S SRPJ et al. RCM-histology correlation in melanocytic lesions. En: González S, editor. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors*. Boca Raton: CRC Press; 2017. p.187-201.
82. Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, Longo C, Cesinaro AM, Casari A, et al. In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3).
83. Fraga-Braghiroli N, Grant-Kels JM, Oliviero M, Rabinovitz H, Ferenczi K, Scope A. The role of reflectance confocal microscopy in differentiating melanoma in situ from dysplastic nevi with severe atypia: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct 1;83(4):1035–43.
84. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, Scolyer RA, Li LXL, Bassoli S, et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol*. 2010 Aug;130(8):2080–91.
85. Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WHC. Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. *Clin Dermatol*. 2002 May 1;20(3):276–8.
86. Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: Report of 125 cases. *British Journal of Dermatology*. 2012 Aug;167(2):280–7.
87. Lallas A, Lallas K, Tschandl P, Kittler H, Apalla Z, Longo C, et al. The dermoscopic inverse approach significantly improves the accuracy of human readers for lentigo maligna diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb 1;84(2):381–9.
88. Persechino F, De Carvalho N, Ciardo S, De Pace B, Casari A, Chester J, et al. Folliculotropism in pigmented facial macules: Differential diagnosis with reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2018 Mar 1;27(3):227–32.
89. Coco V, Farnetani F, Cesinaro AM, Ciardo S, Argenziano G, Peris K, et al. False-Negative Cases on Confocal Microscopy Examination: A Retrospective Evaluation and Critical Reappraisal. *Dermatology*. 2016 Apr 1;232(2):189–97.
90. Gamo Villegas R, Floristán Muruzábal MU, Pampín Franco A. Perifollicular Radial Lines and Medusa Head-like Structures: Signs Suggesting Lentigo Maligna. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Sep 1;114(8):734.
91. Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal U, Pampín-Franco A, Martín-Alcalde J, Pinedo-Moraleda FJ, López-Estebanz JL, et al. Dermoscopic changes in 22 extrafacial in situ and invasive lentiginous melanomas. *Eur J Dermatol*. 2022 Jul 1;32(4):516–21.

92. Licata G, Brancaccio G, Ronchi A, Borsari S, Longo C, Piana S, et al. Is reflectance confocal microscopy useful in the differential diagnosis of extra facial lentigo maligna? A retrospective multicentric case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;
93. Sarró-Fuente C, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal U. Dermoscopic Features of Extrafacial Lentigo Maligna. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Apr 1;114(4):339–40.
94. Licata G, Brancaccio G, Ronchi A, Borsari S, Longo C, Piana S, et al. Is reflectance confocal microscopy useful in the differential diagnosis of extra facial lentigo maligna? A retrospective multicentric case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023
95. Daelen A Vanden, Ferreira I, Marot L, Tromme I. A digital dermoscopy follow-up illustration and a histopathologic correlation for angulated lines in extrafacial lentigo maligna. *JAMA Dermatol*. 2016 Feb 1;152(2):200–3.
96. Guiducci L, Kaleci S, Chester J, Longo C, Ciardo S, Farnetani F, et al. Dendritic cells in reflectance confocal microscopy are a clue for early melanoma diagnosis in extrafacial flat pigmented melanocytic lesions. *Exp Dermatol*. 2022 Jul 1;31(7):1048–55.
97. Longo C, Rito C, Beretti F, Cesinaro AM, Piñeiro-Maceira J, Seidenari S, et al. De novo melanoma and melanoma arising from pre-existing nevus: in vivo morphologic differences as evaluated by confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep;65(3):604–14.
98. Pampín-Franco A, Gamo-Villegas R, Floristán-Muruzábal U, Pinedo-Moraleda FJ, Pérez-Fernández E, García-Zamora E, et al. Nevus-associated melanoma: An observational retrospective study of 22 patients evaluated with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *Skin Research and Technology*. 2020 Jan 1;26(1):99–104.
99. Segura S, Pellacani G, Puig S, Longo C, Bassoli S, Guitera P, et al. In vivo microscopic features of nodular melanomas: Dermoscopy, confocal microscopy, and histopathologic correlates. *Arch Dermatol*. 2008 Oct;144(10):1311–20.
100. Gerger A, Koller S, Weger W, Richtig E, Kerl H, Samonigg H, et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer*. 2006 Jul 1;107(1):193–200.
101. Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol*. 2012;132(10):2386–94.
102. Álvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermoscopy in Basal Cell Carcinoma: An Updated Review. *Actas Dermosifiliogr*. 2021 Apr 1;112(4):330–8.
103. Ulrich M, Roewert-Huber J, González S, Rius-Diaz F, Stockfleth E, Kanitakis J. Peritumoral clefting in basal cell carcinoma: Correlation of in vivo reflectance confocal microscopy and routine histology. *J Cutan Pathol*. 2011 Feb;38(2):190–5.
104. Lupu M, Caruntu C, Popa MI, Voiculescu VM, Zurac S, Boda D. Vascular patterns in basal cell carcinoma: Dermoscopic, confocal and histopathological perspectives. *Oncol Lett*. 2019 May 1;17(5):4112.
105. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Apr 1;43(3):241–7.
106. Perrot JL, Labeille B, Douchet C, Cambazard F, Cinotti E. Contribution of reflectance confocal microscopy to the diagnosis of fibroepithelioma of Pinkus. *Ann Dermatol Venereol*. 2014 Oct 1;141(10):643–5.

107. Longo C, Soyer HP, Pepe P, Casari A, Wurm EMT, Guitera P, et al. In vivo confocal microscopic pattern of fibroepithelioma of pinkus. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):556.
108. Manfredini M, Longo C, Ferrari B, Piana S, Benati E, Casari A, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Nov 1;31(11):1828–33.
109. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz H, Oliviero M, Scope A. Reflectance confocal microscopy: Diagnostic criteria of common benign and malignant neoplasms, dermoscopic and histopathologic correlates of key confocal criteria, and diagnostic algorithms. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan 1;84(1):17–31.
110. Bassoli S, Rabinovitz HS, Pellacani G, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria of lichen planus-like keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May;26(5):578–90.
111. Chen J, Gao M, Zhang Z, Chen S, Lin Y, Liu H. The differential diagnosis of lichenoid keratosis and seborrheic keratosis with reflectance confocal microscopy: a preliminary study. *Arch Dermatol Res*. 2023 Sep 1;315(7):2149–54.
112. Gill M, González S. Enlightening the Pink: Use of Confocal Microscopy in Pink Lesions. *Dermatol Clin*. 2016 Oct 1;34(4):443–58.
113. Penalba-Torres M, Puerta-Peña M, Rodríguez-Peralto JL, Ortiz-Romero PL, Velasco-Tamariz V. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy features of acquired lymphangiectasias following surgery and radiotherapy of breast cancer. *Int J Dermatol*. 2021 Oct 1;60(10):e429–31.
114. Ardigo M, Buffon RB, Scope A, Cota C, Buccini P, Berardesca E, et al. Comparing in vivo reflectance confocal microscopy, dermoscopy, and histology of clear-cell acanthoma. *Dermatologic Surgery*. 2009 Jun;35(6):952–9.
115. Ardigo M, Buffon RB, Scope A, Cota C, Buccini P, Berardesca E, et al. Comparing in vivo reflectance confocal microscopy, dermoscopy, and histology of clear-cell acanthoma. *Dermatol Surg*. 2009 Jun;35(6):952–9.
116. Cortonesi G, Donelli C, Rubegni P, Miracco C, Cinotti E. Non-invasive Imaging Techniques for the Diagnosis of Clear Cell Acanthomas: Dermoscopy, Reflectance Confocal Microscopy and Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography. *Dermatol Pract Concept*. 2023 Oct 1;13(4):e2023231.
117. Jain M, Pulijal SV, Rajadhyaksha M, Halpern AC, Gonzalez S. Evaluation of Bedside Diagnostic Accuracy, Learning Curve, and Challenges for a Novice Reflectance Confocal Microscopy Reader for Skin Cancer Detection In Vivo. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 1;154(8):962–5.
118. Yélamos O, Manubens E, Jain M, Chavez-Bourgeois M, Pulijal S V., Dusza SW, et al. Improvement of diagnostic confidence and management of equivocal skin lesions by integration of reflectance confocal microscopy in daily practice: Prospective study in 2 referral skin cancer centers. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct 1;83(4):1057–63.
119. Farnetani F, Scope A, Braun RP, Gonzalez S, Guitera P, Malveyh J, et al. Skin cancer diagnosis with Reflectance confocal microscopy: Reproducibility of feature recognition and accuracy of diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct 1;151(10):1075–80.
120. Pellacani G, Scope A, Gonzalez S, Guitera P, Farnetani F, Malveyh J, et al. Reflectance confocal microscopy made easy: The 4 must-know key features for the

- diagnosis of melanoma and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Aug 1;81(2):520–6.
121. Moscarella E, Agozzino M, Longo C, Pellacani G, Argenziano G. A survey on the use of reflectance confocal microscopy among dermatologists in Italy. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov 1;83(5):1465–6.
122. Navarrete-Dechent C, Rajadhyaksha M, Marghoob AA, Nehal KS, Halpern AC, Rossi AM, et al. Continuing Medical Education-accredited reflectance confocal microscopy course in the USA and its impact on learning and clinical integration: report from a single centre. *Clin Exp Dermatol*. 2024 Apr 1;49(4):408–9.
123. Puig Sardá S. New Dermatological Insights in Melanoma Diagnosis and Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Jan 1;108(1):1–2.
124. Nagarajan P, Tetzlaff MT, Curry JL, Prieto VG. Use of New Techniques in Addition to IHC Applied to the Diagnosis of Melanocytic Lesions, With Emphasis on CGH, FISH, and Mass Spectrometry. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Jan 1;108(1):17–30.
125. Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP. Reflectance confocal microscopy for skin diseases. *Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases*. Springer Berlin Heidelberg; 2016. 1–500 p.
126. González S. Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors. Boca Raton: CRC Press, editor. 2017.
127. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, Scolyer RA, Li LXL, Bassoli S, et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 Aug;130(8):2080–91.
128. Ferrari B, Pupelli G, Farnetani F, De Carvalho NT, Longo C, Reggiani C, et al. Dermoscopic difficult lesions: an objective evaluation of reflectance confocal microscopy impact for accurate diagnosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun 1;29(6):1135–40.
129. Pupelli G, Longo C, Veneziano L, Cesinaro AM, Ferrara G, Piana S, et al. Small-diameter melanocytic lesions: Morphological analysis by means of in vivo confocal microscopy. *British Journal of Dermatology*. 2013 May;168(5):1027–33.
130. Guitera P, Pellacani G, Longo C, Seidenari S, Avramidis M, Menzies SW. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):131–8.
131. Pellacani G, Guitera P, Longo C, Avramidis M, Seidenari S, Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(12):2759–65.
132. Pellacani G, Farnetani F, Ciardo S, Chester J, Kaleci S, Mazzoni L, et al. Effect of Reflectance Confocal Microscopy for Suspect Lesions on Diagnostic Accuracy in Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2022 Jul 1;158(7):754–61.
133. Farnetani F, Scope A, Braun RP, Gonzalez S, Guitera P, Malvehy J, et al. Skin Cancer Diagnosis With Reflectance Confocal Microscopy: Reproducibility of Feature Recognition and Accuracy of Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct 1;151(10):1075–80.
134. Jain M, Pulijal SV, Rajadhyaksha M, Halpern AC, Gonzalez S. Evaluation of Bedside Diagnostic Accuracy, Learning Curve, and Challenges for a Novice Reflectance Confocal Microscopy Reader for Skin Cancer Detection In Vivo. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 1;154(8):962–5.

135. Gómez-Martín I, Moreno S, Duran X, Pujol RM, Segura S. Diagnostic Accuracy of Non-melanocytic Pink Flat Skin Lesions on the Legs: Dermoscopic and Reflectance Confocal Microscopy Evaluation. *Acta Derm Venereol*. 2019 Jan 1;99(1):33–40.
136. Longo C, Zalaudek I, Moscarella E, Lallas A, Piana S, Pellacani G, et al. Clonal seborrheic keratosis: Dermoscopic and confocal microscopy characterization. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014 Oct 1;28(10):1397–400.
137. Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, Longo C, Cesinaro AM, Casari A, et al. In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3).
138. Fraga-Braghiroli N, Grant-Kels JM, Oliviero M, Rabinovitz H, Ferenczi K, Scope A. The role of reflectance confocal microscopy in differentiating melanoma in situ from dysplastic nevi with severe atypia: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct 1;83(4):1035–43.
139. Mazzei ME. Is it Solar Lentigo or Lentigo Maligna? (It Is Not a Nevus). *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2016 Jul;107(6):451–3.
140. Kossard S, Commens C, Symons M, Doyle J. Lentiginous dysplastic naevi in the elderly: a potential precursor for malignant melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 1991;32(1):27–37.
141. Kossard S. Atypical lentiginous junctional naevi of the elderly and melanoma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2002;43(2):93–101.
142. Zalaudek I, Argenziano G, Ferrara G, Soyer HP, Corona R, Sera F, et al. Clinically equivocal melanocytic skin lesions with features of regression: a dermoscopic-pathological study. *Br J Dermatol*. 2004 Jan;150(1):64–71.
143. Rubegni P, Tognetti L, Argenziano G, Nami N, Brancaccio G, Cinotti E, et al. A risk scoring system for the differentiation between melanoma with regression and regressing nevi. *J Dermatol Sci*. 2016 Aug 1;83(2):138–44.
144. Moscarella E, Bombonato C, Pampena R, Kyrgidis A, Benati E, Piana S, et al. Pigmented skin lesions displaying regression features: Dermoscopy and reflectance confocal microscopy criteria for diagnosis. *Exp Dermatol*. 2019 Feb 1;28(2):129–35.
145. Agozzino M, Ferrari A, Cota C, Franceschini C, Buccini P, Eibenschutz L, et al. Reflectance confocal microscopy analysis of equivocal melanocytic lesions with severe regression. *Skin Research and Technology*. 2018 Feb 1;24(1):9–15.
146. Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, Cerio R, Cerroni L, di Blasi A, et al. The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS One*. 2009 Apr 30;4(4).
147. Ho G, Gill M, Grant-Kels J, Schwartz RJ, Pellacani G, Gonzalez S, et al. International expert recommendations on image acquisition for in vivo reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Mar 1;90(3):537–44.
148. Wang DM, Petitt CE, Goel NS, Ash MM, Mervak JE. Confidence and competency in the use of dermoscopy among new first-year dermatology residents: A repeated-pairs pre-/postassessment study of an online learning module. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec 1;85(6):1585–7.
149. Cinotti E, Labeille B, Debarbieux S, Carrera C, Lacarrubba F, Witkowski AM, et al. Dermoscopy vs. reflectance confocal microscopy for the diagnosis of lentigo

maligna. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018 Aug 1;32(8):1284–91.

150. Nelson SA, Scope A, Rishpon A, Rabinovitz HS, Oliviero MC, Laman SD, et al. Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy. *Int J Dermatol*. 2016 Dec 1;55(12):1351–6.

151. Yélamos O, Manubens E, Jain M, Chavez-Bourgeois M, Pulijal S V., Dusza SW, et al. Improvement of diagnostic confidence and management of equivocal skin lesions by integration of reflectance confocal microscopy in daily practice: Prospective study in 2 referral skin cancer centers. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Oct 1;83(4):1057–63.

152. Kamangar F, Petukhova TA, Monico G, Mathis S, Joo J, Zhuang A, et al. Anxiety levels of patients undergoing common dermatologic procedures versus those seeking general dermatologic care. *Dermatol Online J*. 2017;23(5):19–20.

11. ANEXOS

ANEXO 1: DOCUMENTO DE CONFORMIDAD DEL JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL 12 DE OCTUBRE PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

CONFORMIDAD JEFE DE SERVICIO

Dr. PABLO LUIS ORTIZ ROMERO, Jefe de Servicio de Dermatología

Declaro:

Que en relación al estudio,

“Estudio de la curva de aprendizaje del uso de la microscopía confocal de reflectancia en un grupo de observadores noveles para el diagnóstico de lesiones cutáneas equívocas”

Y cuyo investigador principal será la Dra. Virginia Velasco Tamariz del Servicio de Dermatología

SE HACE CONSTAR:

- Que cuenta con los recursos humanos necesarios para llevar a cabo el Proyecto de Investigación sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
- En prueba de conformidad, firmo el presente documento para su constancia y archivo,

En Madrid a 27 de Agosto de 2019



Firmado: Dr.
Jefe de Servicio

Pablo
Luis Ortiz
Romero

Firmado digitalmente por
Pablo Luis Ortiz
Romero
Fecha: 2019.08.27
19:35:13 +02'00'

ANEXO 2: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE



Nº CEIm: 19/421

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **14/01/2020** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: **“ESTUDIO DE LA CURVA DE APRENDIZAJE DEL USO DE LA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA EN UN GRUPO DE OBSERVADORES NOVELES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES CUTÁNEAS EQUÍVOCAS”**.

Versión del Protocolo: Sin versión

Version HIP: . N/A

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios y las normas de funcionamiento interno del Comité. Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario 12 de Octubre** por la Dra. **VELASCO TAMARIZ, VIRGINIA** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 14 de enero de 2020.

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-05242157C,
givenName=DULCE MARIA, sn=UGALDE DIEZ,
cn=UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*
Secretaria del CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre.

ANEXO I: COMPOSICIÓN DEL CEIm

Nº CEIm: 19/421

TÍTULO: "ESTUDIO DE LA CURVA DE APRENDIZAJE DEL USO DE LA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA EN UN GRUPO DE OBSERVADORES NOVELES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES CUTÁNEAS EQUIVOCAS"

Investigador Principal: VELASCO TAMARIZ, VIRGINIA

Dª MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:

1. En la reunión ordinaria celebrada el día **14/01/2020**, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIm del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
3. La composición del Ceim del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:

PRESIDENTE	Dra. Mª del Puy Goyache Goñi	Farmacéutico Adjunto de Farmacia Hospitalaria
SECRETARIA	Dra. María Ugalde Díez	Dra. en Ciencias Biológicas
VICEPRESIDENTE	Dr. Luis Manuel Manso Sánchez	Medico Oncología
VOCALES:	Dª Cristina Martín-Arriscado Arroba	Licenciada Estadística
	Dª Mª Luisa Albelda de la Haza	Licenciada Derecho
	Dª. Montserrat Pílas Pérez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dr. Gonzalo Carreño Gómez Tarragona	Medico Hematología
	Dr. Jorge Adeva Alfonso	Medico Oncología
	Dr. Julián Palomino Doza	Medico Cardiología
	Dr. Rafael San Juan Garrido	Medico Microbiología
	Dr. Roberto Rodríguez Jiménez	Médico Psiquiatría
	Dra. Ana Jiménez Ubieto	Médico Hematología
	Dra. Estela Paz Artal	Medico Inmunología
	Dra. Eva Carro Díaz	Comisión de Investigación
	Dra. Mar Espino Hernández	Pediatra de Atención Primaria
	Dra. María del Carmen Riesco Martínez	Medico Oncología
	Dra. Mercedes Catalán González	Medico Intensivista
	Dra. Raquel Siguín Gómez	Farmacéutica Atención Primaria
	Dra. Sarahí Elizabeth Valdez Acosta	Farmacóloga Clínica (Secretaria Técnica CEIm)
	Dra. Yolanda Rodríguez Gil	Médico Anatomía Patológica
	Sr. Francisco Javier Mazuecos Gómez	Trabajador Social Ayuntamiento Madrid
	Sra. Sagrario Alegre Alonso	Coordinadora AECC
	Sra. Mª Pilar Hernández Suarez	Diplomado Universitario en Enfermería
	Dra. Raquel Sopena Sutil	Medico Urología
	Dr. David Sanchez Guzmán	Médico Atención Primaria
	Sra. María Teresa García Morales	Ingeniero de Telecomunicaciones (Delegado Protección Datos).

OBSERVACIONES ADICIONALES AL DICTAMEN

*En el proyecto dice: *En cuanto al manejo de los datos de los pacientes, estos se codificarán, asignando un código a cada sujeto. El listado de asociación entre el código y la identificación del sujeto permanecerá bajo custodia de la Dra. Virginia Velasco Tamariz, pero en el cuaderno de recogida de datos dice:*

ANEXO 1. Detalle de datos a registrar, 1 registro por lesión.

Datos del paciente:

- Numero de historia clinica
- Nombre y apellidos

La recogida de información para el proyecto no debe contener ningún dato identificativo de los pacientes, deben estar codificados. Es decir, eliminar el número de historia, nombre, apellidos etc... e identificar a cada paciente con un código.

ANEXO 3: ACIERTOS EN CADA UNA DE LAS 175 LESIONES A ESTUDIO POR PARTE DE LOS OBSERVADORES NOVELES.

LESION	Maligno (Dx AP)	diag_acierto MCR	Frequency acierto	ColPercent acierto	diag_fallo MCR	Frequency fallo	ColPercent fallo
1	No	No	12	85.714	Si	2	14.286
2	No	No	14	100.000		.	.
3	No	No	12	85.714	Si	2	14.286
4	No	No	9	64.286	Si	5	35.714
5	Si	Si	8	57.143	No	6	42.857
6	No	No	7	50.000	Si	7	50.000
7	No	No	12	85.714	Si	2	14.286
8	No	No	11	78.571	Si	3	21.429
9	Si	Si	11	78.571	No	3	21.429
10	No	No	12	85.714	Si	2	14.286
11	Si	Si	11	78.571	No	3	21.429
12	No	No	13	92.857	Si	1	7.143
13	Si	Si	14	100.000		.	.
14	No	No	13	92.857	Si	1	7.143
15	No	No	14	100.000		.	.
16	No	No	11	78.571	Si	3	21.429
17	Si	Si	10	71.429	No	4	28.571
18	No	No	13	92.857	Si	1	7.143
19	No	No	10	71.429	Si	4	28.571
20	No	No	10	71.429	Si	4	28.571
21	No	No	13	92.857	Si	1	7.143
22	Si	Si	8	57.143	No	6	42.857
23	No	No	6	42.857	Si	8	57.143
24	No	No	12	85.714	Si	2	14.286
25	No	No	12	85.714	Si	2	14.286
26	No	No	13	92.857	Si	1	7.143
27	Si	Si	14	100.000		.	.

LESION	Maligno (Dx AP)	diag_acierto MCR	Frequency acierto	ColPercent acierto	diag_fallo MCR	Frequency fallo	ColPercent fallo
28	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
29	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
30	No	No	4	40.000	Si	6	60.000
31	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
32	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
33	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
34	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
35	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
36	No	No	10	100.000		.	.
37	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
38	Si	Si	4	40.000	No	6	60.000
39	Si	Si	7	70.000	No	3	30.000
40	Si	Si	10	100.000		.	.
41	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
42	No	No	4	40.000	Si	6	60.000
43	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
44	Si	Si	8	80.000	No	2	20.000
45	No	No	2	20.000	Si	8	80.000
46	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
47	Si	Si	10	100.000		.	.
48	Si	Si	7	70.000	No	3	30.000
49	Si	Si	1	10.000	No	9	90.000
50	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
51	Si	Si	7	70.000	No	3	30.000
52	Si	Si	7	70.000	No	3	30.000
53	Si	Si	5	50.000	No	5	50.000
54	Si	Si	10	100.000		.	.
55	Si	Si	8	80.000	No	2	20.000
56	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
57	Si	Si	3	30.000	No	7	70.000

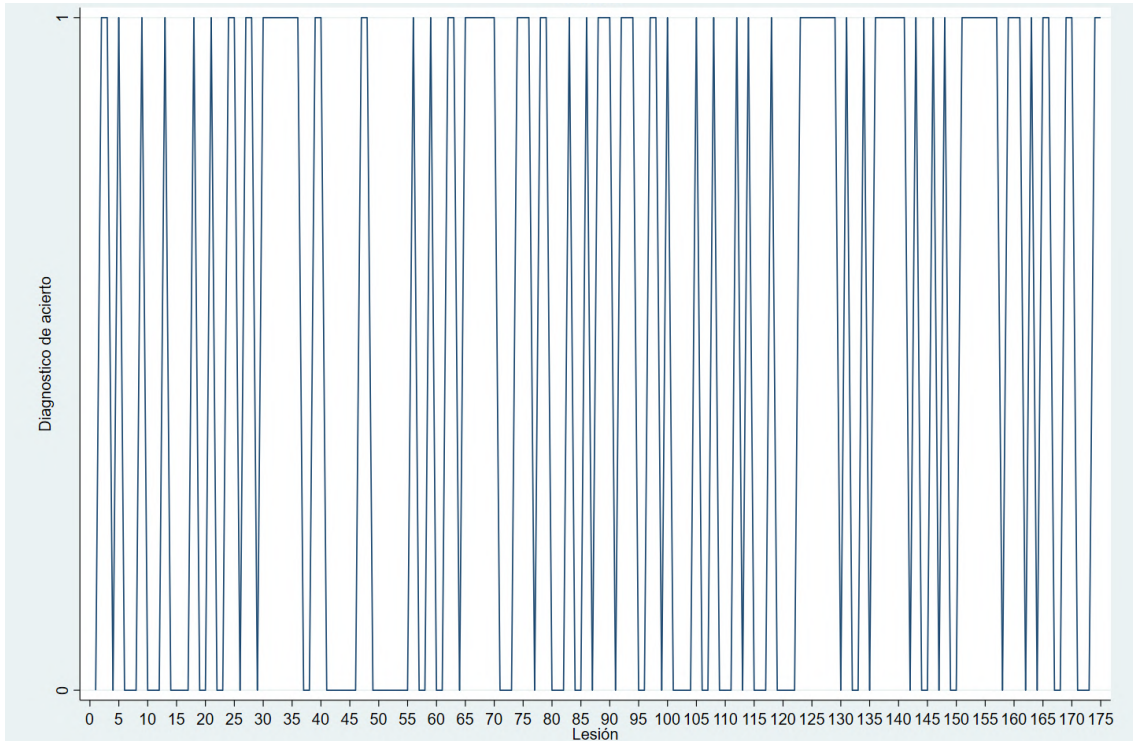
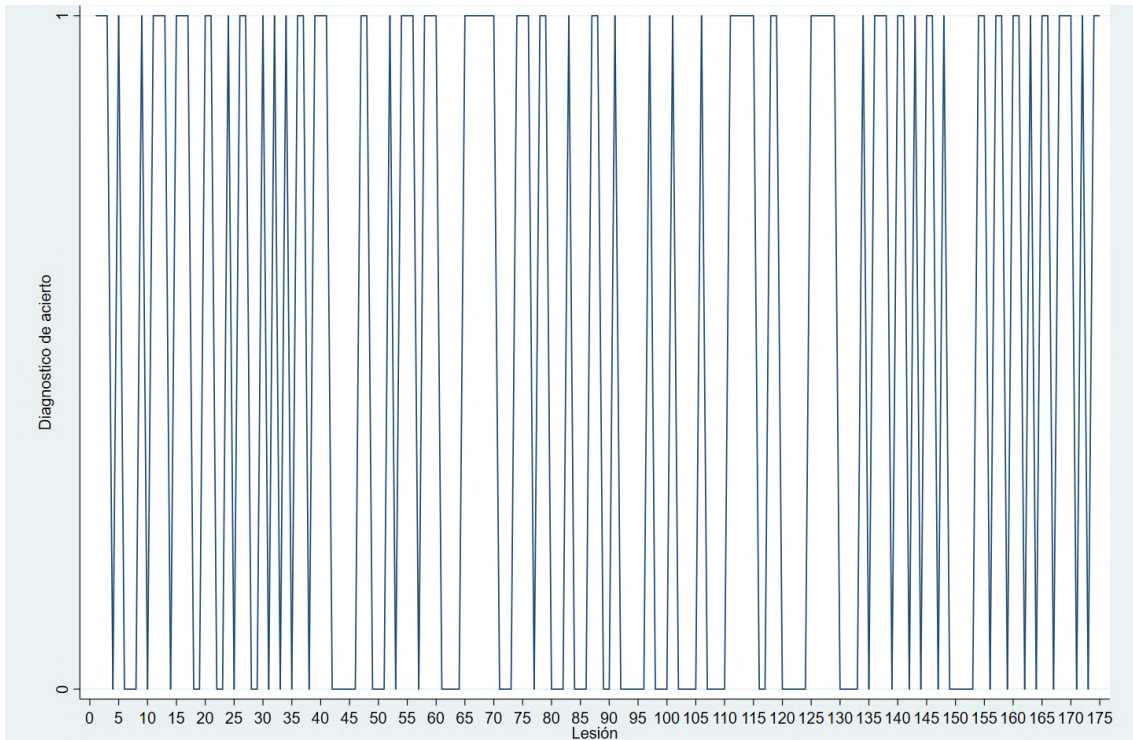
LESION	Maligno (Dx AP)	diag_acierto MCR	Frequency acierto	ColPercent acierto	diag_fallo MCR	Frequency fallo	ColPercent fallo
58	No	No	10	100.000		.	.
59	No	No	10	100.000		.	.
60	No	No	10	100.000		.	.
61	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
62	Si	Si	6	60.000	No	4	40.000
63	Si	Si	6	60.000	No	4	40.000
64	Si	Si	4	40.000	No	6	60.000
65	No	No	10	100.000		.	.
66	No	No	10	100.000		.	.
67	No	No	10	100.000		.	.
68	Si	Si	8	80.000	No	2	20.000
69	No	No	10	100.000		.	.
70	No	No	10	100.000		.	.
71	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
72	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
73	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
74	No	No	8	88.889	Si	1	11.111
75	No	No	10	100.000		.	.
76	Si	Si	5	50.000	No	5	50.000
77	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
78	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
79	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
80	No	No	4	40.000	Si	6	60.000
81	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
82	No	No	10	100.000		.	.
83	No	No	10	100.000		.	.
84	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
85	No	No	10	100.000		.	.
86	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
87	No	No	10	100.000		.	.

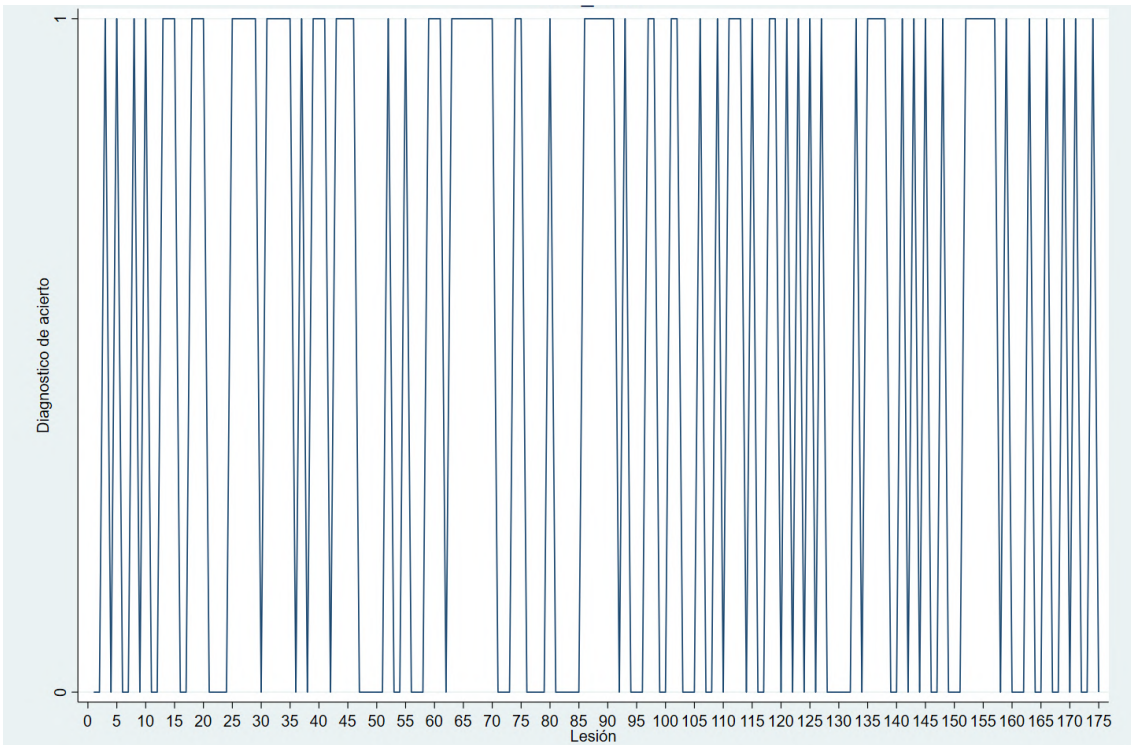
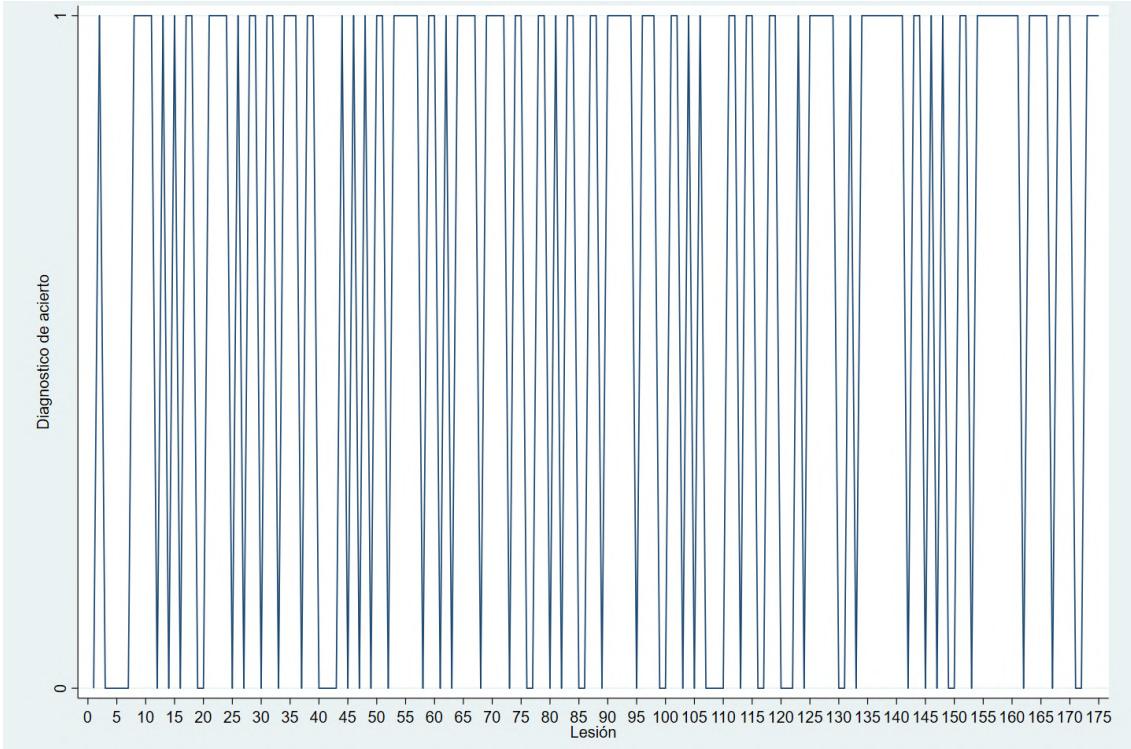
LESION	Maligno (Dx AP)	diag_ acierto MCR	Frequency acierto	ColPercent acierto	diag_fallo MCR	Frequency fallo	ColPercent fallo
88	Si	Si	10	100.000		.	.
89	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
90	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
91	No	No	10	100.000		.	.
92	Si	Si	6	60.000	No	4	40.000
93	No	No	10	100.000		.	.
94	No	No	10	100.000		.	.
95	No	No	10	100.000		.	.
96	No	No	3	30.000	Si	7	70.000
97	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
98	No	No	8	88.889	Si	1	11.111
99	No	No	5	55.556	Si	4	44.444
100	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
101	Si	Si	7	70.000	No	3	30.000
102	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
103	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
104	No	No	10	100.000		.	.
105	Si	Si	5	50.000	No	5	50.000
106	Si	Si	6	60.000	No	4	40.000
107	Si		.	.	No	10	100.000
108	No	No	10	100.000		.	.
109	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
110	No	No	3	30.000	Si	7	70.000
111	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
112	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
113	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
114	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
115	No	No	10	100.000		.	.
116	Si	Si	2	20.000	No	8	80.000
117	No	No	7	70.000	Si	3	30.000

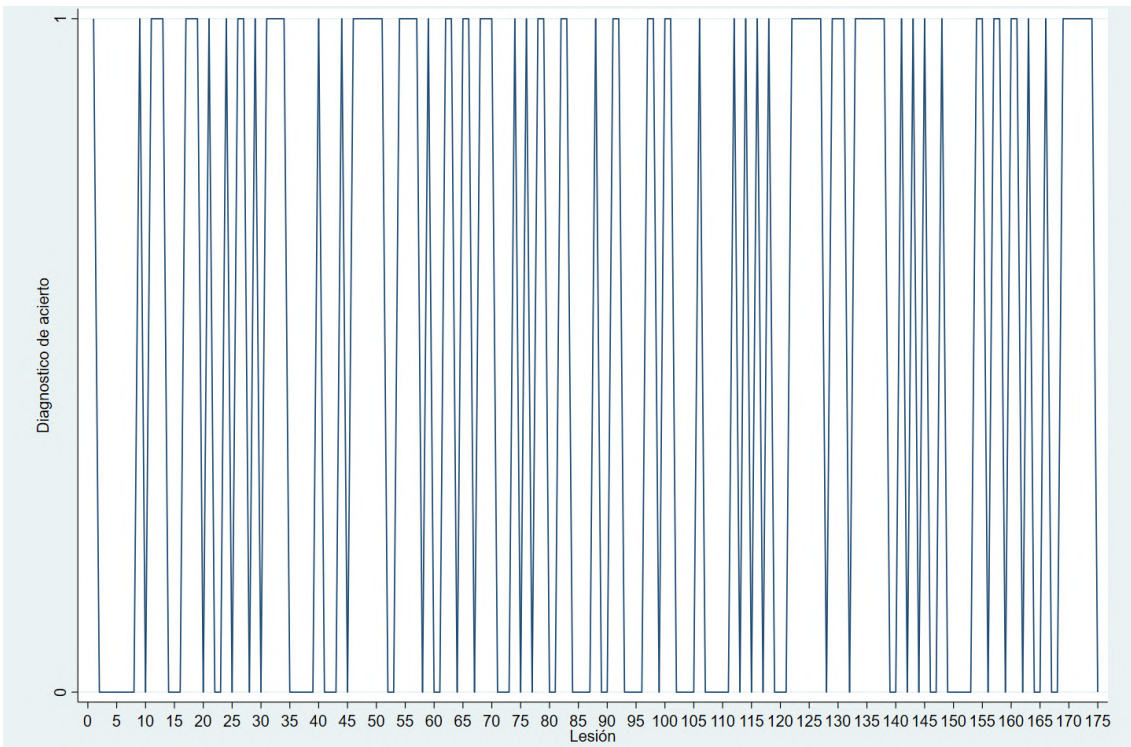
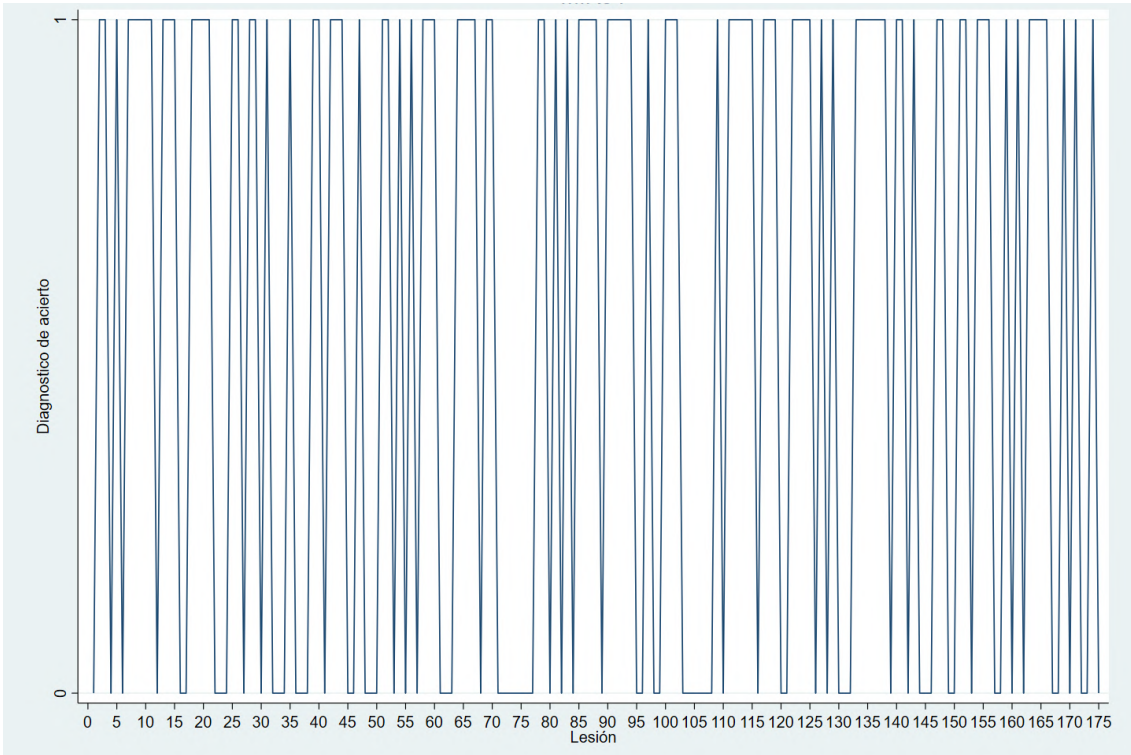
LESION	Maligno (Dx AP)	diag_ acierto MCR	Frequency acierto	ColPercent acierto	diag_fallo MCR	Frequency fallo	ColPercent fallo
118	Si	Si	10	100.000		.	.
119	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
120	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
121	No	No	2	20.000	Si	8	80.000
122	No	No	6	60.000	Si	4	40.000
123	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
124	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
125	Si	Si	10	100.000		.	.
126	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
127	Si	Si	10	100.000		.	.
128	No	No	10	100.000		.	.
129	No	No	10	100.000		.	.
130	No	No	8	80.000	Si	2	20.000
131	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
132	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
133	No	No	10	100.000		.	.
134	Si	Si	10	100.000		.	.
135	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
136	Si	Si	10	100.000		.	.
137	Si	Si	10	100.000		.	.
138	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
139	Si	Si	5	50.000	No	5	50.000
140	Si	Si	10	100.000		.	.
141	No	No	10	100.000		.	.
142	No	No	10	100.000		.	.
143	Si	Si	8	80.000	No	2	20.000
144	Si	Si	2	20.000	No	8	80.000
145	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
146	Si	Si	4	40.000	No	6	60.000
147	No	No	6	60.000	Si	4	40.000

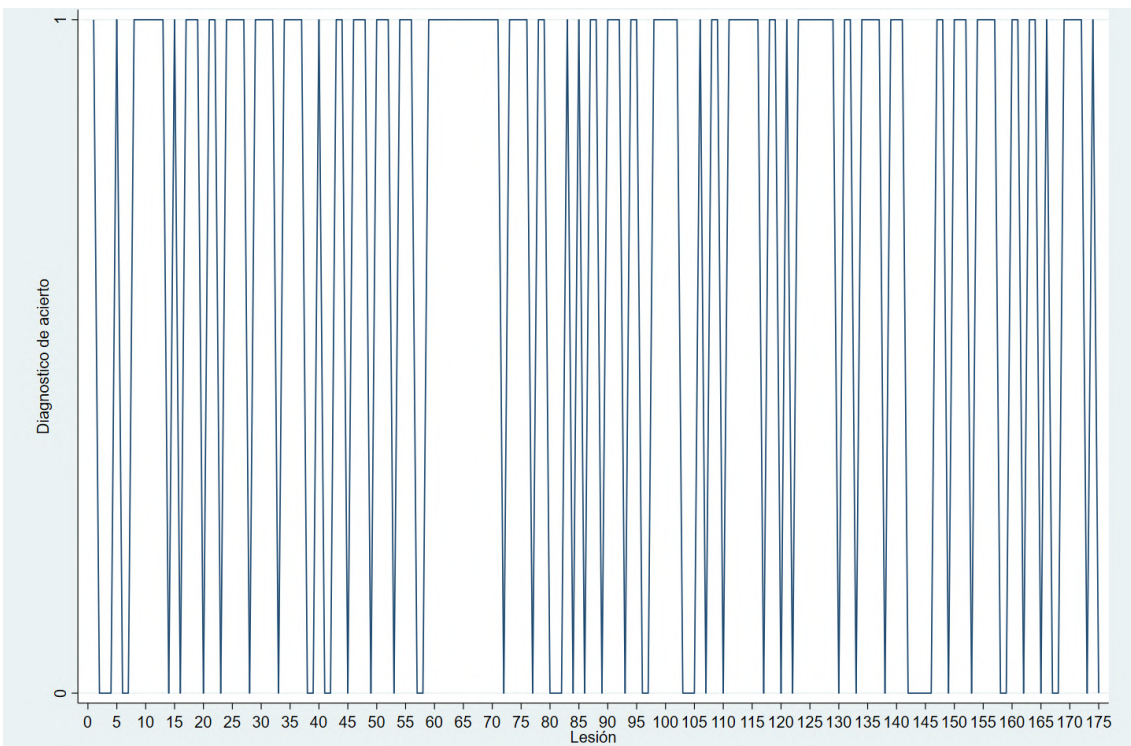
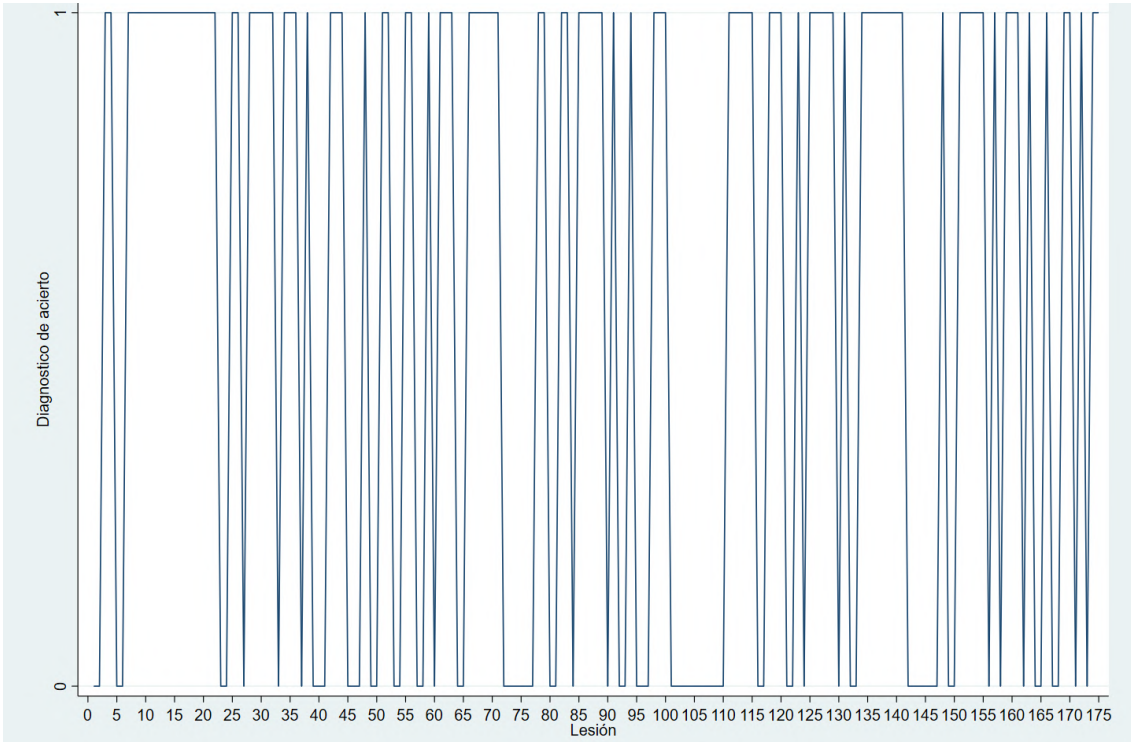
LESION	Maligno (Dx AP)	diag_acierto MCR	Frequency acierto	ColPercent acierto	diag_fallo MCR	Frequency fallo	ColPercent fallo
148	Si	Si	10	100.000		.	.
149	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
150	No	No	4	40.000	Si	6	60.000
151	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
152	No	No	10	100.000		.	.
153	No	No	6	60.000	Si	4	40.000
154	No	No	10	100.000		.	.
155	No	No	10	100.000		.	.
156	No	No	9	90.000	Si	1	10.000
157	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
158	Si	Si	4	40.000	No	6	60.000
159	No	No	6	60.000	Si	4	40.000
160	No	No	10	100.000		.	.
161	Si	Si	9	90.000	No	1	10.000
162	No	No	2	20.000	Si	8	80.000
163	Si	Si	10	100.000		.	.
164	No	No	5	50.000	Si	5	50.000
165	No	No	10	100.000		.	.
166	Si	Si	10	100.000		.	.
167	Si	Si	1	10.000	No	9	90.000
168	Si	Si	3	30.000	No	7	70.000
169	No	No	10	100.000		.	.
170	Si	Si	8	80.000	No	2	20.000
171	No	No	7	70.000	Si	3	30.000
172	Si	Si	6	60.000	No	4	40.000
173	Si	Si	3	30.000	No	7	70.000
174	Si	Si	10	100.000		.	.
175	Si	Si	7	70.000	No	3	30.000

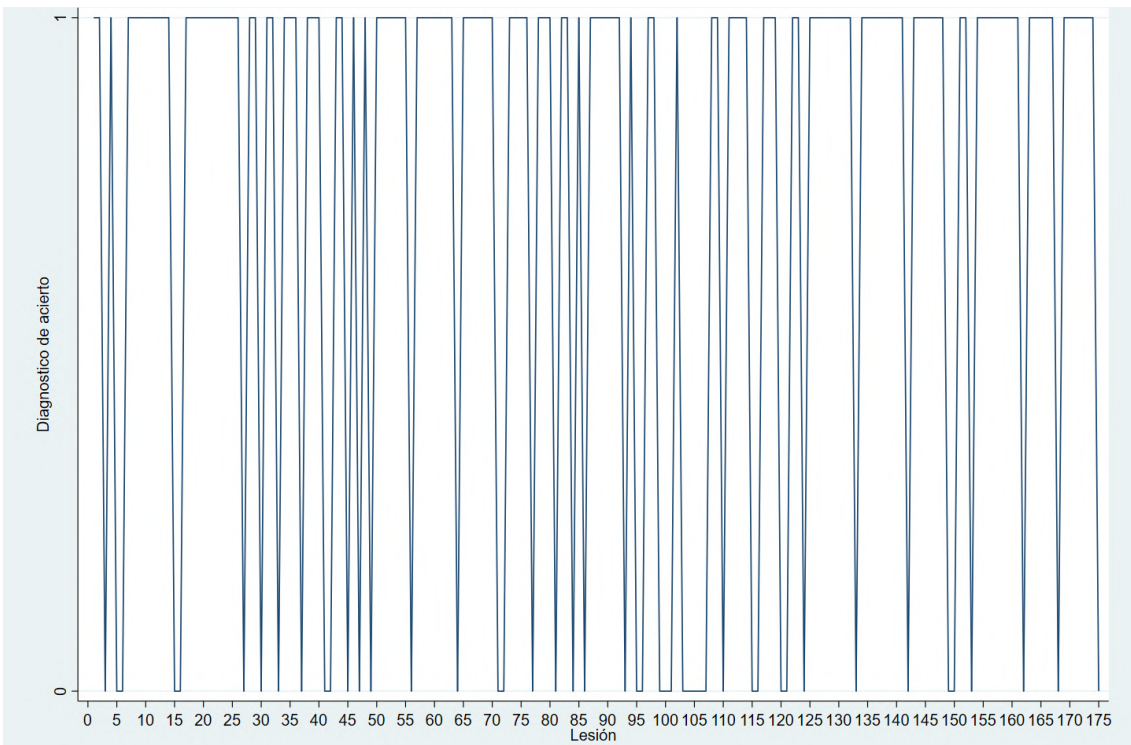
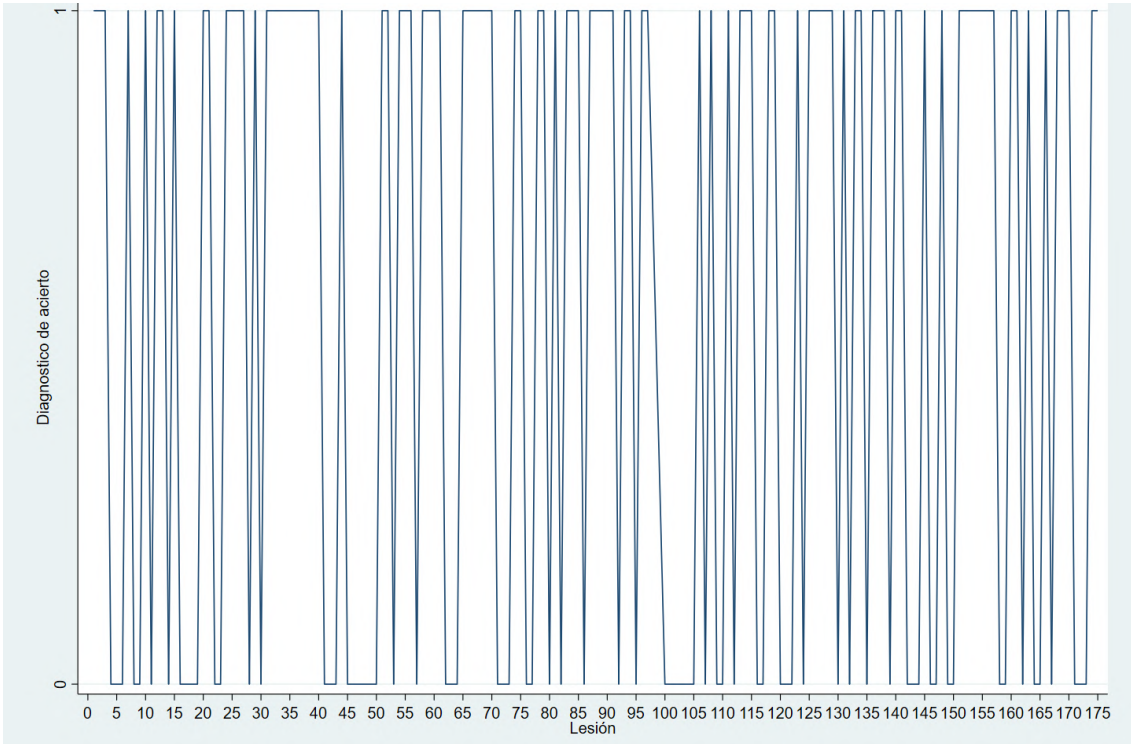
ANEXO 4: EVOLUCIÓN EN LA TASA DE ACIERTO DE CADA UNO DE LOS OBSERVADORES NOVELES A LO LARGO DEL ESTUDIO

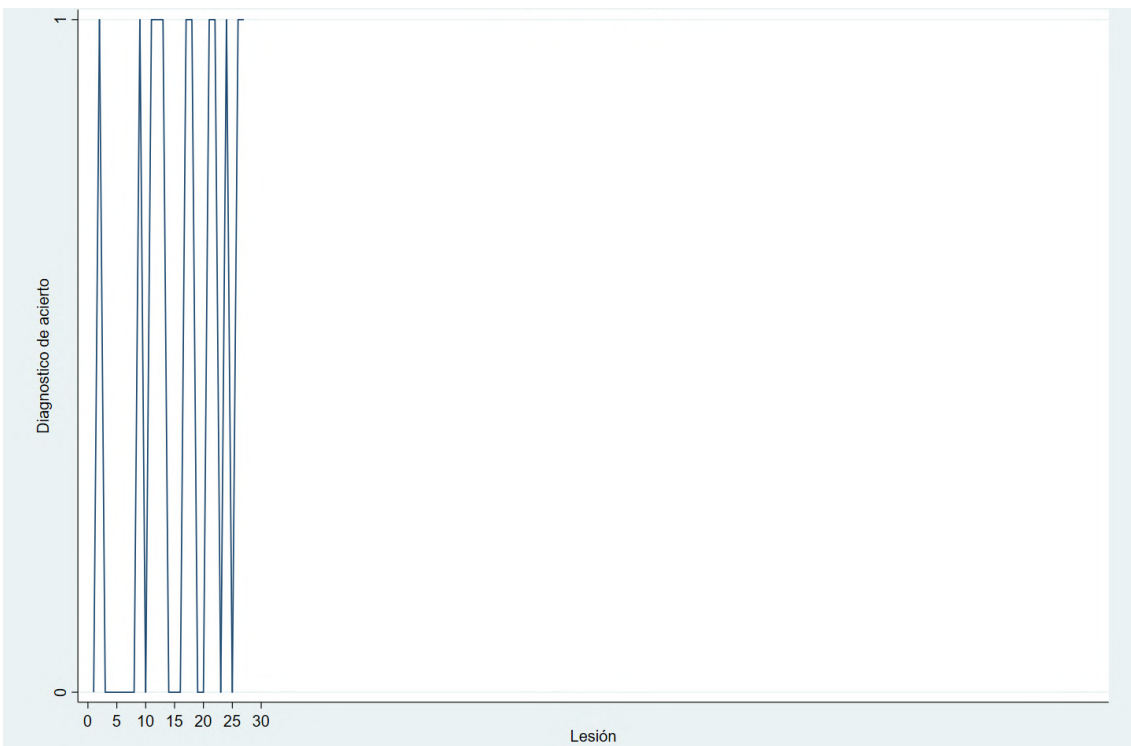
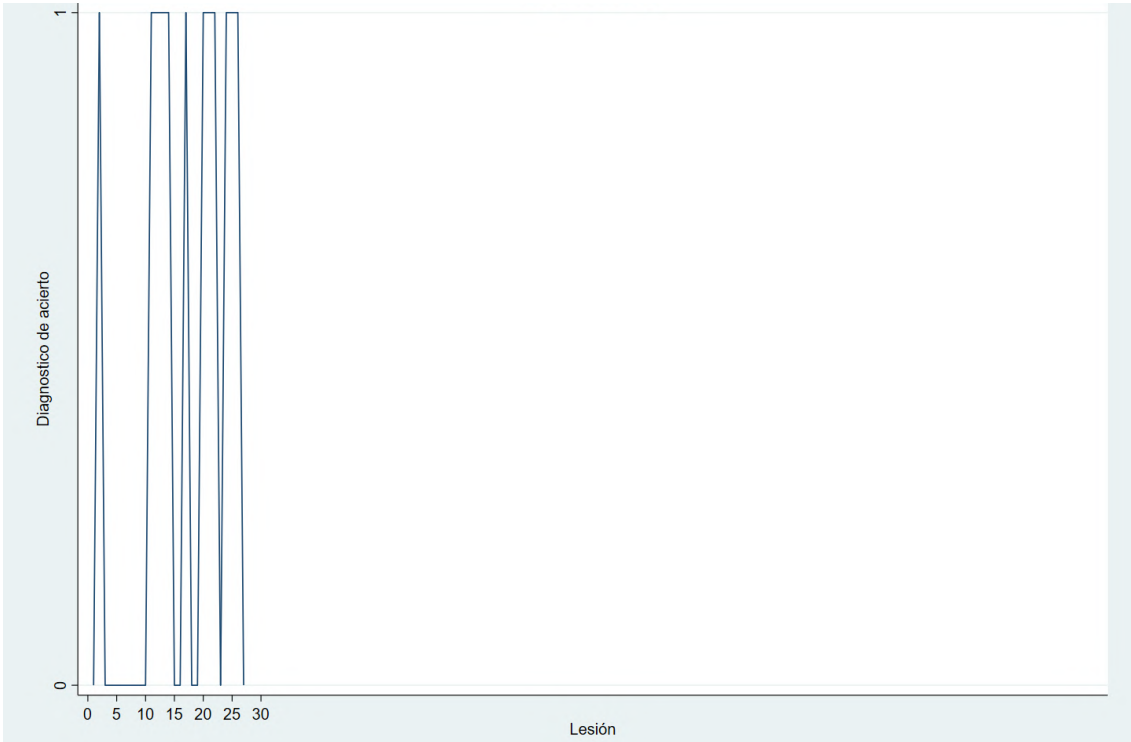


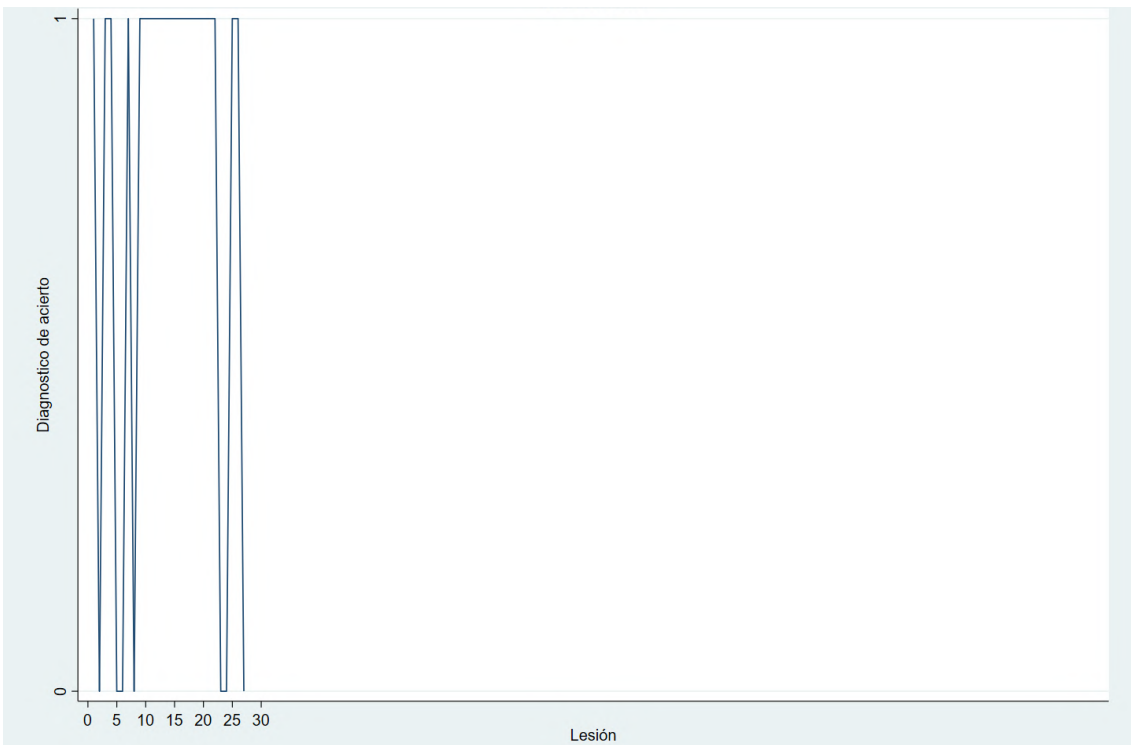
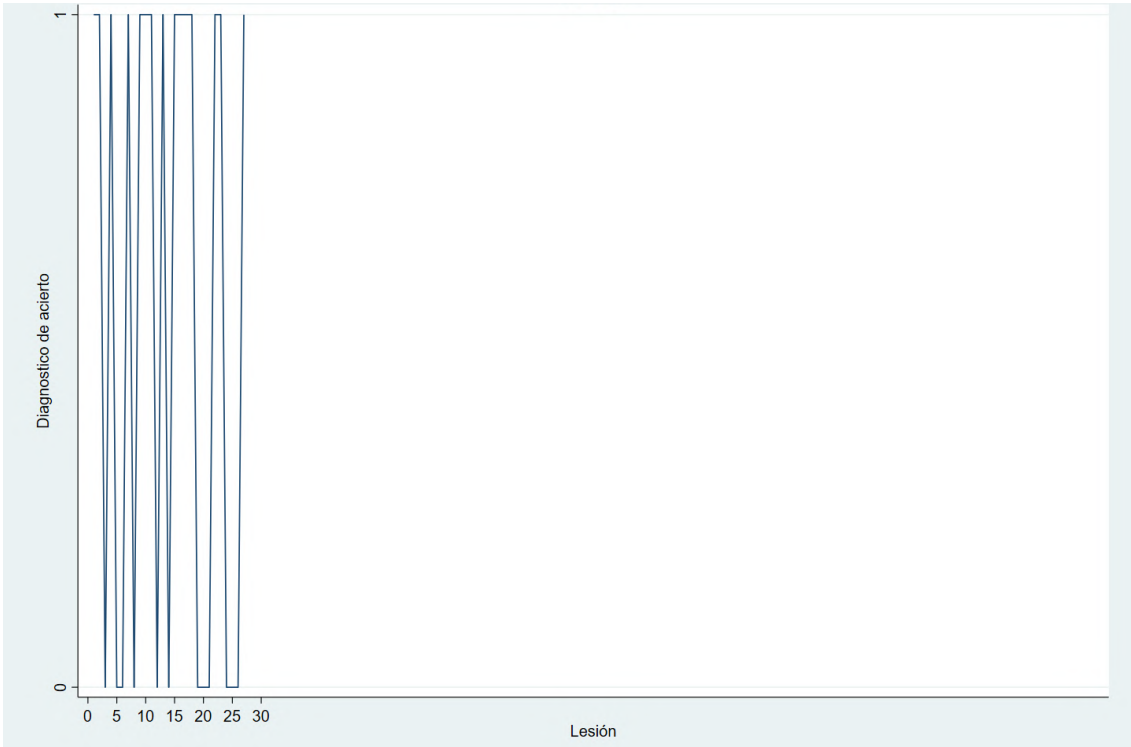












ANEXO 5: ARTÍCULO PUBLICADO SOBRE LOS HALLAZGOS DE MCR DEL LUPUS SUBCUTÁNEO SUBAGUDO INDUCIDO POR CAPECITABINA

Check for updates

Received: 8 May 2022 | Revised: 15 June 2022 | Accepted: 7 July 2022
DOI: 10.1111/dth.15705

LETTER

DERMATOLOGIC
THERAPY WILEY

Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by Capecitabine: Confocal microscopy and dermoscopy findings

Dear Editor,

Drug-induced cutaneous lupus erythematosus has been widely described, although its pathogenic mechanism has not been cleared up to date.¹ Drugs classically associated with drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (SACLE), such as calcium channel blockers, diuretics, and antifungals, have given way to proton-pump inhibitors and chemotherapy as the leading offensive agents.²

An 83-year-old woman was diagnosed with rectal adenocarcinoma. After surgical resection, adjuvant chemotherapy with oral capecitabine was initiated. One month after, the patient was referred to our dermatology clinic for evaluation of multiple erythematous annular scaly papules and plaques on the face, neckline, dorsum of both hands and scalp (Figure 1A). Dermoscopy showed thin arborizing vessels, big yellow dots, white scales and erythema (Figure 1B,C). We performed handheld reflectance confocal microscopy showing epidermal disarray with loss of the honeycomb pattern, spongiosis and exocytosis of little inflammatory cells (Figure 1D) and dermoepidermal

junction obscuration (Figure 1E). Histology revealed dense perivascular superficial lymphocytic infiltrate located in epidermis and hair follicles, vacuolar degeneration of the basal layer (Figure 1F) and many CD23+ cells (Figure 1G). Laboratory findings showed an increased titre of antinuclear antibodies and anti-Ro/SSA antibodies. Antihistone antibodies were negative. The clinical, histopathological and laboratory findings were compatible with drug-induced SACLE and capecitabine was suspected to be the offending drug. The lesions resolved rapidly after a week of treatment with topical mometasone and dose reduction of capecitabine, leaving no scarring. No discontinuation of the medication was needed.

Capecitabine is a prodrug of 5-Fluorouracil, approved for the oral treatment of breast and colorectal cancer.³ When compared to 5-fluorouracil, the more tolerable toxicity profile and the convenience of oral administration, have made its use more popular recently. Systemic toxicity attributed to capecitabine includes nausea, vomiting, and diarrhea. Known dermatologic side effects are

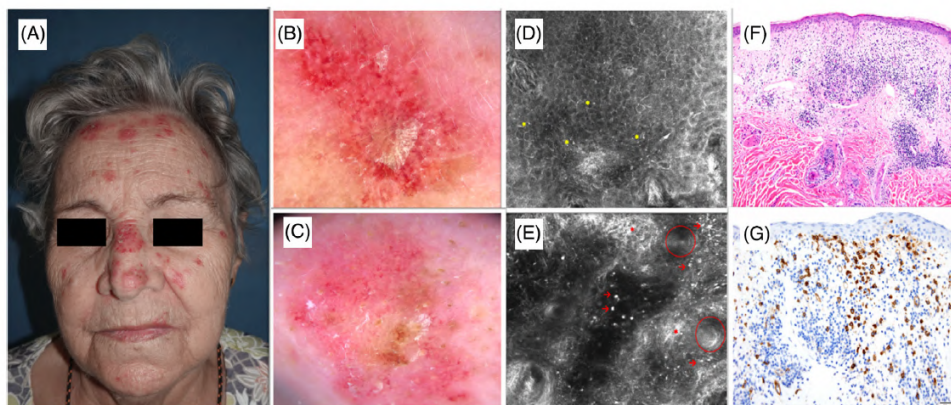


FIGURE 1 (A) Erythematous annular scaly papules and plaques on the face. (B,C) Dermoscopy showed thin arborizing vessels, big yellow dots, white scales, and erythema. (D) RCM at the level of the spinous layer: epidermal disarray with loss of the honeycomb pattern and exocytosis of inflammatory cells (yellow asterisks). (E) RCM at the level of the superficial dermis: dilated adnexal infundibulum with follicular hyperkeratosis (red circles), periadnexal inflammatory cell infiltrate and sparse inflammatory cells (red arrows) and degenerated collagen bundles (red asterisk). (F) Histology (Hematoxylin-Eosin stain $\times 30$) revealed dense perivascular superficial lymphocytic infiltrate located in epidermis and hair follicles, vacuolar degeneration of the basal layer. (G) CD123 immunostaining showing many CD123⁺ plasmacytoid dendritic cells.

hand-foot syndrome, pyogenic granuloma, vitiligo, onycholysis, and xerosis cutis.³

Since Weger et al.⁴ first reported SCLÉ induced by 5-FU and exacerbated by capecitabine in 2008, eight cases of SCLÉ associated with capecitabine have been reported.

Most of the cases correspond to SCLÉ, although cases of discoid lupus have also been described.^{4,5} Moreover, they tend to be refractory to routine treatment, responding only to discontinuation of the drug. However, to the best of our knowledge, our case is the first reported presenting an excellent response to topical treatment and a dose reduction of the drug, without the need to suspend it.^{4,5} The increasing use of Capecitabine makes it necessary to recognize this side effect early. Cutaneous LE (CLE) presents as a variety of clinical and histopathological features, often mimicking inflammatory conditions such as eczema or toxic skin reactions; as well as malignancies such as cutaneous squamocellular carcinoma.⁶ In our particular case, considering the implication of Capecitabine and the photodistributed erythematous rash, a differential diagnosis with actinic queratosis was mandatory. Therefore, noninvasive techniques, such as dermoscopy and RCM, display an important role supporting the diagnostic process. Among others, dermoepidermal junction obscuration or effacement are characteristic RCM-findings of CLE.⁶ Our case enlightens the usefulness of dermoscopy and RCM in making "in situ" diagnosis of cutaneous lupus erythematosus.


The patient in this manuscript has given written informed consent to the publication of their case details.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Virginia Velasco-Tamariz and Julia Montero-Menárguez conceived of the presented idea. Virginia Velasco-Tamariz and Keila Mitsunaga were involved in planning and supervised the work. Christian Gutiérrez-Collar aided in interpreting the results and worked on the manuscript. José Luis Rodríguez Peralto and Mario Puerta-Peña helped designed the figures. All authors discussed the results and commented on the manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Julia Montero-Menárguez¹ 
 Christian Gutiérrez-Collar¹
 Mario Puerta-Peña¹ 
 Keila Mitsunaga¹
 José Luis Rodríguez Peralto²
 Virginia Velasco-Tamariz¹ 

¹Department of Dermatology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

²Department of Pathology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

Correspondence

Julia Montero-Menárguez, Dermatology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Av. Córdoba s/n CP: 28041, Madrid, Spain.

Email: julia.montero.menarguez@gmail.com

ORCID

Julia Montero-Menárguez  <https://orcid.org/0000-0001-7514-8550>

Mario Puerta-Peña  <https://orcid.org/0000-0001-6273-0613>

Virginia Velasco-Tamariz  <https://orcid.org/0000-0003-4009-0525>

REFERENCES

- Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):18-30. doi:10.1016/j.ad.2012.09.007
- Borucki R, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus induced by drugs - novel insights. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):35-42. doi:10.1080/17512433.2020.1698290
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005;27:23-44.
- Weger W, Kränke B, Gerger A, Salmhofer W, Aberer E. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with fluorouracil and capecitabine. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2 Suppl 1):S4-S6. doi:10.1016/j.jaad.2007.06.040
- Kim WI, Kim JM, Kim GW, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine: 5-FU was innocent. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):e163-e164. doi:10.1111/jdv.13468
- Mazzilli S, Vollono L, Diluvio L, et al. The combined role of clinical, reflectance confocal microscopy and dermoscopy applied to chronic discoid cutaneous lupus and subacute lupus erythematosus: a case series and literature review. *Lupus*. 2021;30(1):125-133. doi:10.1177/0961203320958141

ANEXO 6: ARTÍCULO PUBLICADO SOBRE LOS HALLAZGOS DE MCR EN LAS LINFANGIECTASIAS ADQUIRIDAS.

Table 1 Continued

	Univariate model		Multivariate model		Univariate model		Multivariate model	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
AJCC 8th stage								
T1 vs T0	1.3 (0.79, 2.12)	0.298						
T2 vs T0	1.44 (0.73, 2.85)	0.288						
T2 vs T1					0.99 (0.56, 1.78)	0.963		
T3 vs T0	7.06 (2.78, 17.92)	<.001			5.36 (2.32, 12.35)	<.001		
T3 vs T1								
BWH stage								
T1 vs T0	1.29 (0.79, 2.11)	0.307			1.2 (0.7, 2.03)	0.511		
T2a vs T0	1.68 (0.88, 3.21)	0.114			7.86 (2.46, 25.12)	<.001		
T2a vs T1					1.51 (0.94, 2.4)	0.085		
T2b vs T1	10.08 (2.94, 34.57)	<.001						
INPP5A expression: HSE (Score 2 and 3) vs LSE (Score 1)	1.34 (0.67, 2.07)	0.182	0.94 (0.59, 1.51)	0.803			1.0 (0.6, 1.65)	0.991

AJCC-7: American Joint Committee on Cancer 7th edition; AJCC-8: American Joint Committee on Cancer 8th edition; BWH: Brigham and Women's Hospital; cm, centimeter; HR, hazard ratio; HSE, high staining expression; INPP5A, inositol polyphosphate 5-phosphatase A; LSE, low staining expression; mm, millimeter; SD, standard deviation.

*ANOVA F-test.

^bFisher's Exact.

*Thickness >6 mm or invasion of subcutaneous fat.

- 2 Majerus PW. Inositols do it all. *Genes Dev* 1996; 10: 1051–1053.
- 3 Maly CJ, Cumsy HJL, Costello CM, *et al*. Prognostic value of inositol polyphosphate-5-phosphatase expression in recurrent and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 846–853.
- 4 Cumsy HJL, Costello CM, Zhang N, *et al*. The prognostic value of inositol polyphosphate 5-phosphatase in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80(626–632): e621.
- 5 Sekulic A, Kim SY, Hostetter G, *et al*. Loss of inositol polyphosphate 5-phosphatase is an early event in development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1277–1283.

Dermoscopy and reflectance confocal microscopy features of acquired lymphangiectasias following surgery and radiotherapy of breast cancer

Dear Editor,

Acquired lymphangiectasias (AL) are a type of vascular anomalies constituted by dilations of pre-existing lymphatic vessels at the level of the papillary dermis, with or without lymphatic content in its interior. Their appearance after surgery or radiotherapy has been described, as well as spontaneous cases in elderly patients.^{1,2} We present main features of AL in a 75-year-old-woman after assessment with reflectance confocal microscopy (RCM).

The patient came 5 years after having been treated with breast conserving surgery (without lymphadenectomy) and radiotherapy (total dose of 42 Gy) after the diagnosis of an infiltrating ductal carcinoma. She referred the appearance of skin lesions in the lower-outer quadrant (LOQ) of the operated breast, with subsequent appearance of similar lesions toward the ipsilateral armpit (five in total). In a first evaluation at another center, these lesions were diagnosed as angiokeratomas. However, in view of recurrent episodes of "pseudo-purulent" material drainage and the occasional referred pain, she consulted at our department. The patient denied previous episodes of lymphedema in the upper extremity and had clinical checkups without evidence of relapse.

On physical examination, a larger, raised, well-defined papule of approximately 1.5 cm in the LOQ of the right breast was observed, with a reddish-pink color. Next to it, four smaller papules were observed scattered toward the armpit, of hard consistency on palpation (Fig. 1a).

Dermoscopy was performed with polarized light (DermLite Photo X) mounted on a digital camera, observing different dermoscopic patterns (Fig. 1b–d). Likewise, RCM (VivaScope 1500; MAVIG, Munich, Germany) was performed, observing rounded and dark cavities, well delimited and separated by thin septa, at the level of the papillary dermis (Fig. 2b,e). During the visit, a histological study was carried out, with the result of lymphangiectasias without histological signs of malignancy (Fig. 2c).

AL are lesions that can be observed in patients who have received oncological treatment and pose a broad differential

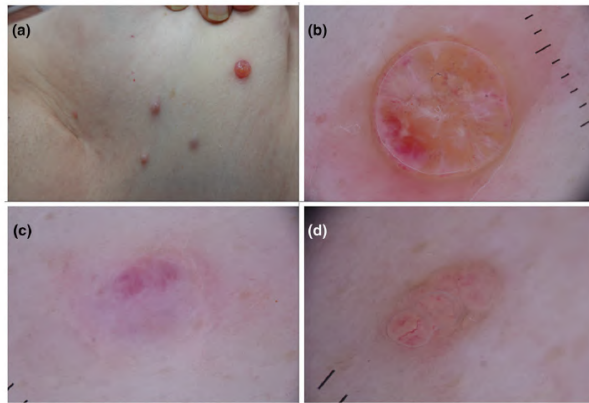


Figure 1 (a) Multiple grouped vesicles and bullae on the lower outer quadrant of the right breast. (b) Dermoscopy of a lesion showing red lacunae, whitish structures, and polymorphic vessels into a yellowish background. (c) Dermoscopy of a lesion showing reddish lacunae separated by septae. (d) Dermoscopic view of another lesion shows vascular structures into white-yellowish lacunae

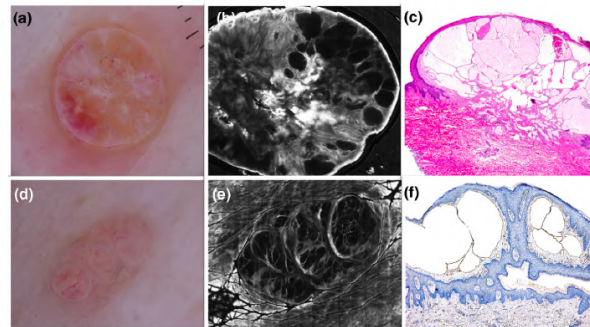


Figure 2 (a–b) Correspondence between dermoscopy and confocal images. Confocal microscopy (*mosaics*) shows multiple, well-defined, round dark cavities in the upper dermis. (c) Histopathology of a lesion consisting of dilated lymph vessels positioned within the papillary dermis, rising above the level of adjacent skin. The vessels show a homogeneous material within their lumina, and they are lined by a thin wall (*Hematoxylin-Eosin stain, original magnification × 40*). (d–e) Correspondence between dermoscopy and confocal images. Confocal microscopy (*mosaics*) showing well-defined, round dark cavities in the upper dermis separated by thin septum. (f) CD31 immunostain (*original magnification × 40*) showing immunoreactivity of endothelium in all microvessels

diagnosis, with very different therapeutic and prognostic implications. The greatest concern in this context is usually to rule out cutaneous metastases, although other differential diagnoses are *lymphangioma circumscriptum* (LC), angiosarcoma, verrucae, molluscum, hemangioma, angiokeratoma, and lymphangioendothelioma.

There are series of patients and case reports that review the clinical and dermoscopic characteristics of these lesions, as well as a case of RCM on an LC in a child.³ Likewise, there is a study that preliminarily evaluates the characteristics of benign vascular lesions with RCM that includes LC.⁴ However, so far

only one paper appears in the literature describing the particular characteristics of AL,⁵ and therefore descriptions of lymphatic abnormalities with RCM are very scarce. The use of this technique in vascular lesions is less described, although it is very useful for assessing the depth, flow, and even the diameter of the lymphatic vessels and is therefore useful for characterizing lymphatic anomalies and comparing them with blood capillaries.

Bearing in mind that AL are limited to the papillary dermis, RCM allows an optimum morphological study of these lesions by means of a non-invasive technique, thus avoiding more aggressive procedures in patients with a high risk of

ANEXO 7: ARTÍCULO PUBLICADO SOBRE LOS HALLAZGOS DE MCR EN LAS QUERATOSIS LIQUENOIDES.

Case Reports in
Dermatology

Case Rep Dermatol 2020;12:47–51

DOI: 10.1159/000506669

Published online: March 20, 2020

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel
www.karger.com/cde

Karger
Open access

This article is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>). Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

Case Series

Lichenoid Keratosis: A Clinical Trap without Secrets for Reflectance Confocal Microscopy

Sara Mazzilli^a Terenzio Cosio^a Elena Campione^a Salvador Gonzalez^b
Caterina Lanna^a Monia Di Prete^c Virginia Velasco^d Luca Bianchi^a

^aDermatologic Unit, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy; ^bMedicine and Medical Specialties Department, Alcala University, Madrid, Spain; ^cAnatomic Pathology, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy; ^dUniversity Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Keywords

Confocal microscopy · Lichenoid keratosis · Pink lesion · Polymorphic vascular pattern

Abstract

Lichenoid keratosis, also defined as benign lichenoid keratosis, was reclassified as lichen planus-like keratosis by Shapiro and Ackerman. Clinical and dermoscopic features of lichen planus-like keratosis can vary, often not providing useful and necessary information to perform an accurate diagnosis without performing a biopsy or histological examination. We describe 2 difficult to detect lichen planus-like keratosis cases in which we performed reflectance confocal microscopy. We underline the usefulness of this noninvasive diagnostic tool in the unclear cases of lichen planus-like keratosis.

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Lichenoid keratosis (LK), also known as benign LK, lichen planus-like keratosis (LPLK), or involuting lichenoid plaque, was first described in 1966 as a solitary form of lichen planus. It was later reclassified as LPLK by Shapiro and Ackerman [1]. Clinical and dermoscopic features of LK can vary, often not providing useful and necessary indications to perform an accurate diagnosis without performing a biopsy or histological examination. Here, we describe 2

KARGER

Sara Mazzilli
Viale Oxford 81
University of Rome, Tor Vergata
IT-00183 Rome (Italy)
Saramazzilli2@gmail.com

Downloaded from <http://karger.com/cde/article-pdf/12/1/47/231756/000506669.pdf> by Hospital Universitario 12 de Octubre user on 31 December 2023

cases of LPLKs evaluated by means of dermoscopy and reflectance confocal microscopy (RCM).

Case Reports

A 65-year-old woman, without family history of skin cancer, presented with a pink-violet solitary lesion on the leg of 2 years' duration (Fig. 1a). The lesion encrusted sporadically. On dermoscopy, it displayed a nonspecific pattern of benign or malignant skin tumors. It showed the presence of multiple polymorphous vascular patterns (linear, looped, and coiled vessels) distributed in the entire lesion as well as white and orange dots and clods (Fig. 1b). Examination by RCM revealed a typical honeycombing pattern at both the spinous and granular layers of the epidermis, with several round-oval dark structures consistent with comedo-like openings, and the presence of elongated cords corresponding to acanthotic (hyperplastic) epidermis bulging against the packed papillae (Fig. 1c). RCM also showed an inflammatory infiltrate at the dermo-epidermal junction closer to bulging packed papillae (Fig. 1d). Two RCM blocks illustrated the presence of inflammatory cells and melanophages. These features strongly suggested a diagnosis of inflamed or regressive benign keratotic lesion. Histopathologic examination confirmed the diagnosis of LPLK (Fig. 1e).

The second lesion was reported in a 45-year-old man. Dermoscopy revealed a polymorphous vascular pattern on a soft pink background and some light brown areas in the borders that could not be traced back to a real pigment network (Fig. 2a). These features were nonspecific and did not lead to a clinical diagnosis of benign or malignant lesion with certainty. We performed RCM showing the presence of a typical honeycombing pattern related to several round oval dark and hyper reflective oval structure, attributable to comedo-like openings (Fig. 2b). Moreover, an RCM mosaic performed at a deeper level revealed the presence of elongated cords, bulbous projections and, within the interpapillary spaces, several bright round cells, brisk inflammatory cells (Fig. 2c).

Discussion

Dermoscopic analysis does not support a reliable diagnosis in these cases because of the absence of specific criteria consistent with a melanocytic lesion. A previous stepwise RCM approach for solitary pink lesions by Gill and Gonzalez [2] has facilitated appropriate diagnosis. Following RCM examination, surgical excision of the lesions for histopathologic analysis confirms the RCM diagnosis of LK. To our knowledge, there is only one case described by Nagrani et al. [3] reporting the usefulness of RCM to detect an unclear case of LPLK. Due to this difficulty, wrong diagnosis of LK is very frequent [4]. Zaballos et al. [5] reported 24 cases of the dermoscopic pattern of intermediate stage in seborrheic keratosis regressing to LK, suggesting the presence in 63% of BCC, in 24% squamous cell carcinoma, in 6% seborrheic keratosis, and in 1% miscellaneous. In our cases, dermoscopy did not reveal peripheral gray pigment or other element strictly related to LPLK diagnosis, but only the presence of a polymorphous vascular pattern and some white-brown dots and clods. Nagrani et al. [3] reported the usefulness of RCM and dermoscopy in the diagnosis of difficult to detect LPLK, discussing the different stages of regression, which result in different appearances. Only few data are published on RCM pitfalls of difficult to detect LPLKs, confirming similar RCM aspects to our experience. In particular, typical honeycombing pattern related to several round oval dark and hyperre-

flective oval structures, attributable to comedo-like openings. Moreover, there were some bright round cells consistent with inflammation, located in the interpapillary spaces, and numerous bright-stellate spots or plump bright cells in the superficial dermis. Ramirez-Fort et al. [4] also reported the absence of discernible papillae consistent with an epidermal neoplasm (i.e., seborrheic keratosis), blunting the regular contour of the dermo-epidermal junction and allowing correct diagnosis [3, 4].

Conclusion

In conclusion, RCM is a useful tool to diagnose difficult cases of LK, revealing features invisible to dermoscopic approaches.

Statement of Ethics

Subjects have given their informed consent to publish their case (including publication of images), and the study protocol has been approved by the institute's committee on human research.

Disclosure Statement

The authors do not report any conflicts of interest related to this work.

Funding Sources

None.

Author Contributions

Dr. S.M., T.C., C.L., M.D.P., V.V., and Prof. E.C., S.G., L.B. contributed to conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND final approval of the version to be published; AND agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

References

- 1 Shapiro L, Ackerman AB. Solitary lichen planus-like keratosis. *Dermatologica*. 1966;132(5):386–92.
- 2 Gill M, González S. Enlightening the Pink: Use of Confocal Microscopy in Pink Lesions. *Dermatol Clin*. 2016 Oct;34(4):443–58.
- 3 Nagrani N, Jaimes N, Oliviero MC, Rabinovitz HS. Lichen planus-like keratosis: clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for an indeterminate cutaneous lesion. *Dermatol Pract Concept*. 2018 Jul;8(3):180–3.

- 4 Ramirez-Fort MK, Al Jalbout S, Kittler H, Pellacani G, Ramirez-Fort MK. Lichenoid keratosis: non-invasive imaging in the setting of diagnostic uncertainty. *Dermatol Pract Concept*. 2013 Apr;3(2):63–5.
- 5 Zaballos P, Blazquez S, Puig S, Salsench E, Rodero J, Vives JM, et al. Dermoscopic pattern of intermediate stage in seborrheic keratosis regressing to lichenoid keratosis: report of 24 cases. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):266–72.

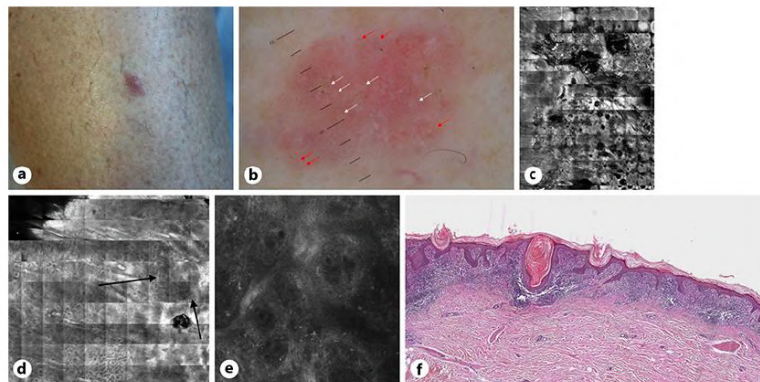


Fig. 1. **a** Clinical examination of a pink-violet oval lesion of the leg in a 65-year-old woman. **b** Dermoscopy showed the presence of a polymorphous vascular pattern (linear, looped, and coiled vessels) (red arrows). White and orange dots and clods can be detected (white arrows). **c** RCM mosaic (3 × 3 mm) revealed a typical honeycombing pattern at the spinous and granular layers of the epidermis, with several round dark oval structures consistent with comedo-like openings and the presence of elongated cords corresponding to hyperplastic epidermis, bulging against the packed papillae. **d** Inflammatory infiltrate in the epidermal layer can also be observed (arrows). **e** RCM block showing inflammatory infiltrate closer to epidermis thickening. **f** Histopathological examination illustrated hyperkeratosis, hypergranulosis, and variable acanthosis with focal parakeratosis of the epidermis. A dense lymphohistiocytic inflammatory infiltrate in a band-like horizontal disposition is also present.

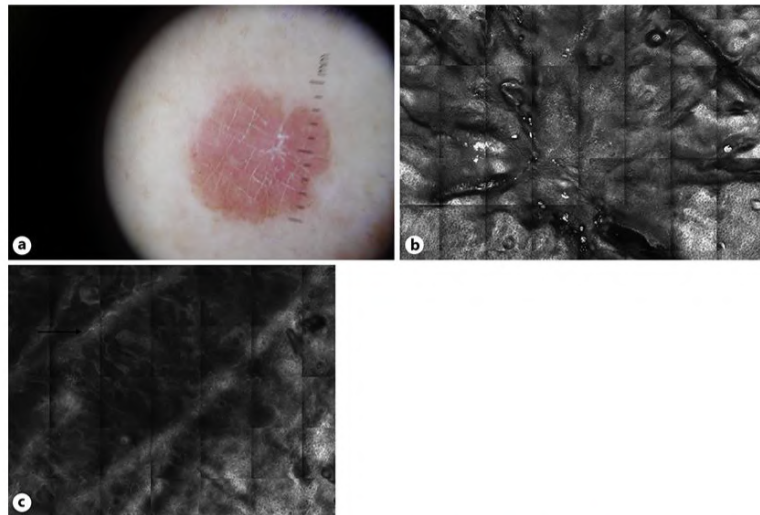


Fig. 2. **a** Dermoscopic image showing pink structureless areas. **b** RCM mosaic showed the presence of oval hyperreflective structures corresponding to comedo-like openings. **c** RCM mosaic performed at a deeper level illustrated elongated cords, bulbous projections and, within the interpapillary spaces, several bright round cells, consisting in a brisk inflammatory infiltrate.

